(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7538113号
(P7538113)

(45)発行日　令和6年8月21日(2024.8.21)

(24)登録日　令和6年8月13日(2024.8.13)

(51)国際特許分類		FI		
C07D 401/14 (2006.01)		C07D	401/14	
C07D 403/14 (2006.01)		C07D	403/14	CSP
C07D 491/052 (2006.01)		C07D	491/052	
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	106
C07D 519/00 (2006.01)		C07D	519/00	311

請求項の数　27　（全625頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-509800(P2021-509800)
(86)(22)出願日　令和1年8月20日(2019.8.20)
(65)公表番号　特表2021-535112(P2021-535112A)
(43)公表日　令和3年12月16日(2021.12.16)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/047252
(87)国際公開番号　WO2020/041301
(87)国際公開日　令和2年2月27日(2020.2.27)
審査請求日　令和4年6月10日(2022.6.10)
(31)優先権主張番号　62/765,318
(32)優先日　平成30年8月20日(2018.8.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/727,847
(32)優先日　平成30年9月6日(2018.9.6)
最終頁に続く

(73)特許権者　504378685
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 06511－6624 コネティカット州，ニュー ヘイブン，ジョージ ストリート 300
(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

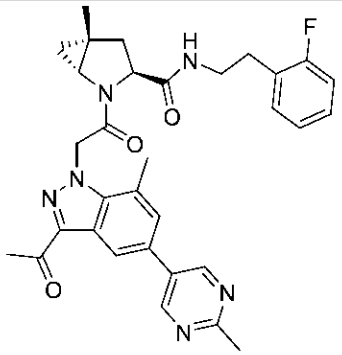
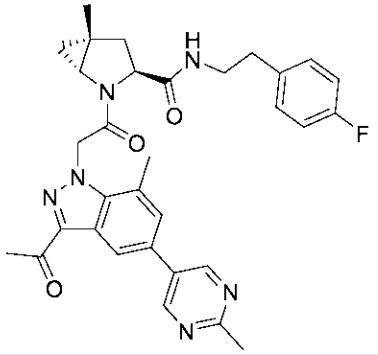
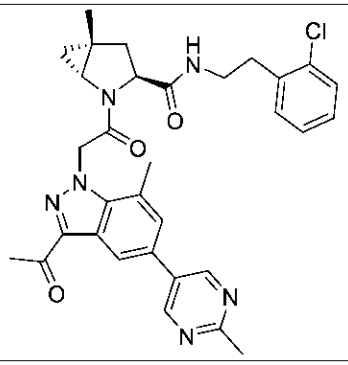
(54)【発明の名称】　補体Ｄ因子の医学的障害の治療のための医薬化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の表

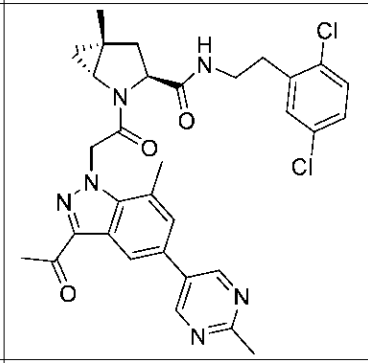
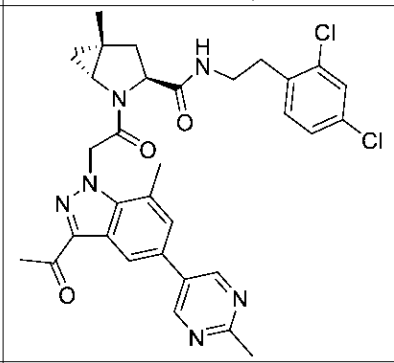
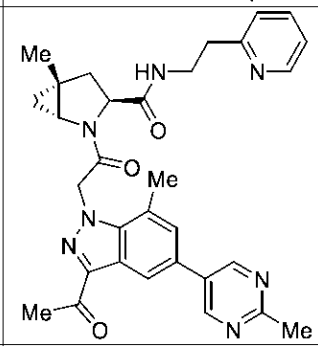
10

20

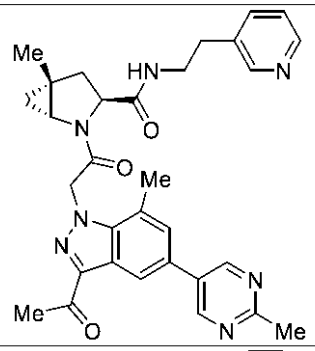
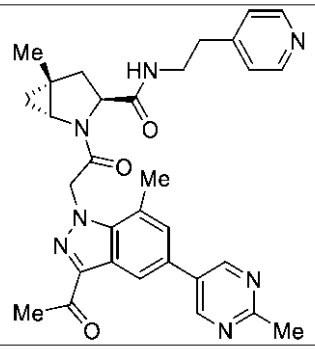
【化６２１】

化合物番号	構造
1	
2	
3	

【化６２２】

化合物番号	構造
4	
5	
6	

【化６２３】

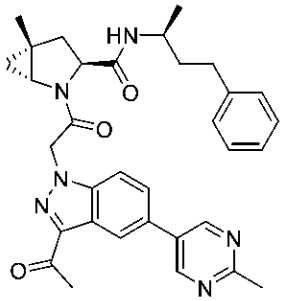
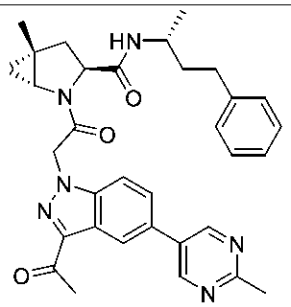
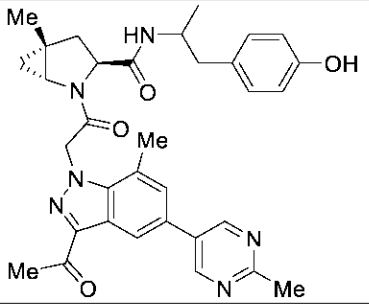
化合物番号	構造
7	
8	

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。

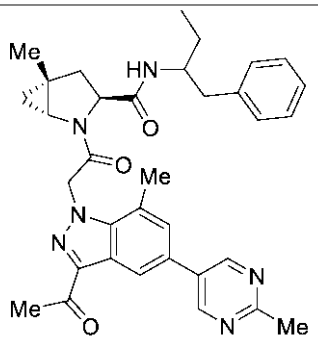
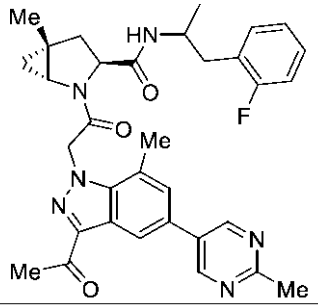
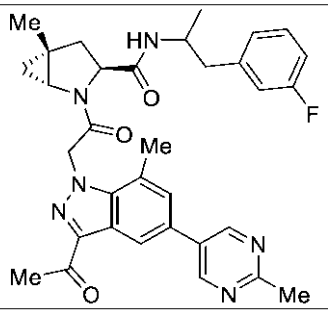
【請求項２】

以下の表

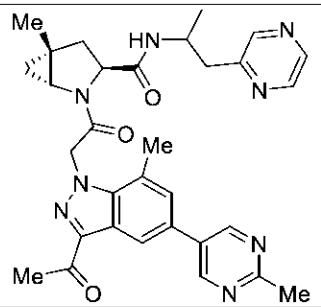
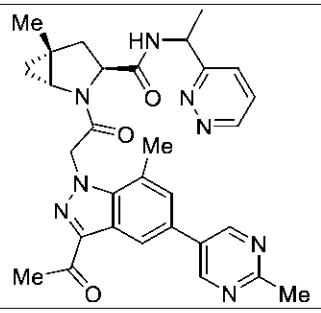
【化６２４】

化合物番号	構造
12	
13	
147	

【化６２５】

化合物番号	構造
173	
186	
187	

【化６２６】

化合物番号	構造
188	
189	

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３】

請求項１または２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４】

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、補体Ｄ因子媒介性障害を治療するための、請求項１または２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３に記載の医薬組成物。

【請求項５】

前記対象がヒトである、請求項４に記載の組成物。

【請求項６】

前記障害がＣ３腎症である、請求項５に記載の組成物。

【請求項７】

前記障害が眼科障害である、請求項５に記載の組成物。

【請求項８】

前記障害が加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）である、請求項５に記載の組成物。

【請求項９】

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５に記載の組成物。

【請求項１０】

前記障害がＣ３腎炎である、請求項５に記載の組成物。

【請求項１１】

前記障害がデンスデポジット病である、請求項５に記載の組成物。

【請求項１２】

請求項１または２に記載の化合物または請求項３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薬剤の製造方法。

【請求項１３】

前記治療の対象がヒトである、請求項１２に記載の方法。
【請求項１４】
前記障害がＣ３腎症である、請求項１３に記載の方法。
【請求項１５】
前記障害が眼科障害である、請求項１３に記載の方法。
【請求項１６】
前記障害が加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）である、請求項１３に記載の方法。
【請求項１７】
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１３に記載の方法。
【請求項１８】
前記障害がＣ３腎炎である、請求項１３に記載の方法。
【請求項１９】
前記障害がデンスデポジット病である、請求項１３に記載の方法。
【請求項２０】
補体Ｄ因子媒介性障害を治療するための薬剤を調製するための、請求項１または２に記載の化合物または請求項３に記載の医薬組成物の使用。
【請求項２１】
前記治療の対象がヒトである、請求項２０に記載の使用。
【請求項２２】
前記障害がＣ３腎症である、請求項２１に記載の使用。
【請求項２３】
前記障害が眼科障害である、請求項２１に記載の使用。
【請求項２４】
前記障害が加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）である、請求項２１に記載の使用。
【請求項２５】
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２１に記載の使用。
【請求項２６】
前記障害がＣ３腎炎である、請求項２１に記載の使用。
【請求項２７】
前記障害がデンスデポジット病である、請求項２１に記載の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本出願は、２０１８年８月２０日に出願された米国出願第６２／７６５，３１８号；及び２０１８年９月６日に出願された米国出願第６２／７２７，８４７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。
【０００２】
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アリール、ヘテロアリール、及び複素環式薬物を提供する。
【背景技術】
【０００３】
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。３０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。
【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初期の、及び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（H_2O）が生成し、これがＢ因子と結合してＣ３（H_2O）Ｂ複合体を形成する。補体Ｄ因子は、Ｃ３（H_2O）Ｂ複合体内のＢ因子を切断して、ＢａとＢｂを形成するように作用する。ＢｂフラグメントはＣ３（H_2O）と結合したままで、副経路Ｃ３コンバターゼ Ｃ３（H_2O）Ｂｂを形成する。さらに、Ｃ３コンバ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、Ｄ因子が切断して後期副経路Ｃ３コンバターゼＣ３ｂＢｂを生成する。副経路Ｃ３コンバターゼのこの後者の形態は、定義された３つすべての補体経路内で重要な下流増幅を提供し、最終的に、Ｃ５からＣ５ａと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集合につながり得る。Ｃ５ｂは、Ｃ６、Ｃ７、Ｃ８、及びＣ９因子の膜侵襲複合体への集合において作用し、細胞を溶解することによって病原性細胞を破壊することができる。

【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、いずれも強力なアナフィラトキシンであるＣ３ａ及びＣ５ａの生成に寄与しており、これらは、多くの炎症性疾患にも関与している。したがって、いくつかの場合では、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。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、加齢性黄斑変性症（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。

【０００６】

さらなる補体媒介性障害として、Ｃ３腎症（Ｃ３Ｇ）に分類される障害が挙げられる。Ｃ３Ｇは、デンスデポジット病（ＤＤＤ）及びＣ３糸球体腎炎（Ｃ３ＧＮ）からなる最近定義された病型であり、これには、補体副経路及び終末補体経路の活性上昇により、補体Ｃ３のみからなり、免疫グロブリン（Ｉｇ）を含まない糸球体沈着が引き起こされる慢性腎疾患の集団が包含される。

【０００７】

免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎（ＩＣ－ＭＰＧＮ）は、Ｃ３Ｇと多くの臨床的、病理学的、遺伝的及び実験的特徴を共有する腎疾患であり、したがってＣ３Ｇの姉妹疾患とみなすことができる。ＩＣ－ＭＰＧＮ患者の大多数では、腎疾患を続発する基礎疾患または基礎障害（最も一般的には感染症、自己免疫疾患、または単クローン性免疫グロブリン血症）が特定されている。特発性ＩＣ－ＭＰＧＮ患者は、Ｃ３Ｇにおいて観察されるものと同様の低いＣ３レベル及び正常なＣ４レベル、ならびに異常な副経路活性に関連する同じ遺伝的または後天的因子の多くを有し得る。現時点での仮説は、ＩＣ－ＭＰＧＮの大半が古典的経路の過剰な活性に起因することを示唆しているものの、Ｃ３が低くＣ４が正常な患者は、副経路の活性が有意に過剰である可能性が高い。Ｃ３が低くＣ４が正常なＩＣ－ＭＰＧＮ患者は、副経路を阻害することにより、恩恵を受ける可能性がある。

【０００８】

補体カスケードに関連している他の障害として、非典型溶血性尿毒症症候群（ａＨＵＳ）、溶血性尿毒症症候群（ＨＵＳ）、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、視神経脊髄炎（ＮＭＯ）、重症筋無力症（ＭＧ）、脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎（ＮＡＳＨ）、肝炎、肝硬変、肝不全、皮膚筋炎、及び筋萎縮性側索硬化症が挙げられる。

【０００９】

Ｄ因子は、補体副経路におけるその初期の必須の役割、ならびに補体古典経路及び補体レクチン経路内のシグナル増幅におけるその潜在的な役割のために、補体カスケードの阻害または調節の魅力的な標的である。Ｄ因子の阻害は、経路を効果的に遮断し、膜侵襲複合体の形成を減弱させる。

【００１０】

Ｄ因子の阻害剤を開発するための初期の試みがなされてはいるが、現在、臨床的に承認された低分子のＤ因子阻害剤は存在しない。Ｄ因子阻害剤化合物の例は、以下の開示に記載されている。

【００１１】

「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のためにＢｉｏＣｒｙｓｔに譲渡された追加の特許には、米国登録特許１０，１２５，１０２及び米国出願ＵＳ２０１８－０３６２４５８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。

【００１２】

「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。

【００１３】

「Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｙ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ」と題するＬｉｆｅｓｃｉ ＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓのＰＣＴ特許公開ＷＯ２０１７／０９８３２８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。

【００１４】

「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。

【００１５】

「Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｇｌｏｍｅｒｕｌｏｎｅｐｈｒｉｔｉｓ ａｎｄ ｏｔｈｅｒ ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ｄｉｓｅａｓｅｓ」と題するＡｌｅｘｉｏｎ ＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓのＰＣＴ特許公開ＷＯ１９９５／０２９６９７には、補体系の異常活性化を伴う糸球体腎炎及び炎症状態の治療のための補体経路のＣ５に対する抗体が開示されている。Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌの抗Ｃ５抗体エクリズマブ（Ｓｏｌｉｒｉｓ（登録商標））は現在、市場で唯一の補体特異的抗体であり、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）に対する最初の、及び唯一承認された治療薬である。

【００１６】

さらなる補体Ｄ因子阻害剤は、米国特許第９，５９８，４４６号；第９，６４３，９８６号；第９，６６３，５４３号；第９，６９５，２０５号；第９，７３２，１０３号；第９，７３２，１０４号；第９，７５８，５３７号；第９，７９６，７４１号；第９，８２８，３９６号；第１０，０００，５１６号；第１０，００５，８０２号；第１０，０１１，６１２号；第１０，０８１，６４５号；第１０，０８７，２０３号；第１０，０９２，５８４号；第１０，１００，０７２号；第１０，１３８，２２５号；第１０，１８９，８６９号；第１０，１０６，５６３号；第１０，３０１，３３６号；及び第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ＵＳ２０１６－０３６１３２９号；第ＵＳ２０１６－０３６２４３２号；第ＵＳ２０１６－０３６２４３３号；第ＵＳ２０１６－０３６２３９９号；第ＵＳ２０１７－００５６４２８号；第ＵＳ２０１７－００５７９５０号；第ＵＳ２０１７－００５７９９３号；第ＵＳ２０１７－０１８９４１０号；第ＵＳ２０１７－０２２６１４２号；第ＵＳ２０１７－０２６０２１９号；第ＵＳ２０１７－０２９８０８４号；第ＵＳ２０１７－０２９８０８５号；第ＵＳ２０１８－００２２７６６号；第ＵＳ２０１８－００２２７６７号；第ＵＳ２０１８－００７２７６２号；第ＵＳ２０１８－００３００７５号；第ＵＳ２０１８－０１６９１０９号；第ＵＳ２０１８－０１７７７６１号；第ＵＳ２０１８－０１７９１８５号；第ＵＳ２０１８－０１７９１８６号；第ＵＳ２０１８－０１７９２３６号；第ＵＳ２０１８－０１８６７８２号；第ＵＳ２０１８－０２０１５８０号；第ＵＳ２０１９－００３１６９２号；第ＵＳ２０１９－００４８０３３号；第ＵＳ２０１９－０１４４４７３号；及び第ＵＳ２０１９－０２１１０３３号に記載されており、これらはいずれもＡｃｈｉｌｌｉｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃが所有している。

【００１７】

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】

【００１８】

【文献】米国特許第６，６５３，３４０号明細書

【文献】米国特許出願公開第２０１９／０１４２８０２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

【発明の概要】

【００１９】
本発明は、式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、式ＸＸＩ、式ＸＸＩＩ、もしくは式ＸＸＩＩＩ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、場合により薬学的に許容される組成物中に含み、その場合、Ａ基上の少なくとも１つの置換基が、アリール、ヘテロアリールまたは複素環置換基である。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。
【００２０】
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することができる。一実施形態では、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する。一実施形態では、以下により詳細に記載するように、場合により薬学的に許容される組成物中の、有効量の式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、式ＸＸＩ、式ＸＸＩＩ、もしくは式ＸＸＩＩＩ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。
【００２１】
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、IC_{50}が、約２０、３０、４０、５０、６０、７５もしくは１００μＭまたはそれ以上である）か、またはＤ因子阻害に対するＢＳＥＰ阻害（例えば、ＢＳＥＰのIC_{50}阻害／補体Ｄ阻害剤のIC_{50}阻害）の治療指数が、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。
【００２２】
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、R^3位もしくはR^2位にあるか、またはR^3とR^2を組み合わせた基である。
【００２３】
アミドに対してオルト位にあるＢ環置換基（例えば、２－（結合点）－３－メチル－６－置換－ピリジンまたは２－（結合点）－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する場合がある。
【００２４】
本発明の一態様では、本発明の活性化合物のR^{301}アシル化実施形態を提供し、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を示す。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を（１つまたは複数を連続的に）、カルボン酸、スルホニル基、ヒドロキシル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）

Ａｎａｌｏｇ Ｓｅｍｉｇｌｕｔｉｄｅ”，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族酸、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することもできる。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することができる少なくとも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の脂肪族またはヘテロ脂肪族炭素範囲を有する。

【００２５】

一実施形態では、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、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、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またはプロドラッグは、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。

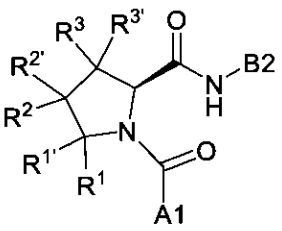
【００２６】

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方法を提供し、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、ｍｅｎｉｎｇｏｃｏｃｃａｌ感染症（例えば、敗血症及び／または髄膜炎）、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ感染症、またはＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅもしくはＨａｅｍｏｐｈｉｌｕｓインフルエンザｂ型（Ｈｉｂ）などの被包性の生物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、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。

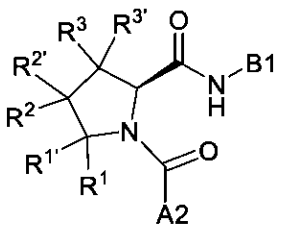
【００２７】

本発明の一態様では、場合により薬学的に許容される担体中の、式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、もしくは式ＶＩＩＩの化合物：

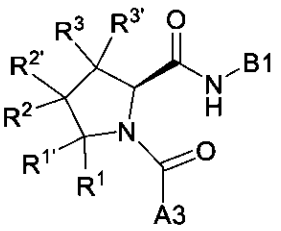
【化１】



（Ｉ）、

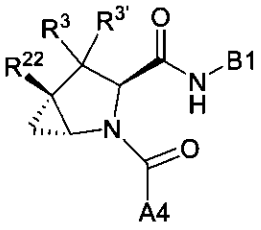
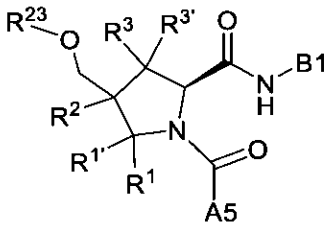
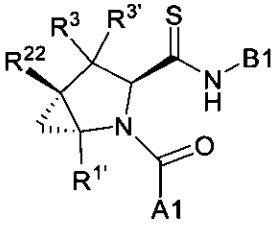
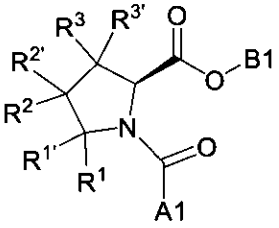
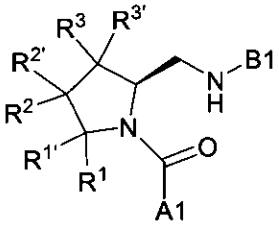


（ＩＩ）、



（ＩＩＩ）、

【化２】


（ＩＶ）、

（Ｖ）、

（ＶＩ）、

（ＶＩＩ）、もしくは

（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、もしくは単離された異性体を提供し；

式中：

ｘが、０、１、または２であり；

ｎが、１、２、３、または４であり；

ｑが、０、１、２、または３であり；

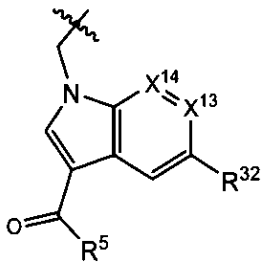
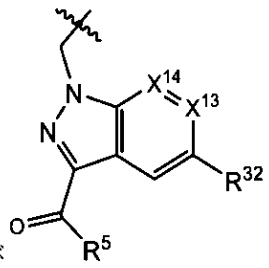
R^1、$R^{1'}$、R^2、$R^{2'}$、R^3、及び$R^{3'}$が、それぞれ独立して、必要に応じて、及び安定した化合物をもたらす場合にのみ、水素、－C_0－C_4アルキルNR^9R^{12}、－C_0－C_4アルキルOR^{12}、C_1－C_6ハロアルキル、－SO_2R^{11}、ハロゲン、ヒドロキシル、及びC_1－C_6アルキルから選択され；

またはR^1とR^2が、一緒になって３～６員の炭素環を形成し；

またはR^2とR^3が、一緒になって３～６員の炭素環を形成し；

Ａ１が：

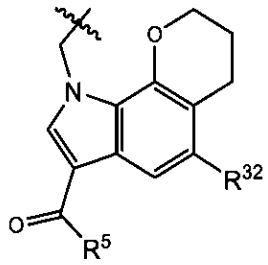
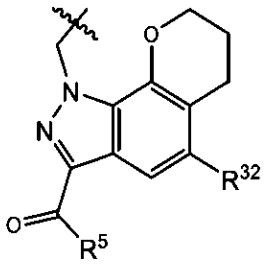
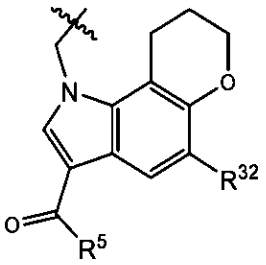
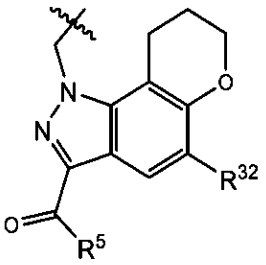
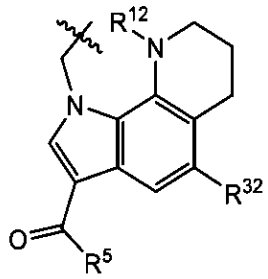
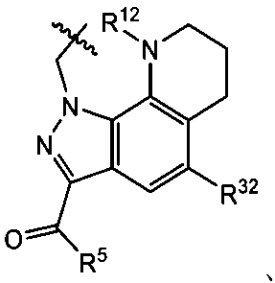
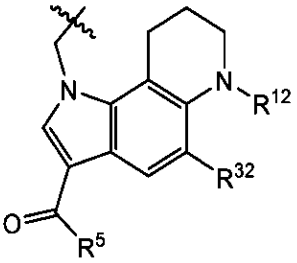
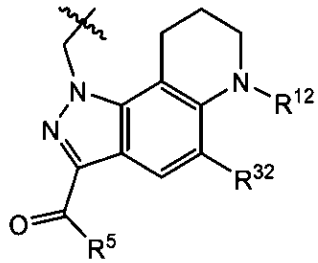
【化３】


及び


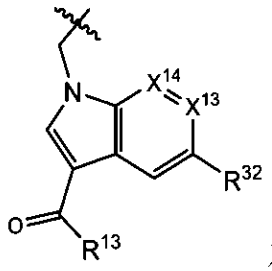
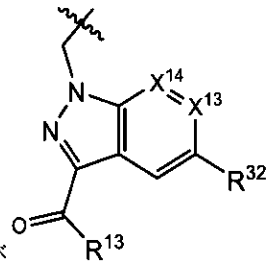
から選択され；

Ａ２が：

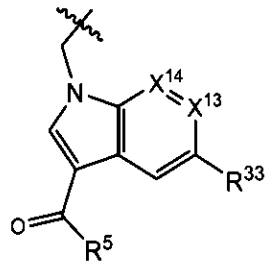
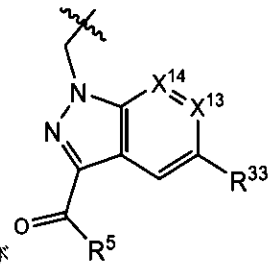
【化４】


、

、

、

、

、

、

、及び


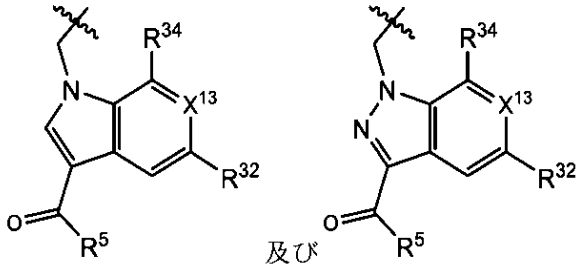
から選択され；
Ａ３が：
【化５】


及び


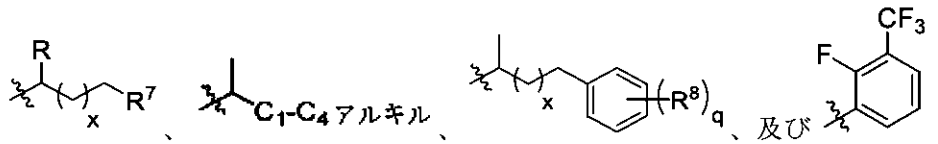
から選択され；
Ａ４が：
【化６】


及び


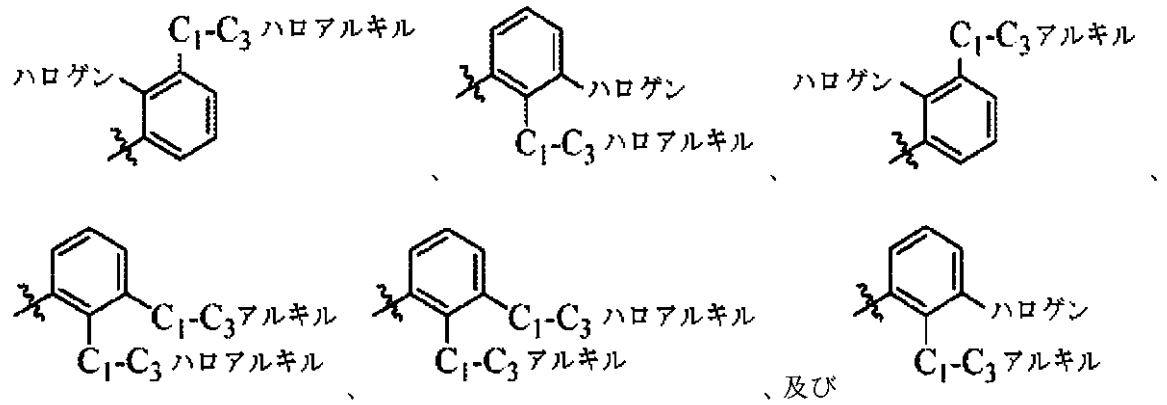
から選択され；
Ａ５が：
【化７】



から選択され；
Ｂ１が、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ０－Ｃ４アルキル－アリール、Ｃ０－Ｃ４アルキル－ヘテロアリール、及びＣ０－Ｃ４アルキル－複素環から選択され、その場合、各Ｂ１を、場合により、独立して、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、－ＣＯＯＨ、シアノ、Ｃ２－Ｃ６アルカノイル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、－Ｃ０－Ｃ４アルキルＮＲ９Ｒ１２、－Ｃ０－Ｃ４アルキルＯＲ１２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－ＳＯ２Ｒ１１、及びＣ１－Ｃ６ハロアルコキシから選択される１つ、２つ、３つまたは４つの基で置換することができ；
Ｂ２が：
【化８】

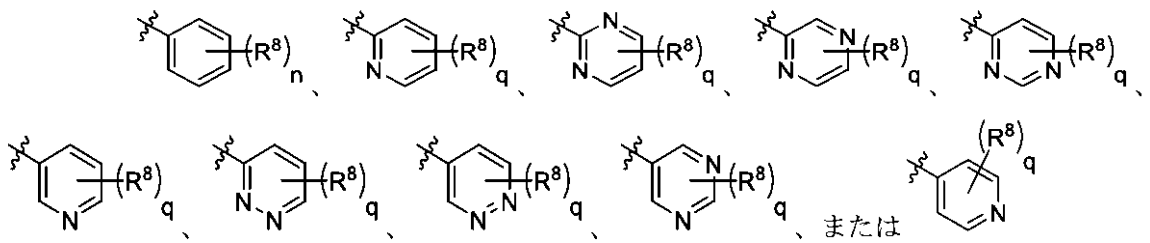


から選択され；
代替の実施形態では、Ｂ２が：
【化９】



から選択され；
Ｒが、水素またはＣ１－Ｃ４アルキルであり；
Ｒ５が、Ｃ１－Ｃ３アルキル、－ＮＲ９Ｒ１０、及び－ＮＲ９ＯＲ１０から選択され；
またはＲ５が、－Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＲ９であり；
Ｒ７が、

【化１０】



であり；

各Ｒ^{8}が、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^{9}Ｒ^{10}、－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキルＯＲ^{9}、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；

代替の実施形態では、Ｒ^{8}は水素であり；

各Ｒ^{9}及びＲ^{10}が、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}が、独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、－ＯＲ^{9}、及び－ＮＲ^{9}Ｒ^{10}から選択され；

代替の実施形態では、Ｒ^{11}は水素であり；

各Ｒ^{12}が、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；

特定の実施形態では、各Ｒ^{12}は、独立して、水素または－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{11}であり；

Ｒ^{13}が－ＮＲ^{9}ＯＲ^{10}であり；

Ｘ^{13}及びＸ^{14}が、独立して、Ｎ及びＣＲ^{31}から選択され；

Ｒ^{22}が、－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキルＮＲ^{9}Ｒ^{12}、－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキルＯＲ^{12}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{11}、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；

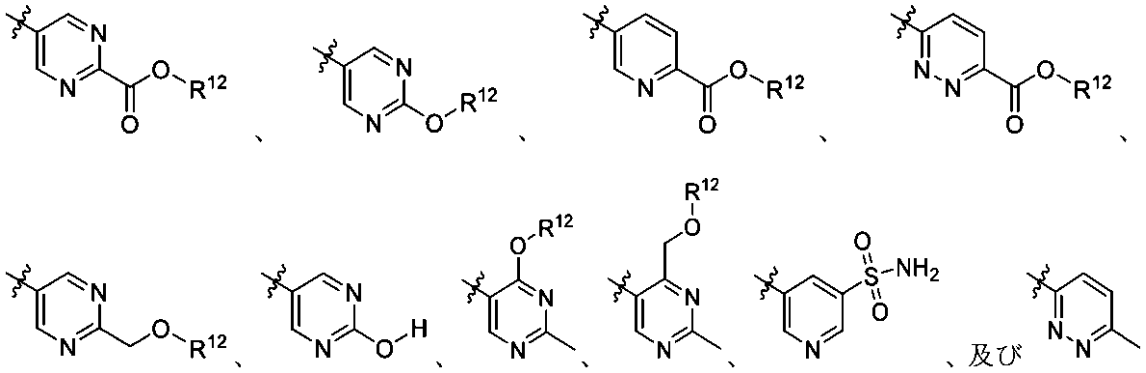
Ｒ^{23}が、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル－アリール、－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル－ヘテロアリール、及び－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキル－複素環から選択され；

各Ｒ^{31}が、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、ヒドロキシル、－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキルＮＲ^{9}Ｒ^{12}、－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキルＯＲ^{12}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{11}、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシから選択され；

Ｒ^{32}が、アリール、ヘテロアリール、及び複素環から選択され、その場合、アリール、ヘテロアリール、または複素環を、場合により、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、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{11}、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^{9}Ｒ^{12}、－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキルＯＲ^{12}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{11}、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つの基で置換することができ；

Ｒ^{33}が、

【化１１】



から選択され；

Ｒ^{34}が、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキルＮＲ^{9}Ｒ^{12}、－Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキルＯＲ^{12}、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－ＳＯ$_2$Ｒ^{11}、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシから選択される。

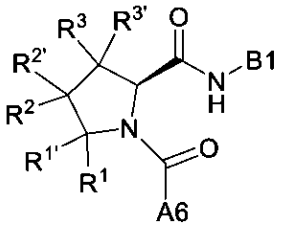
【００２８】

式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、または式ＶＩＩＩ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、開示する。

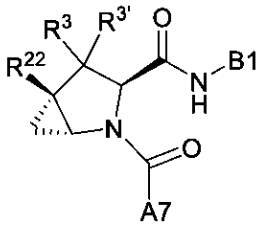
【００２９】

本発明の一態様では、場合により薬学的に許容される担体中の、式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、式ＸＸＩ、式ＸＸＩＩ、もしくは式ＸＸＩＩＩの化合物：

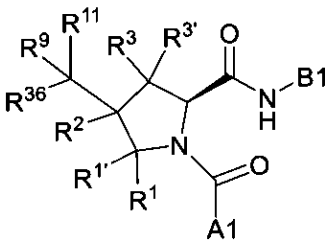
【化１２】



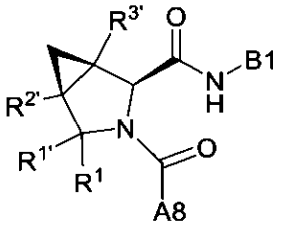
（ＩＸ）、



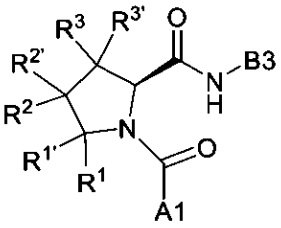
（Ｘ）、



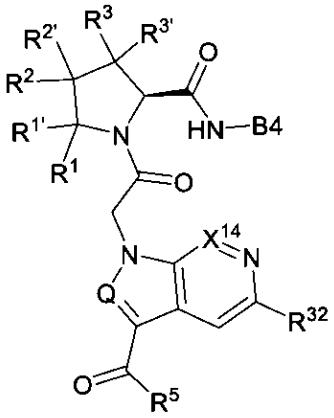
（ＸＩ）、



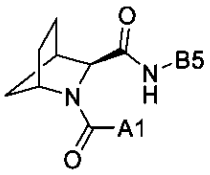
（ＸＩＩ）、



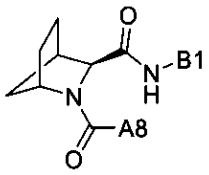
（ＸＩＩＩ）、



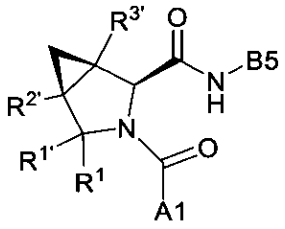
（ＸＩＶ）、



（ＸＶ）、

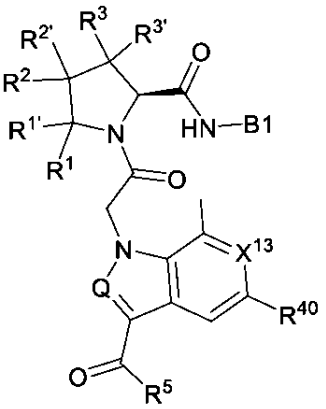


（ＸＶＩ）、

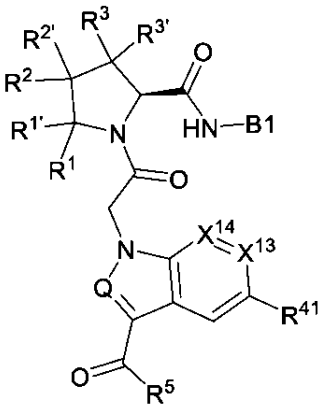


（ＸＶＩＩ）、

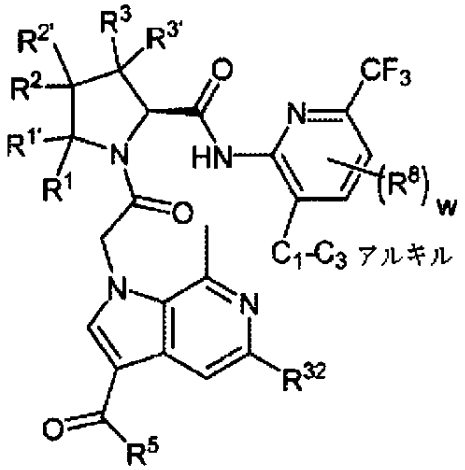
【化１３】



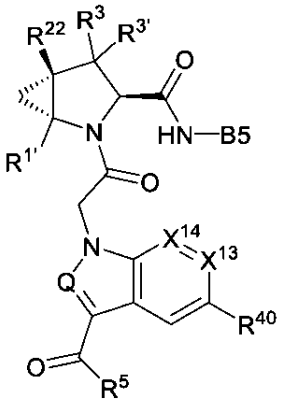
（ＸＶＩＩＩ）、



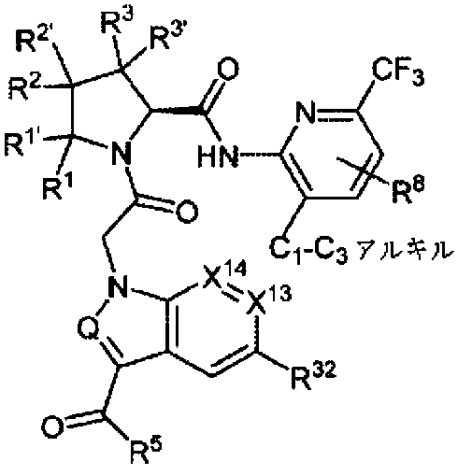
（ＸＩＸ）、



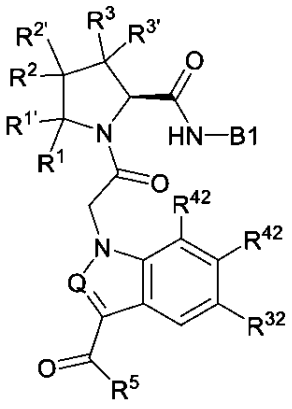
（ＸＸ）、もしくは



（ＸＸＩ）、



（ＸＸＩＩ）、



（ＸＸＩＩＩ）、

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、もしくは単離された異性体を提供し；

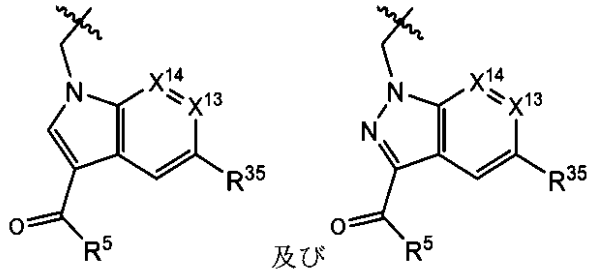
Ｑが、ＣＨまたはＮであり；

Ｑ１が、CH_2、Ｏ、ＮＨ、またはNR^9であり；

ｗが、０、１、または２であり；

Ａ６が：

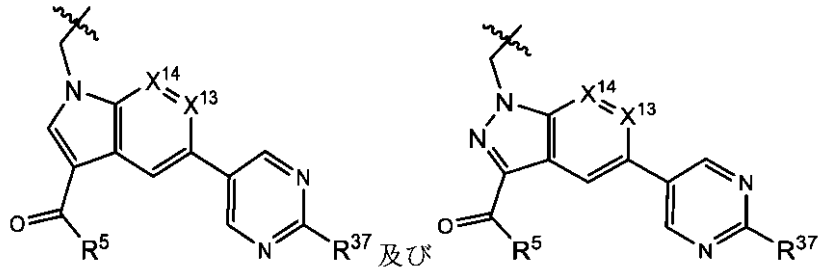
【化１４】



から選択され；

Ａ７が：

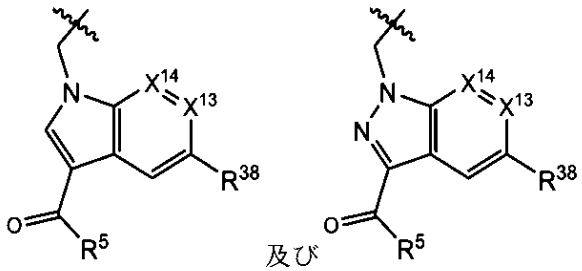
【化１５】



から選択され；

Ａ８が：

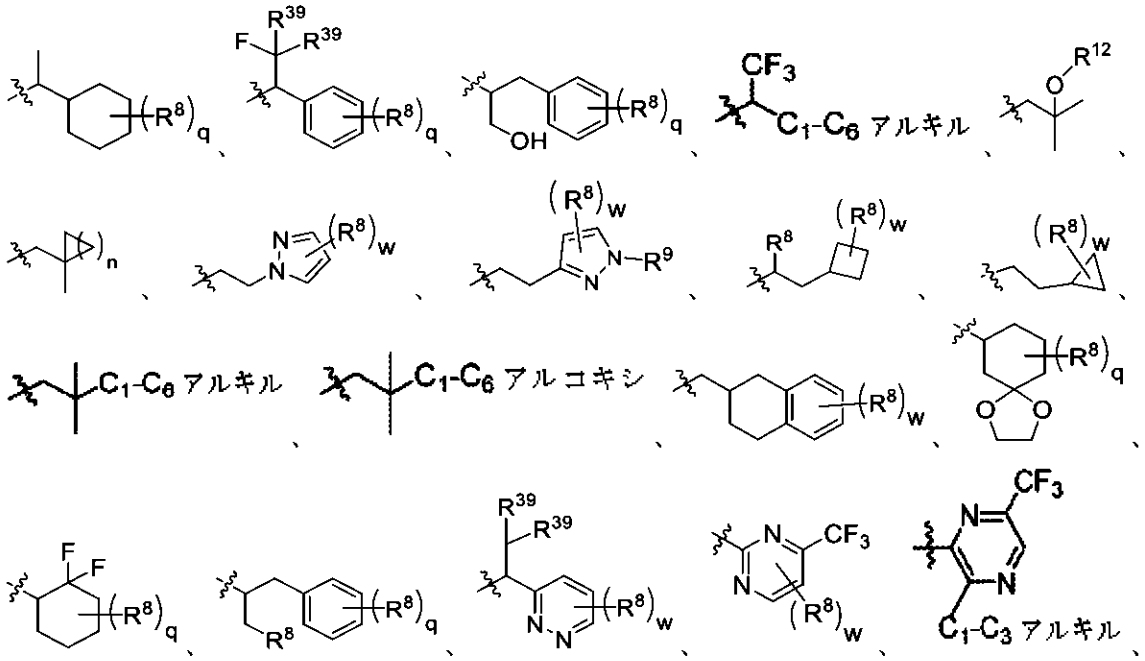
【化１６】



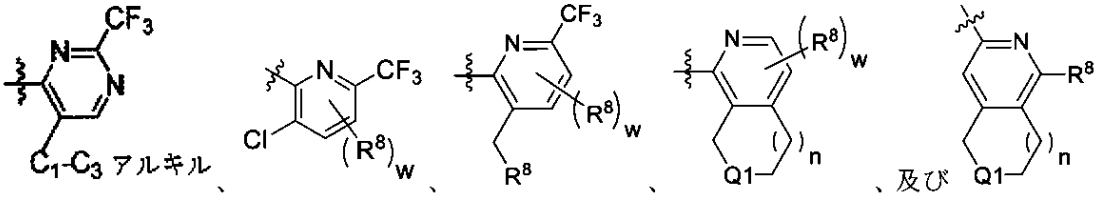
から選択され；

Ｂ３が：

【化１７】



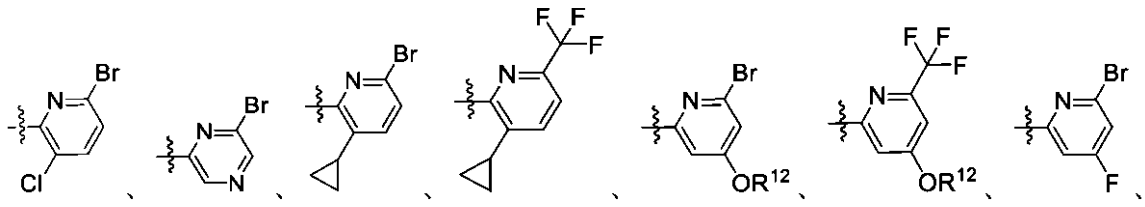
【化１８】



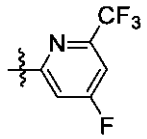
から選択され；

Ｂ４が：

【化１９】



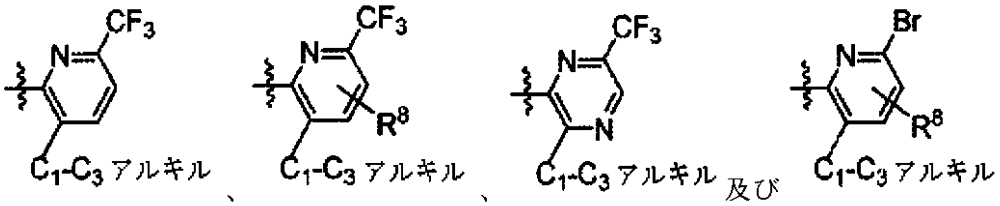
及び



から選択され；

Ｂ５が：

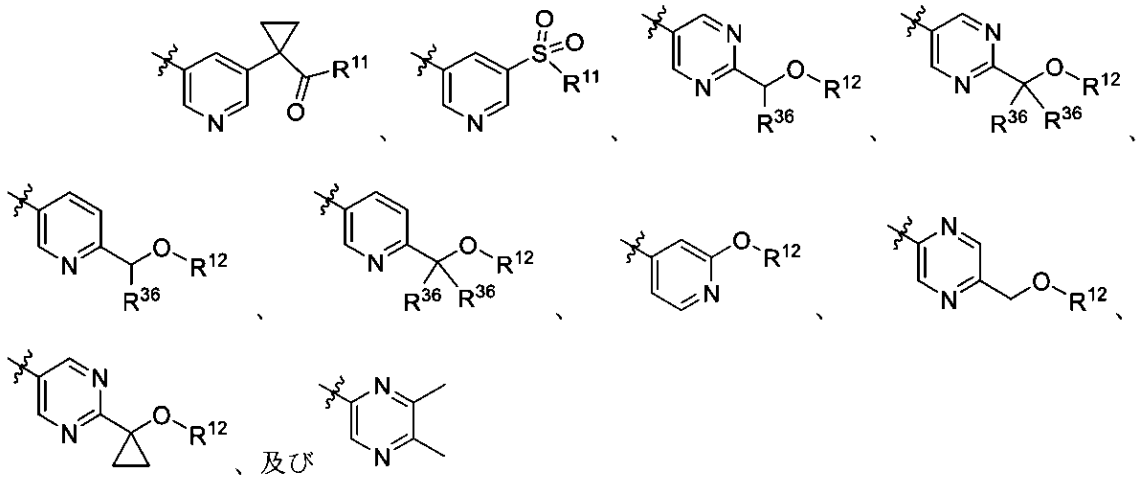
【化２０】



から選択され；

Ｒ３５が、

【化２１】



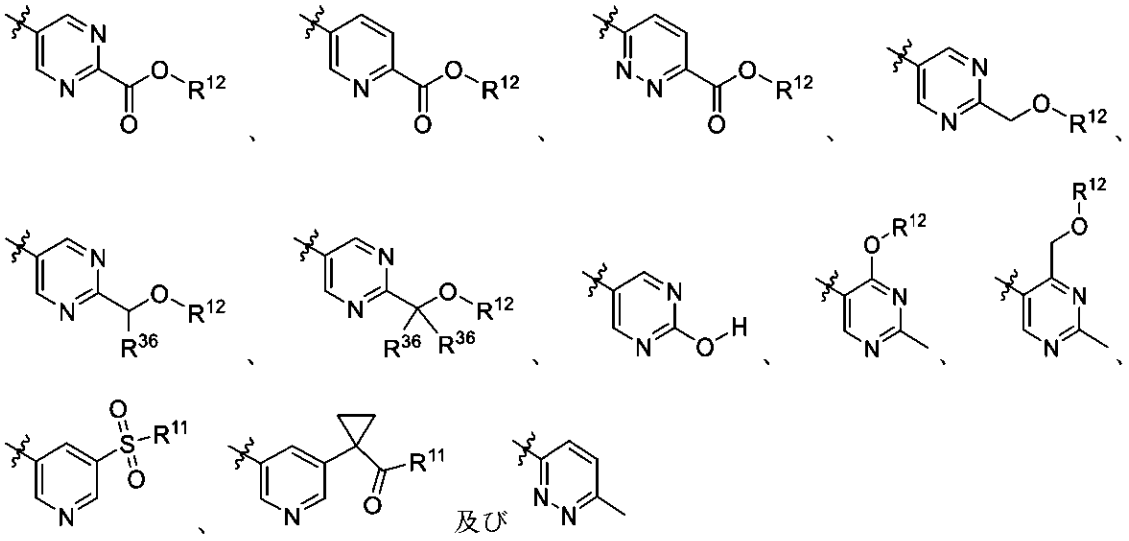
から選択され；

各Ｒ３６が、独立して、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロゲン、及びＣ１－Ｃ６ハロアルキルから選択され；

Ｒ３７が、Ｃ（Ｏ）Ｒ１１、Ｆ、及びＣＮから選択され；

Ｒ３８が、

【化２２】

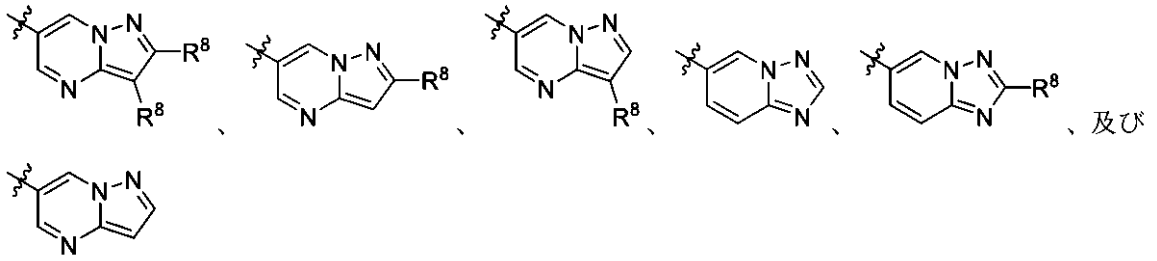


から選択され；

各Ｒ３９が、独立して、水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、ハロゲン、及びＣ１－Ｃ６ハロアルキルから選択され；

Ｒ４０が、

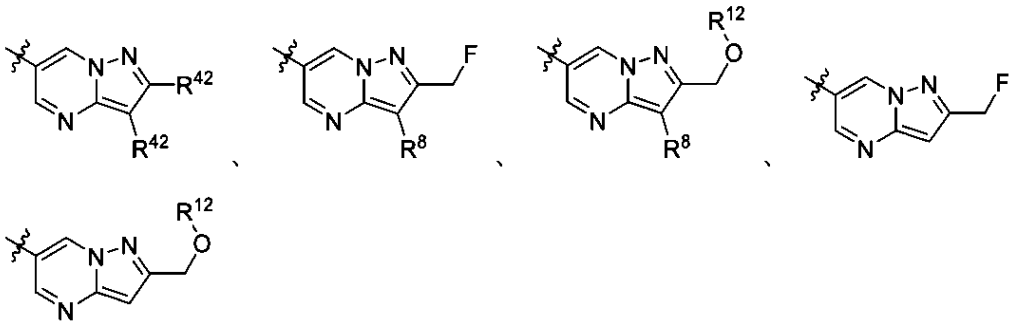
【化２３】



から選択され；

Ｒ４１が、

【化２４】



から選択され；

各Ｒ４２が、独立して、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、－ＣＯＯＨ、Ｃ２－Ｃ６アルカノイル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、－Ｃ０－Ｃ４アルキルＮＲ９Ｒ１０、－Ｃ０－Ｃ４アルキルＯＲ９、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、及びＣ１－Ｃ６ハロアルコキシから選択され；そして

他のすべての変数は、本明細書中で定義するとおりである。

【００３０】

式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、式ＸＸＩ、式ＸＸＩＩ、または式ＸＸＩＩＩ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、開示する。

【００３１】

したがって、本発明は、少なくとも以下の特徴を含む：

ａ．場合により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）、関節リウマチ、多発性硬化症、加齢性黄斑変性症（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、心血管疾患、補体副経路（ＡＰ）関連腎症、例えばＣ３腎（Ｃ３Ｇ）障害、例えばＣ３腎炎（Ｃ３ＧＮ）もしくはデンスデポジット病（ＤＤＤ）、または膜性増殖性糸球体腎炎（ＭＰＧＮ）障害、例えば、免疫複合体膜性増殖性糸球体腎炎（ＩＣ－ＭＰＧＮ）、虚血性再灌流障害もしくは脳卒中、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脳損傷または後天性脊髄損傷などの中枢神経系または末梢神経系の障害、アルツハイマー病（ＡＤ）、多発性硬化症、視神経脊髄炎（ＮＭＯ）、筋萎縮性側索硬化症（ＡＬＳ）、パーキンソン病（ＰＤ）、ハンチントン病（ＨＤ）、脱髄性髄鞘破壊性疾患、脱髄性

白質萎縮性疾患、ならびに神経炎症性障害を含むがこれらに限定されない障害の治療または予防に使用するための、場合により、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に使用するための、場合により、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腎症、関節リウマチ、多発性硬化症、加齢性黄斑変性症（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、場合により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、障害を治療または予防するための、または一般的に補体カスケードＤ因子によって媒介される障害を治療または予防するための、治療的用途を目的とする薬剤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、場合により担体中の、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、または本明細書中で、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ことから、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】

【００３２】

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すべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する分野の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。

【００３３】

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。

【００３４】
用語「ａ」及び「ａｎ」は、数量の制限を示すものではなく、参照するアイテムが少なくとも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。すべての範囲の端点は範囲内に含まれ、個別に組み合わせることができる。本明細書に記載のすべての方法は、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かに矛盾しない限り、適切な順序で実行することができる。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、本発明が属する分野の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。

【００３５】
本発明は、式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、または式ＸＸＩ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。

【００３６】
本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例として、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、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{18}Ｆ ^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{36}ＣＩ、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、^{2}Ｈまたは^{3}Ｈ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することができる。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、調製することができる。

【００３７】
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（^{2}Ｈ）及びトリチウム（^{3}Ｈ）を、場合により、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。

【００３８】
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、対象となる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。特定の実施形態では、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。

【００３９】
一実施形態では、水素原子から重水素原子への置換を、Ａ１、Ａ２、Ａ３、Ａ４、Ａ５、Ｂ１、及びＢ２のいずれかにおいて提供し得る。一実施形態では、水素原子から重水素原子への置換を、任意のＲ基内で行う。一実施形態では、Ｒ基は、Ｒ、R^{1}、$R^{1'}$、R^{2}、$R^{2'}$、R^{3}、$R^{3'}$、R^{4}、R^{5}、R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{22}、R^{23}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{201}、及びR^{301}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、メチル、エチル、またはメトキシであるか、またはそれを含む場合、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、CDH_2、CD_2H、CD_3、CD_2CD_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することができる。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。
【００４０】
一実施形態では、水素原子から重水素原子への置換を、Ａ１、Ａ２、Ａ３、Ａ４、Ａ５、Ａ６、Ａ７、Ａ８、Ｂ１、Ｂ２、Ｂ３、Ｂ４、またはＢ５のいずれかにおいて提供し得る。一実施形態では、水素原子から重水素原子への置換を、任意のＲ基内で行う。一実施形態では、Ｒ基は、Ｒ、R^{1}、$R^{1'}$、R^{2}、$R^{2'}$、R^{3}、$R^{3'}$、R^{4}、R^{5}、R^{6}、R^{7}、R^{8}、R^{9}、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{22}、R^{23}、R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}、R^{35}、R^{36}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{41}、R^{42}、R^{201}、及びR^{301}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、メチル、エチル、またはメトキシであるか、またはそれを含む場合、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、CDH_2、CD_2H、CD_3、CD_2CD_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することができる。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。
【００４１】
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、液体または固体の形態であり得る。
【００４２】
２つの文字または記号の間にないダッシュ（「－」）は、置換基の結合点を示すために使用される。例えば、－（Ｃ＝Ｏ）NH_2は、ケト（Ｃ＝Ｏ）基の炭素を介して結合する。
【００４３】
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、＝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。
【００４４】
安定な活性化合物とは、単離することができ、少なくとも１か月の貯蔵寿命を有する剤

形に製剤化することができる化合物を指す。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。

【００４５】

任意の適切な基を、「置換」または「場合により置換」された位置に存在させてもよく、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、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、ビフェニル、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る）；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る）；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、「場合により置換された」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－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）、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$Ｃ_1$－$Ｃ_6$ハロアルコキシを含む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。

【００４６】

「アルキル」とは、分岐、直鎖、または環状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、ｔ－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。

【００４７】

「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－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脂肪族基を示す。例えば、本明細書中で使用する用語C_1－C_6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C_1－C_4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。

【００４８】

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、場合により、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－複素環－アルキル、－Ｏ－アルキル－Ｏ－アルキル、アルキル－Ｏ－ハロアルキルなどである。

【００４９】

「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すべて、文脈によって明確に除外されない限り、環状形態のアルキルを含むものとみなすことができる。

【００５０】

「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－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、C_2－C_8アルケニル、C_2－C_7アルケニル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_5アルケニル及びC_2－C_4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、エテニル及びプロペニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５１】

「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－炭素三重結合を有する分枝状または直鎖状の脂肪族炭化水素基、例えば、C_2－C_8アルキニルまたはC_2－C_6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－ブチニル、２－ブチニル、３－ブチニル、１－ペンチニル、２－ペンチニル、３－ペンチニル、４－ペンチニル、１－ヘキシニル、２－ヘキシニル、３－ヘキシニル、４－ヘキシニル及び５－ヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５２】

「アルコキシ」は、酸素架橋（－Ｏ－）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－プロポキシ、ｉ－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、２－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ｎ－ペントキシ、２－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、場合により、上記のように置換する。

【００５３】

「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。

【００５４】

「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、C_2アルカノイルはCH_3（Ｃ＝Ｏ）－基である。一実施形態では、アルカノイル基を、場合により、記載されるように置換する。

【００５５】

「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－フルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５６】

「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。

【００５７】

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

【００５８】

「アリール」は、芳香環（複数可）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、場合により、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み得る。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。

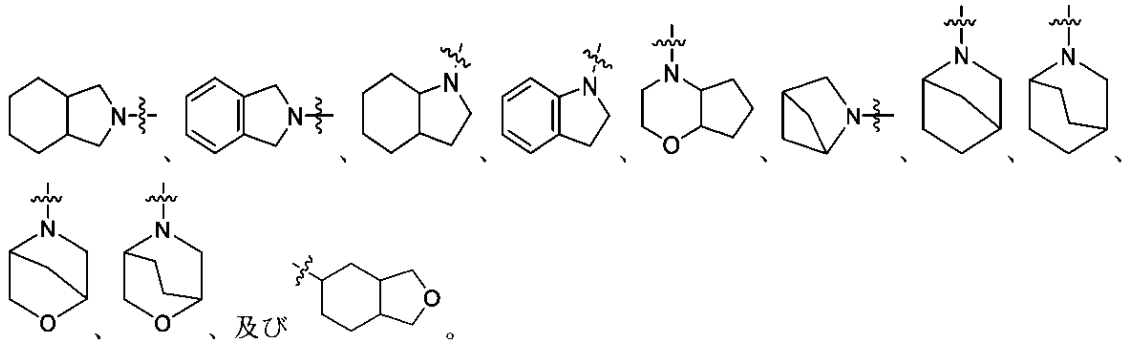
【００５９】

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、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。

【００６０】

二環式複素環の非限定的な例として、以下が挙げられる：

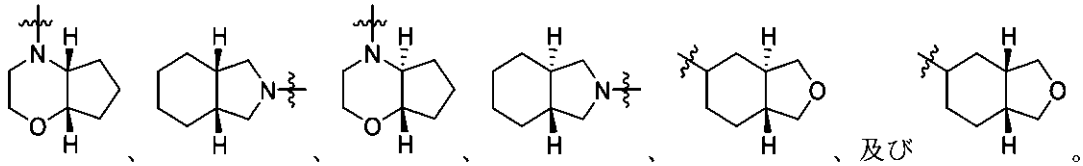
【化２５】



【００６１】

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：

【化２６】


、及び。

【００６２】

「ヘテロアリール」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、シノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、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、場合により、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、記載されているヘテロアリール基である。

【００６３】

「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み、残りの環原子が炭素であってもよい。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。

【００６４】

「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。

【００６５】

「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を一緒に使用する指示書を含む。

【００６６】

「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することができる。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することができる。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。

【００６７】

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には、ヒトでの消費に関して許容される塩であり、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含まれる。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；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、トルエンスルホン酸、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、ＨＯＯＣ－（CH_2）$_{1-4}$－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。

【００６８】

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。

【００６９】

「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。

【００７０】

「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。

【００７１】

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学的特性を向上させる

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；

ｉｉ．親薬物上のカルボン酸とアミンプロドラッグにより、アミドを形成；

ｉｉｉ．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；

ｉｖ．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；

ｖｉ．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；

ｖｉｉ．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；

ｖｉｉｉ．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；

ｉｘ．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；

ｘｉ．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；

ｘｉｉ．親薬物上のカルボン酸と構造ＨＯ－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－（Ｃ$_{2-24}$脂肪族基）のプロドラッグ、例えば、ＨＯ－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－（Ｃ$_{2-24}$アルキル基）により、エステルを形成；

ｘｉｉｉ．親薬物上のカルボン酸と構造ＨＯ－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｓ－（Ｃ$_{2-24}$脂肪族基）のプロドラッグ、例えば、ＨＯ－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｓ－（Ｃ$_{2-24}$アルキル基）により、チオエステルを形成；

ｘｉｖ．親薬物上のヒドロキシルと構造ＨＯ－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－（Ｃ$_{2-24}$脂肪族基）のプロドラッグ、例えば、ＨＯ－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｏ－（Ｃ$_{2-24}$アルキル基）により、エーテルを形成；

ｘｖ．親薬物上のカルボン酸と、構造ＨＯ－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｓ－（Ｃ$_{2-24}$脂肪族基）のプロドラッグ、例えば、ＨＯ－（ＣＨ$_2$）$_2$－Ｓ－（Ｃ$_{2-24}$アルキル基）により、チオエーテルを形成；及び

ｘｖｉ．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、Ｊｉｎ　ｅｔ．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。

【００７２】

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。アミノ酸を、単独で使用するか、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することができる。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とすることができ、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。

【００７３】

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、化合物と少なくとも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、ある時間、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。

【００７４】

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また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。

【００７５】

Ｎ－オキシド

特定の実施形態では、活性化合物のいずれかを、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することができる。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することができる。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。

【００７６】

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、Ｒ^{32}基上に存在する。

【００７７】

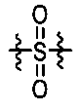
本発明の他の態様では、硫黄を有する活性化合物のいずれかを、それを必要とする患者に、そのスルホキシドまたはスルホンの形態で提供することができる。別の実施形態では、活性化合物のうちの１つまたは活性化合物の前駆体のスルホキシドまたはスルホンを、製造スキームにおいて使用する。選択された本明細書に記載の化合物中の硫黄原子を、公知の方法を使用して酸化させて、スルホキシド

【化２７】



またはスルホン

【化２８】



を形成することができる。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、硫化物をスルホキシ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、スルホキシ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 Ｃａｒｄｉｄｅ 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り得ることを理解するであろう。

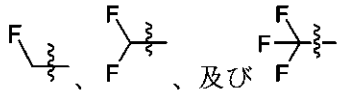
【００７８】

「アルキル」の実施形態

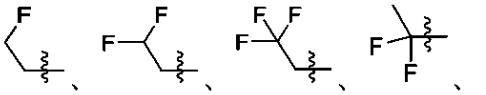
一実施形態では、「アルキル」は、Ｃ$_1$－Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_9$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_8$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_7$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_5$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_2$アルキルである。

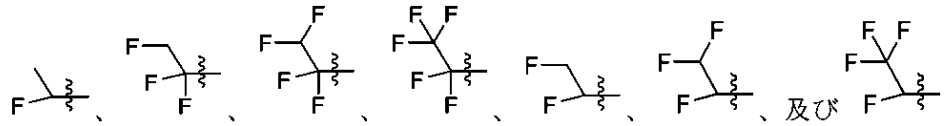
【００７９】
一実施形態では、「アルキル」は、１つの炭素を有する。
【００８０】
一実施形態では、「アルキル」は、２つの炭素を有する。
【００８１】
一実施形態では、「アルキル」は、３つの炭素を有する。
【００８２】
一実施形態では、「アルキル」は、４つの炭素を有する。
【００８３】
一実施形態では、「アルキル」は、５つの炭素を有する。
【００８４】
一実施形態では、「アルキル」は、６つの炭素を有する。
【００８５】
「アルキル」の非限定的な例として、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、及びヘキシルが挙げられる。
【００８６】
「アルキル」のさらなる非限定的な例として、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル、及びイソヘキシルが挙げられる。
【００８７】
「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。
【００８８】
「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。
【００８９】
「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。
【００９０】
代替の実施形態では、「アルキル」基は、場合により置換される。
【００９１】
代替の実施形態では、「アルケニル」基は、場合により置換される。
【００９２】
代替の実施形態では、「アルキニル」基は、場合により置換される。
【００９３】
「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。
【００９４】
一実施形態では、「ハロアルキル」は、１つの炭素を有する。
【００９５】
一実施形態では、「ハロアルキル」は、１つの炭素と１つのハロゲンを有する。
【００９６】
一実施形態では、「ハロアルキル」は、１つの炭素と２つのハロゲンを有する。
【００９７】
一実施形態では、「ハロアルキル」は、１つの炭素と３つのハロゲンを有する。
【００９８】
一実施形態では、「ハロアルキル」は、２つの炭素を有する。
【００９９】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、３つの炭素を有する。
【０１００】
一実施形態では、「ハロアルキル」は、４つの炭素を有する。
【０１０１】
一実施形態では、「ハロアルキル」は、５つの炭素を有する。
【０１０２】
一実施形態では、「ハロアルキル」は、６つの炭素を有する。
【０１０３】
「ハロアルキル」の非限定的な例として：
【化２９】

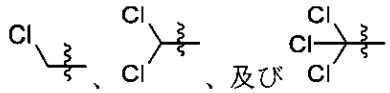


が挙げられる。
【０１０４】
「ハロアルキル」のさらなる非限定的な例として：
【化３０】

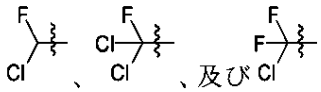




が挙げられる。
【０１０５】
「ハロアルキル」のさらなる非限定的な例として：
【化３１】

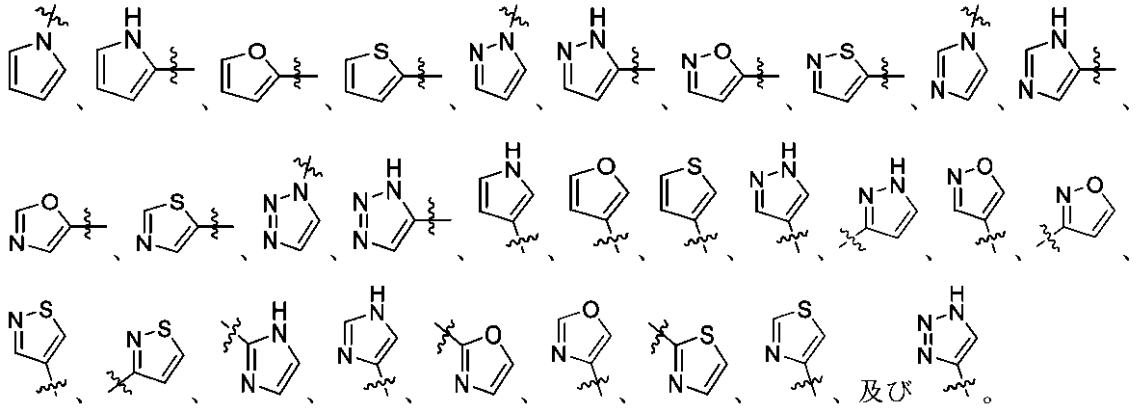


が挙げられる。
【０１０６】
「ハロアルキル」のさらなる非限定的な例として：
【化３２】

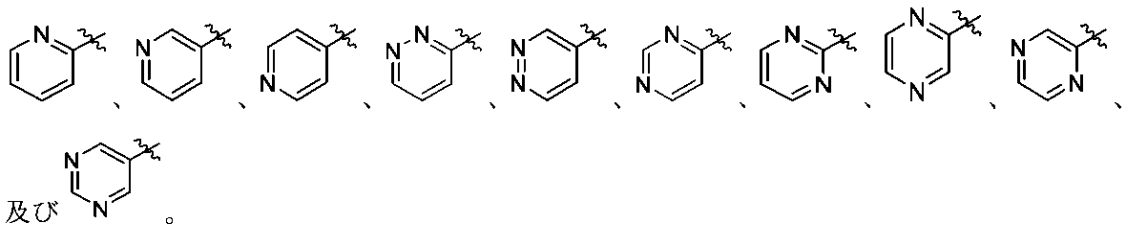


が挙げられる。
【０１０７】
「アリール」の実施形態
一実施形態では、「アリール」は、６炭素の芳香族基（フェニル）である。
【０１０８】
一実施形態では、「アリール」は、１０炭素の芳香族基（ナフチル）である。

【０１０９】
一実施形態では、「アリール」は「置換アリール」である。
【０１１０】
代替の実施形態では、「アリール」基は、場合により置換される。
【０１１１】
「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。
【０１１２】
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。
【０１１３】
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３３】



【０１１４】
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）。
【０１１５】
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、以下が挙げられる：
【化３４】



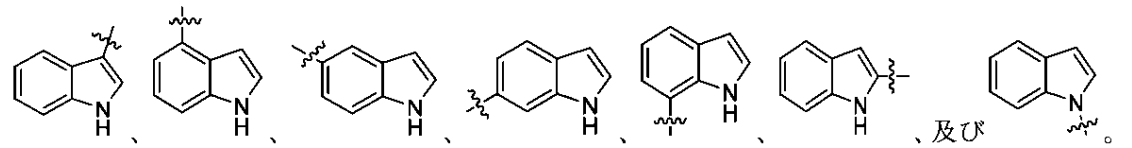
【０１１６】
一実施形態では、「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１つまたは２つの原子を含む９員の二環式芳香族基である。
【０１１７】
二環式である「ヘテロアリール」基の非限定的な例として、インドール、ベンゾフラン

、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。

【０１１８】

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：

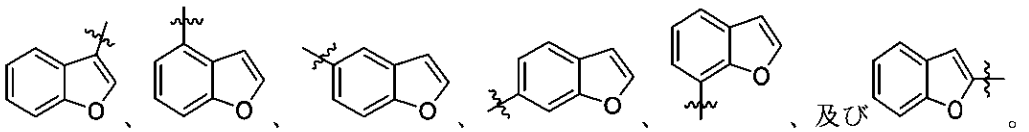
【化３５】



【０１１９】

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：

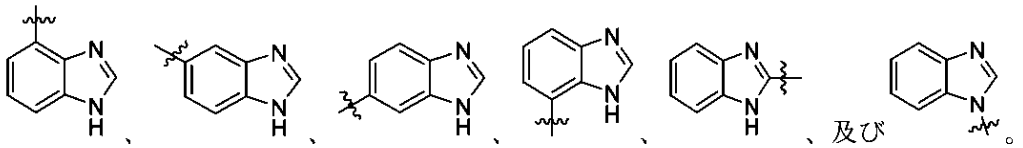
【化３６】



【０１２０】

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３７】



【０１２１】

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１０員の二環式芳香族基である。

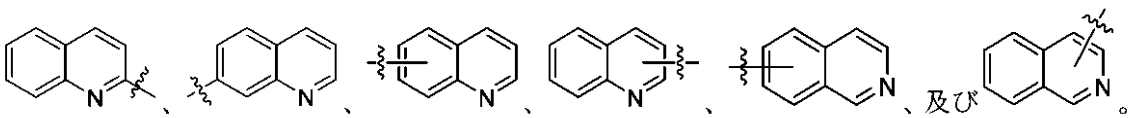
【０１２２】

二環式である「ヘテロアリール」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。

【０１２３】

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：

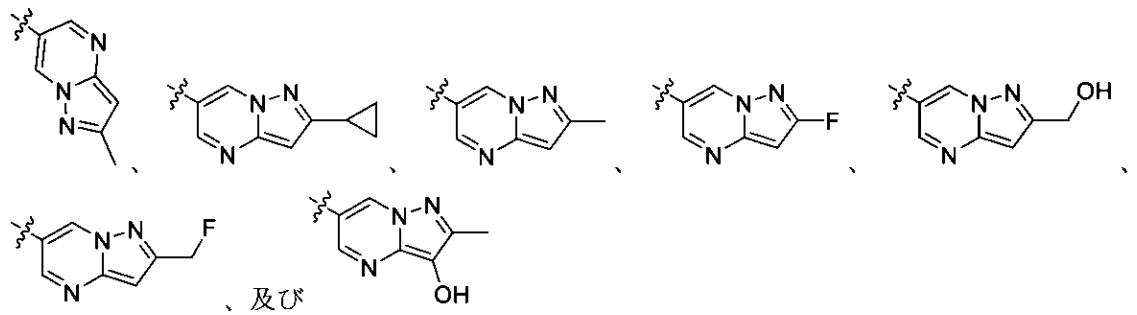
【化３８】



【０１２４】

特定の実施形態では、R^{32}は、

【化３９】

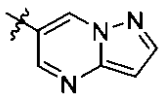


から選択される。

【０１２５】

特定の実施形態では、R^{32}は、場合により、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、$-CO_2R^{11}$、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、$-SO_2R^{11}$、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つの基で置換される

【化４０】



である。

【０１２６】

代替の実施形態では、ヘテロアリールはテトラゾールである。

【０１２７】

代替の実施形態では、「ヘテロアリール」基は、場合により置換される。

【０１２８】

「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。

【０１２９】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、３つの炭素を有する。

【０１３０】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、４つの炭素を有する。

【０１３１】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、５つの炭素を有する。

【０１３２】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、６つの炭素を有する。

【０１３３】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、７つの炭素を有する。

【０１３４】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、８つの炭素を有する。

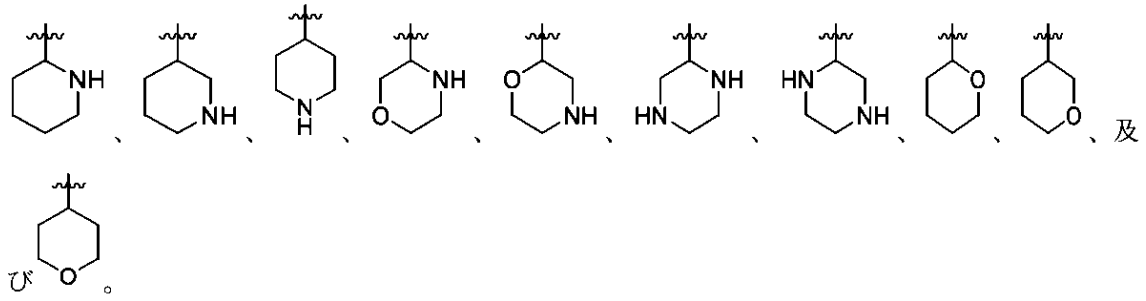
【０１３５】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、９つの炭素を有する。

【０１３６】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、１０個の炭素を有する。

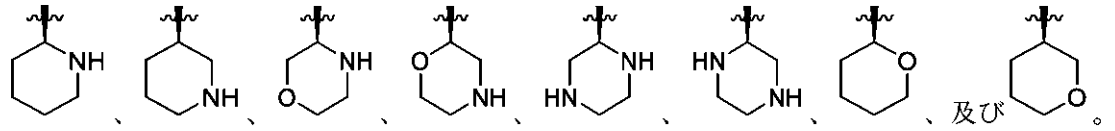
【０１３７】
「シクロアルキル」の非限定的な例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、及びシクロデシルが挙げられる。
【０１３８】
代替の実施形態では、「シクロアルキル」基は、場合により置換される。
【０１３９】
「複素環」の実施形態
一実施形態では、「複素環」は、１つの窒素と、３、４、５、６、７、または８個の炭素原子を有する環状環を指す。
【０１４０】
一実施形態では、「複素環」は、１つの窒素と、１つの酸素と、３、４、５、６、７、または８個の炭素原子を有する環状環を指す。
【０１４１】
一実施形態では、「複素環」は、２つの窒素と、３、４、５、６、７、または８個の炭素原子を有する環状環を指す。
【０１４２】
一実施形態では、「複素環」は、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。
【０１４３】
一実施形態では、「複素環」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。
【０１４４】
「複素環」の非限定的な例として、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。
【０１４５】
「複素環」のさらなる非限定的な例として、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。
【０１４６】
「複素環」のさらなる非限定的な例として、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ェン、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。
【０１４７】
「複素環」のさらなる非限定的な例として、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。
【０１４８】
「複素環」の非限定的な例として、以下も挙げられる：
【化４１】



【０１４９】

「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：

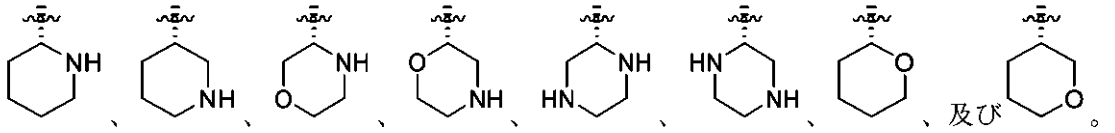
【化４２】



【０１５０】

「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：

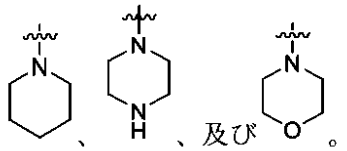
【化４３】



【０１５１】

「複素環」の非限定的な例として、以下も挙げられる：

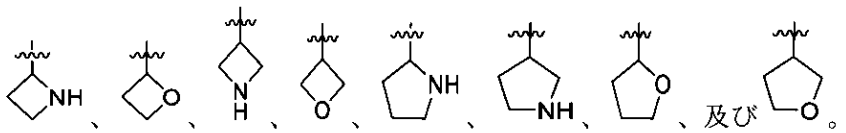
【化４４】



【０１５２】

「複素環」の非限定的な例として、以下も挙げられる：

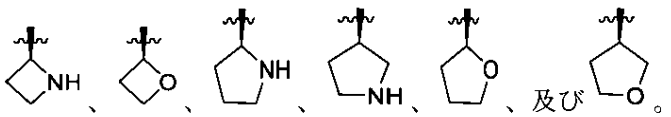
【化４５】



【０１５３】

「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：

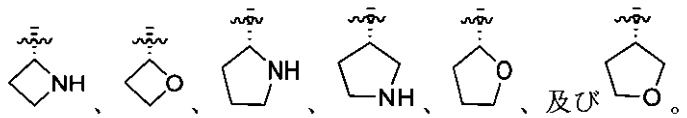
【化４６】



【０１５４】

「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４７】



【０１５５】

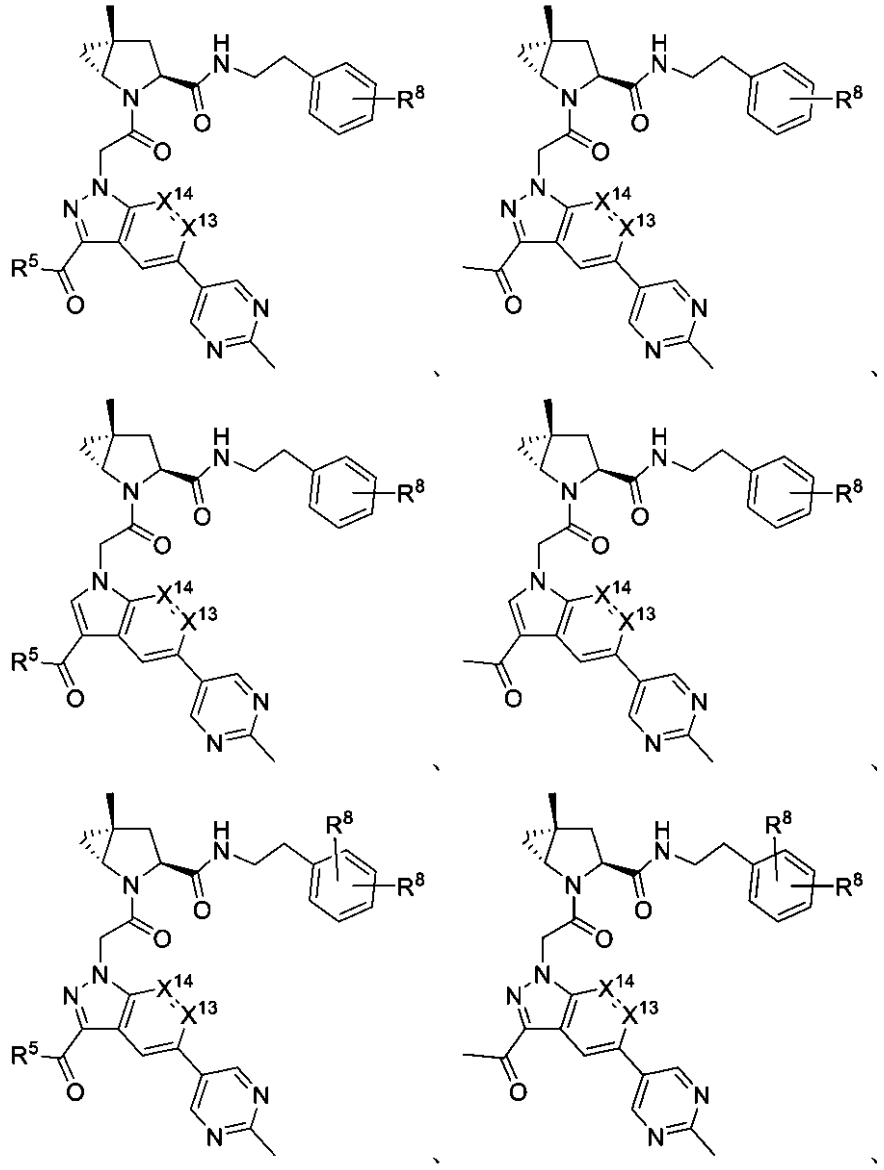
代替の実施形態では、「複素環」基は、場合により置換される。

【０１５６】

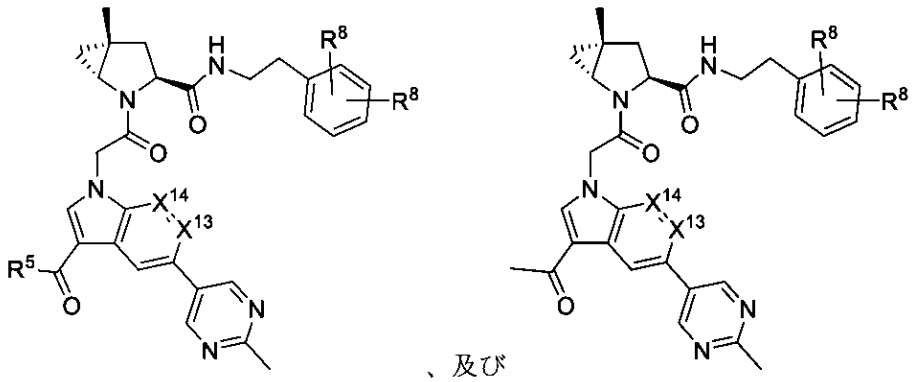
式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、及び式ＶＩＩＩの実施形態

一態様では、本発明の化合物は、以下から選択される：

【化４８】



【化４９】

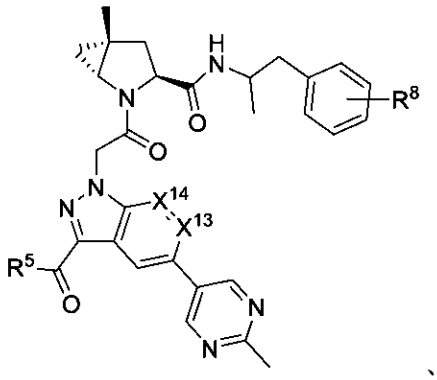
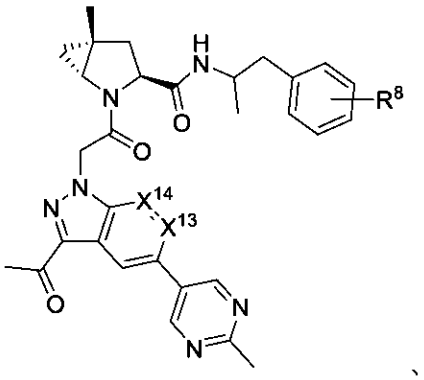
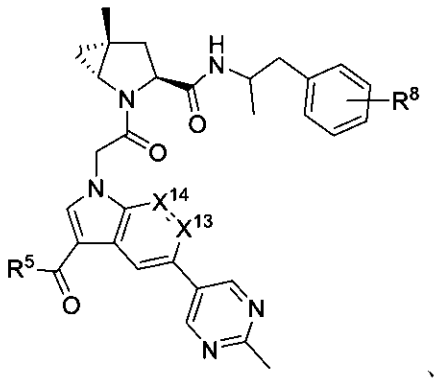
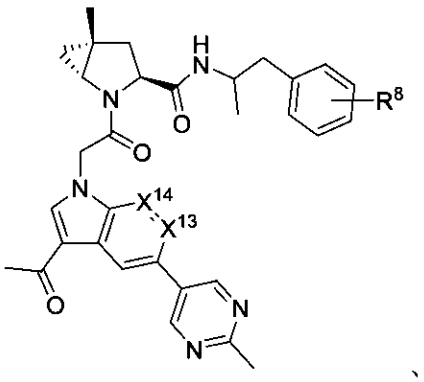
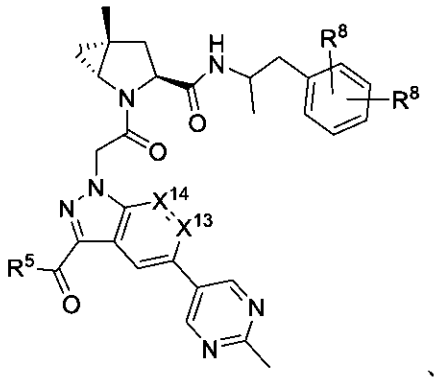
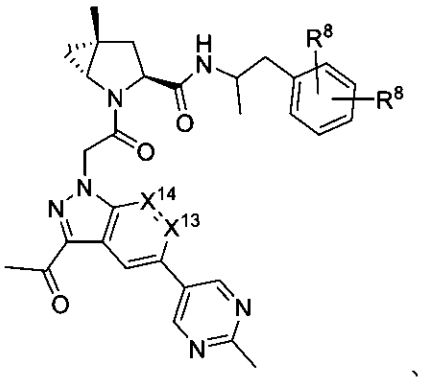


、及び 。

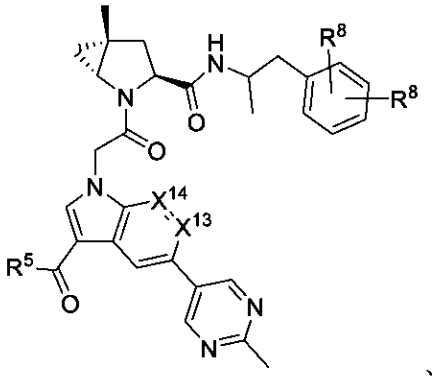
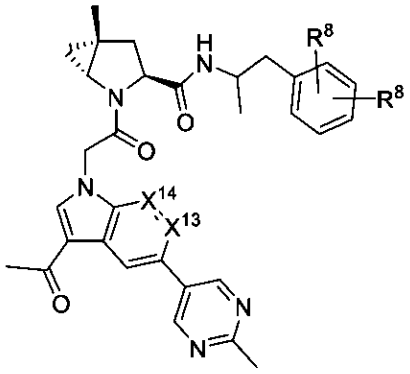
【０１５７】

一態様では、本発明の化合物は、以下から選択される：

【化５０】


、

、

、

、

、

、

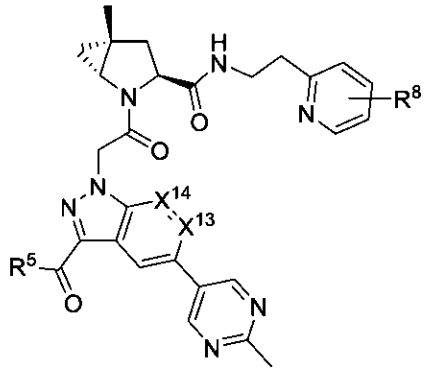
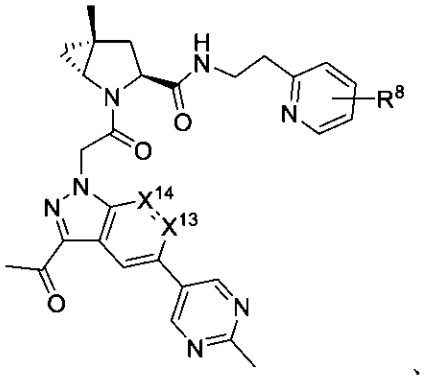
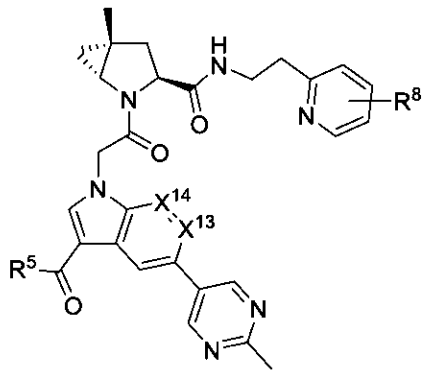
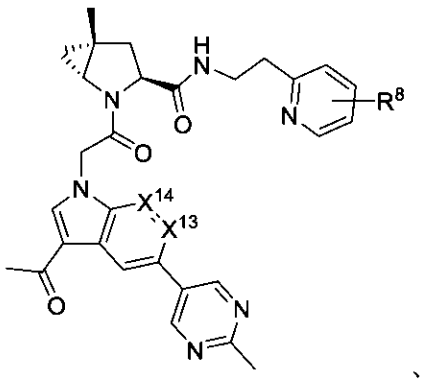
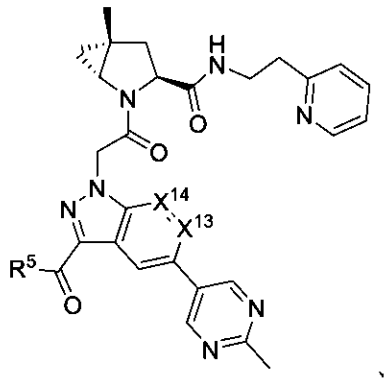
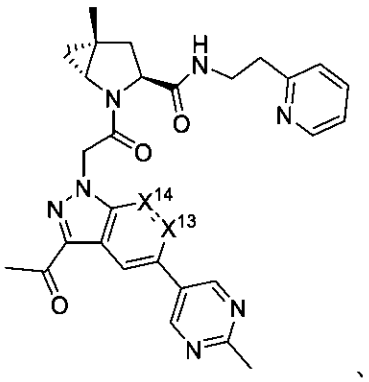
【化５１】



、及び 。

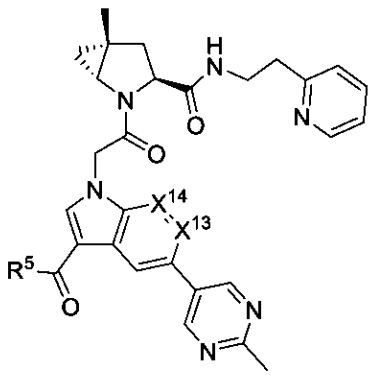
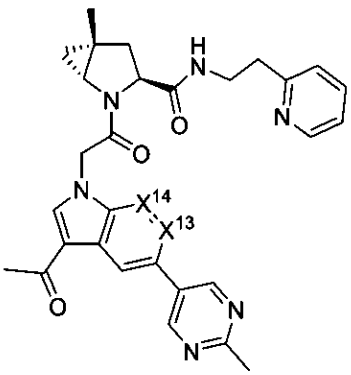
【０１５８】

別の実施形態では、本発明の化合物は、以下から選択される：

【化５２】


、

、

、

、

、

、

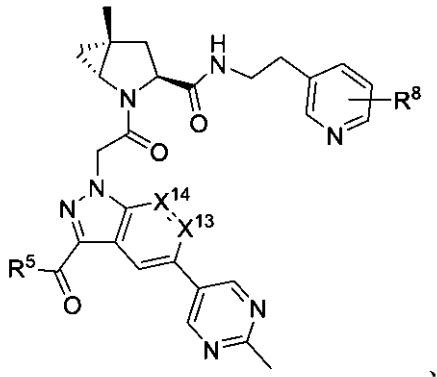
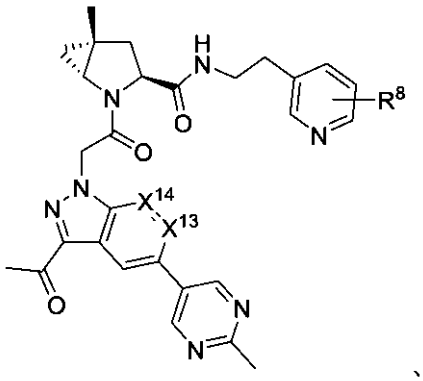
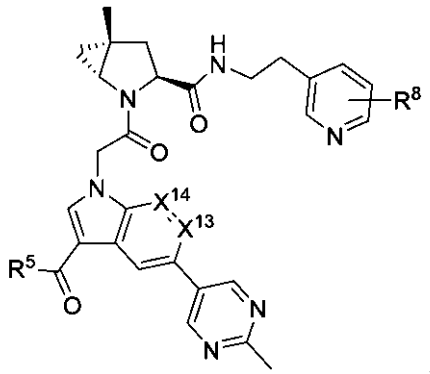
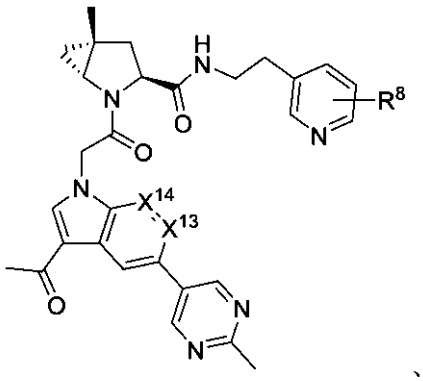
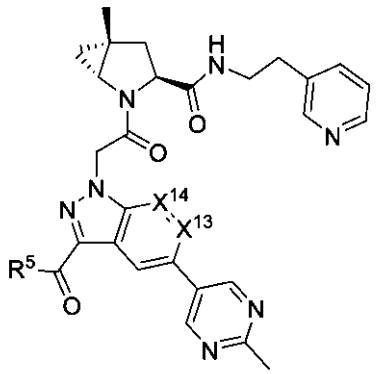
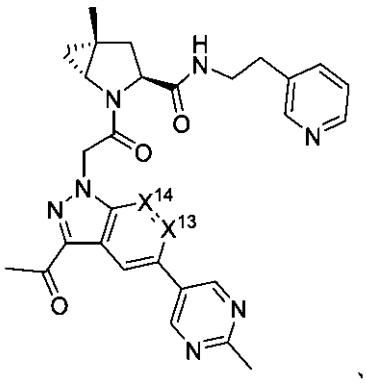
【化５３】


、及び

。

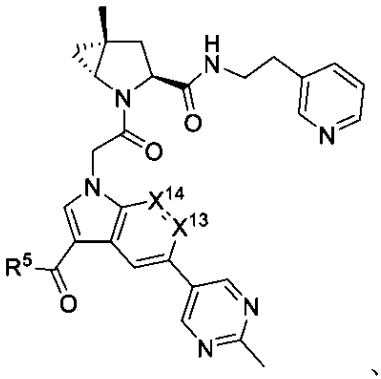
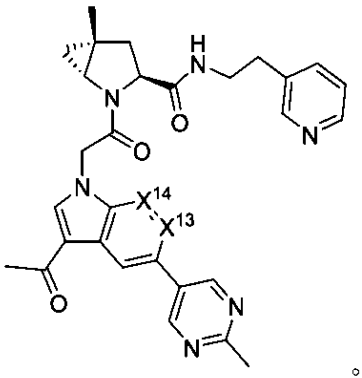
【０１５９】

別の実施形態では、本発明の化合物は、以下から選択される：

【化５４】


、

、

、

、

、

、

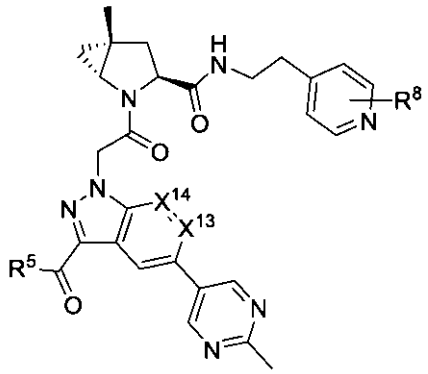
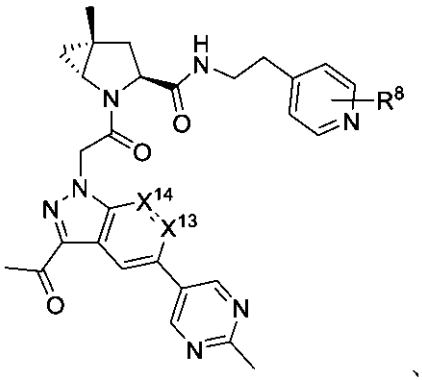
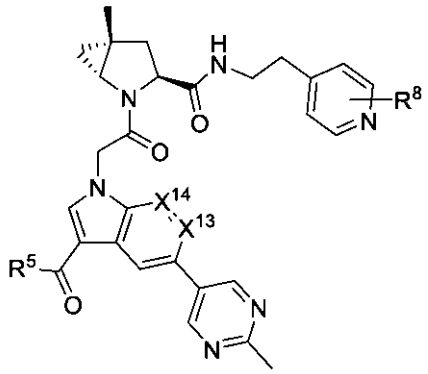
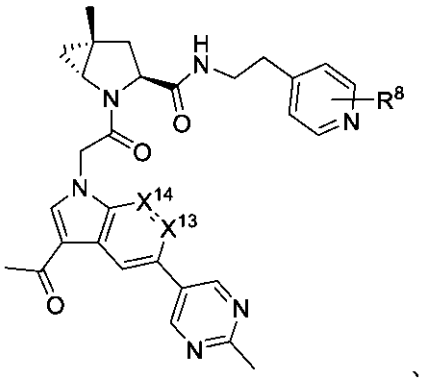
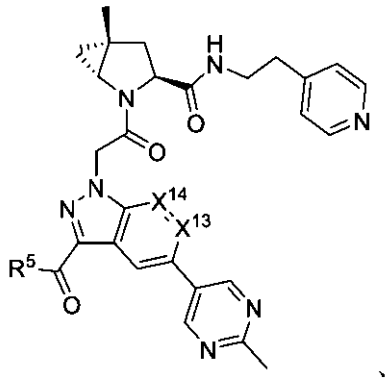
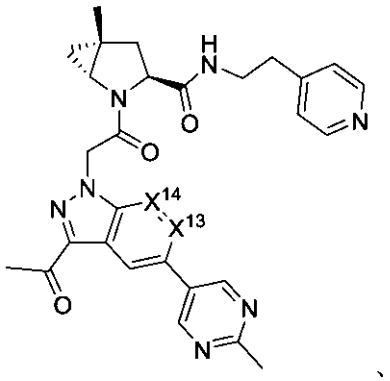
【化５５】



、及び 。

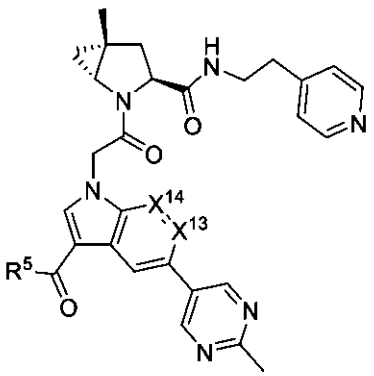
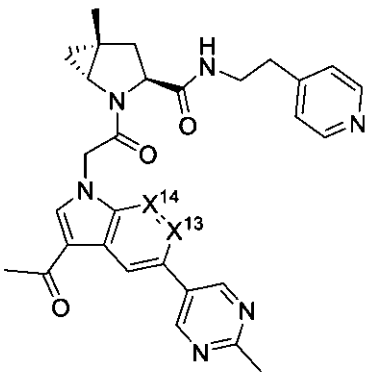
【０１６０】

別の実施形態では、本発明の化合物は、以下から選択される：

【化５６】

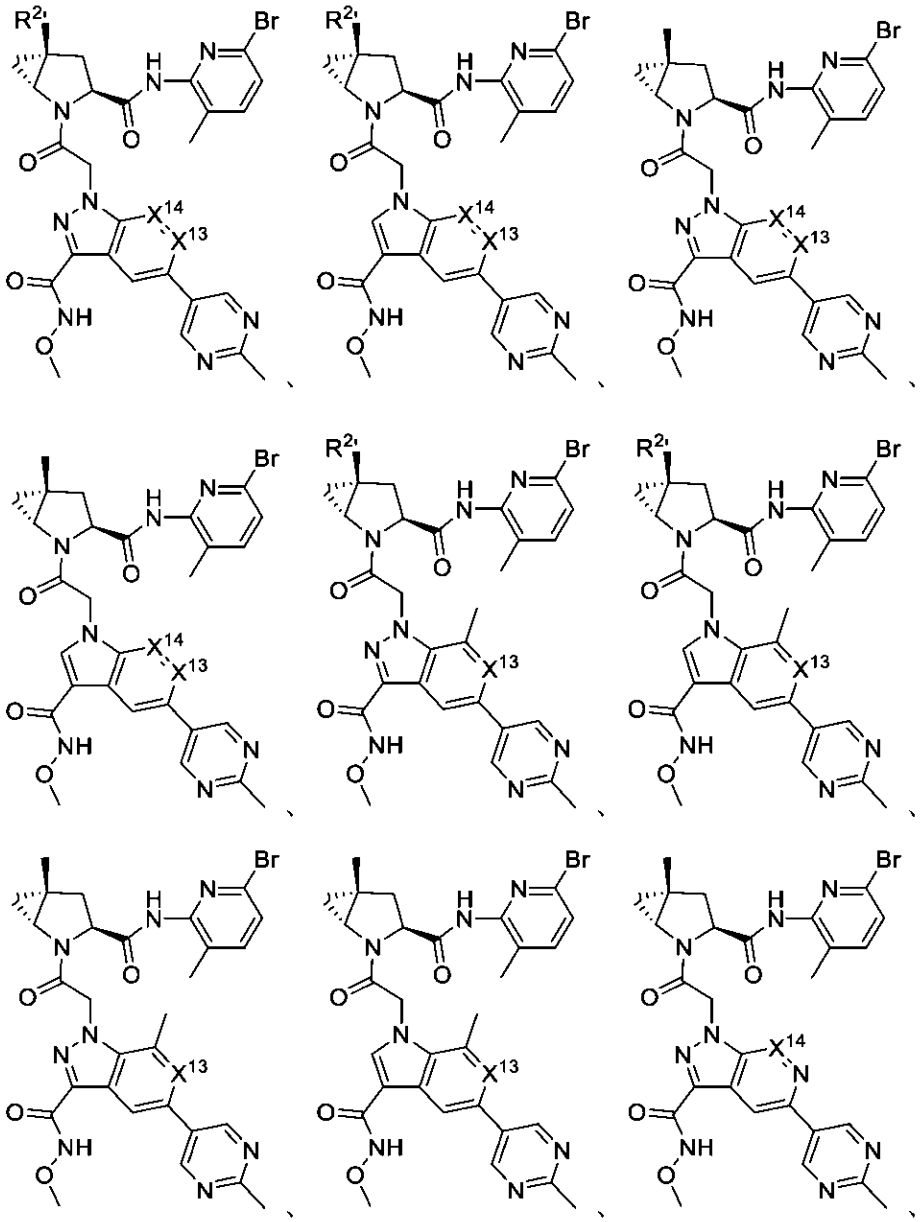

、

、

、

、

、

、

【化５７】

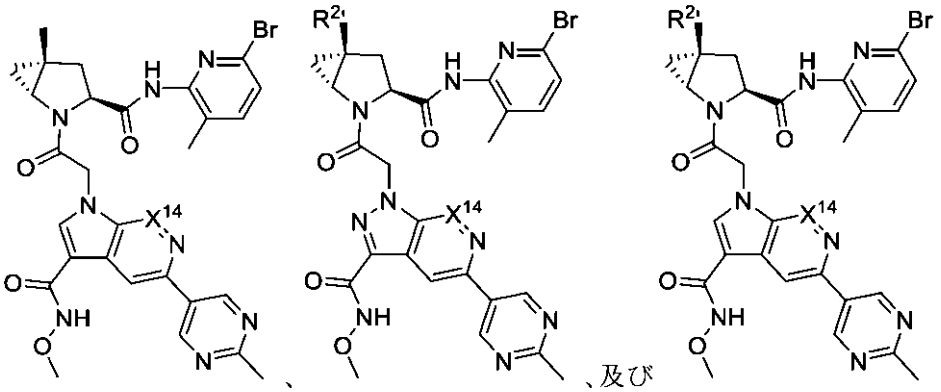

、及び

。

【０１６１】
別の実施形態では、本発明の化合物は、

【化５８】



【化５９】

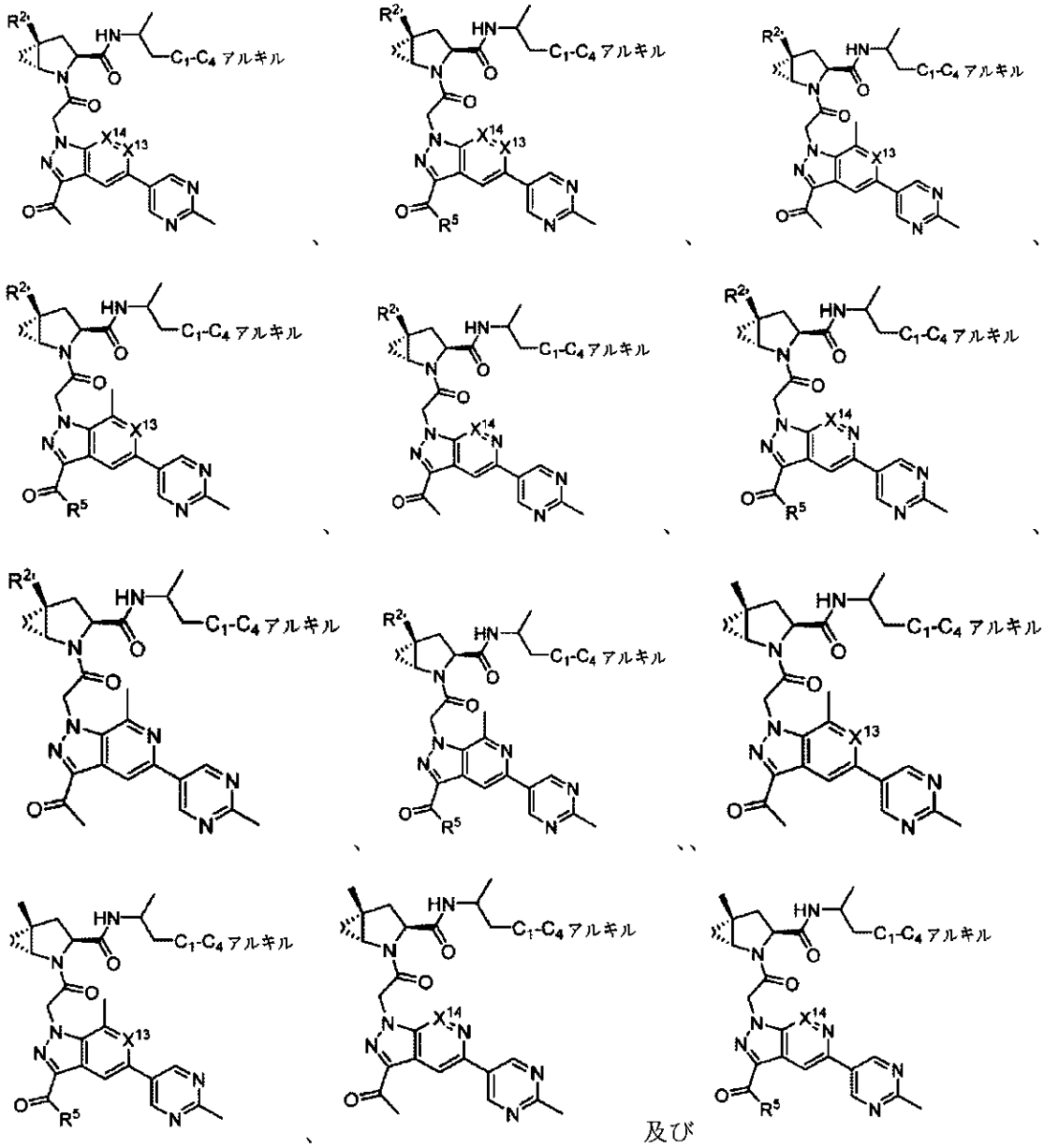

、及び

から選択される。

【０１６２】

別の実施形態では、本発明の化合物は、

【化６０】

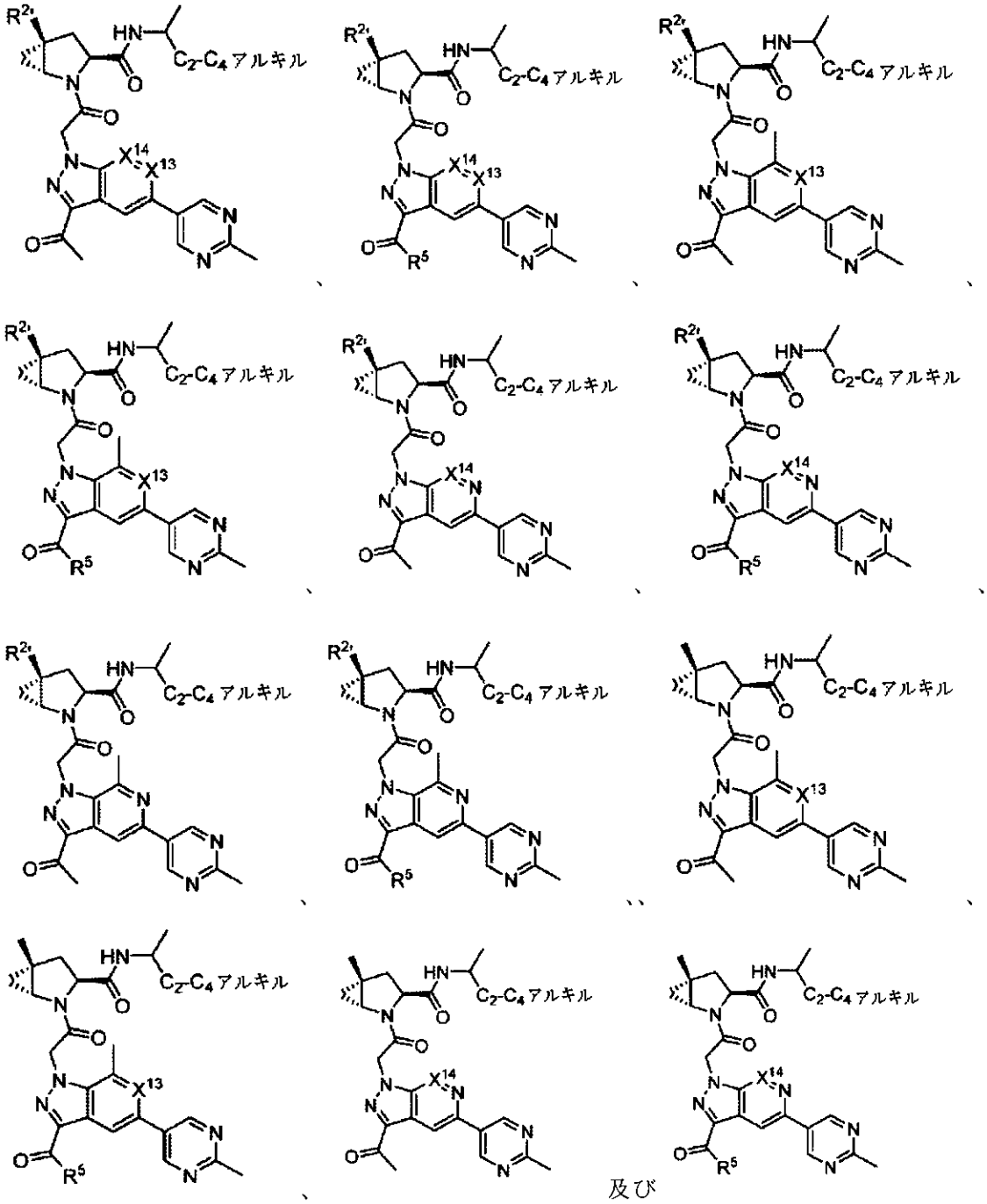


から選択される。

【０１６３】

別の実施形態では、本発明の化合物は、

【化６１】



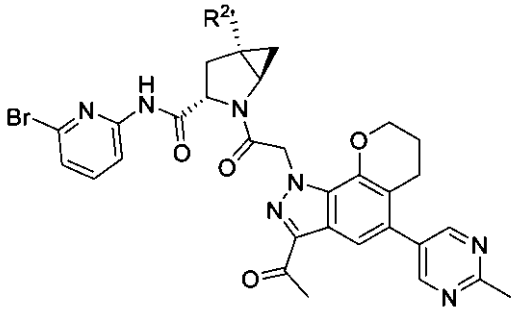
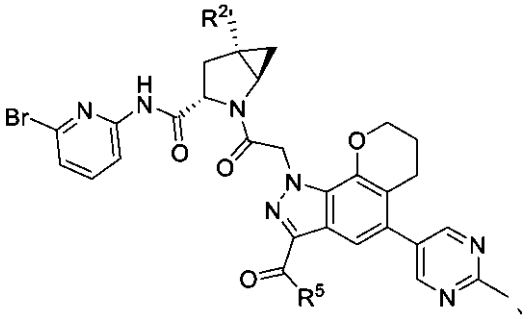
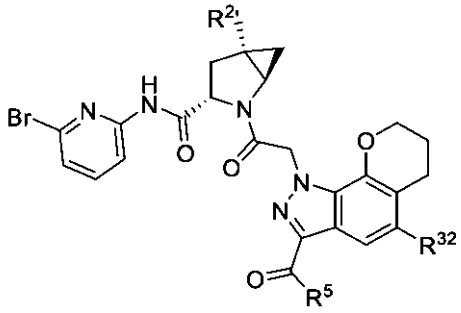
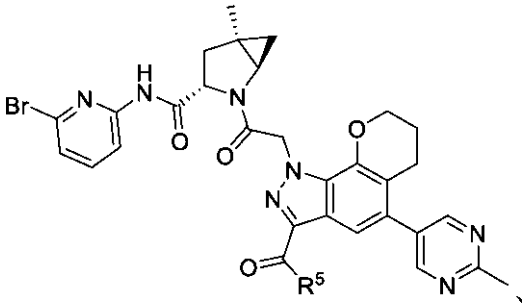
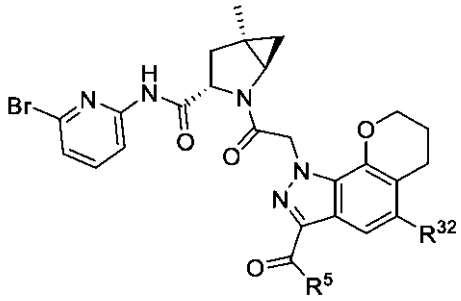
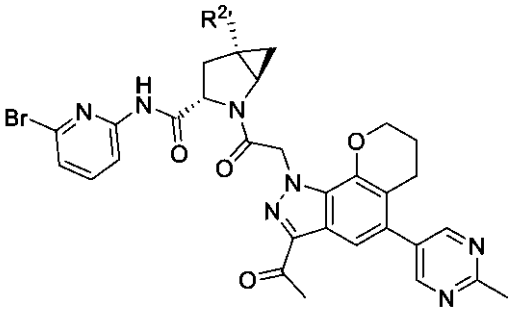
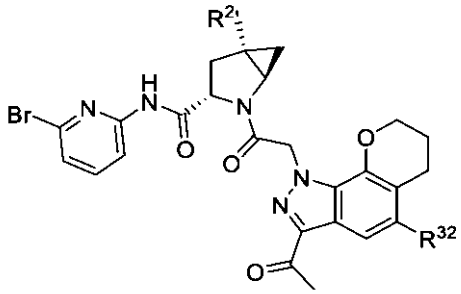
及び

から選択される。

【０１６４】

別の実施形態では、本発明の化合物は、

【化６２】

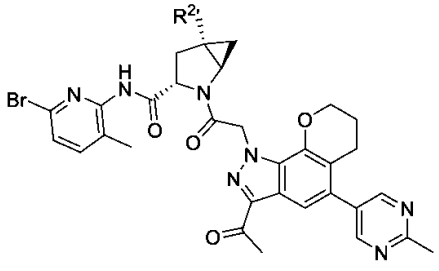
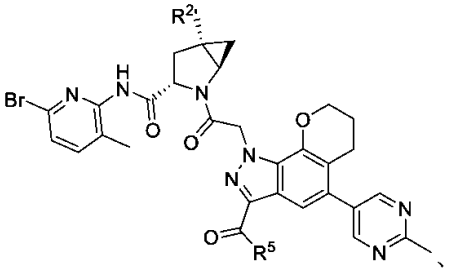
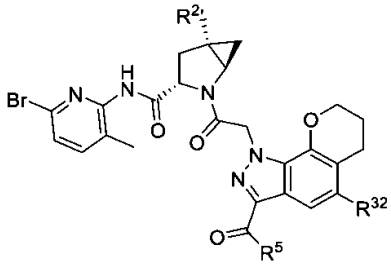
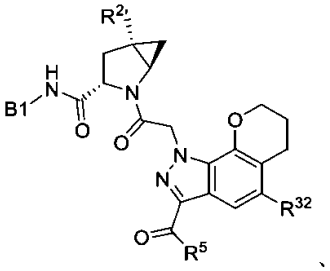
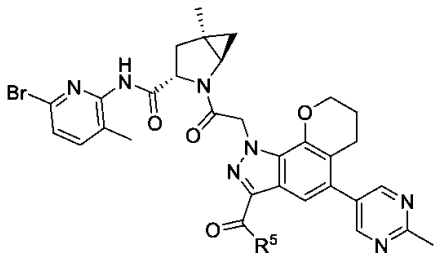
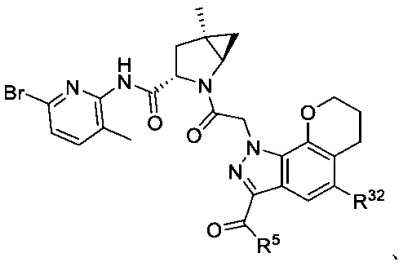
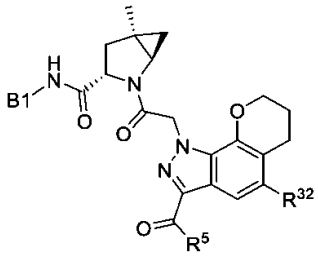
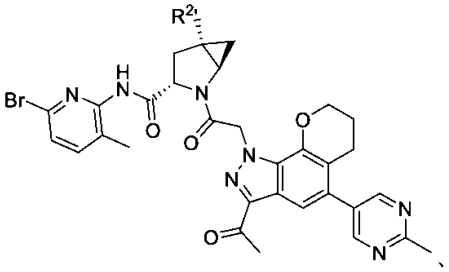
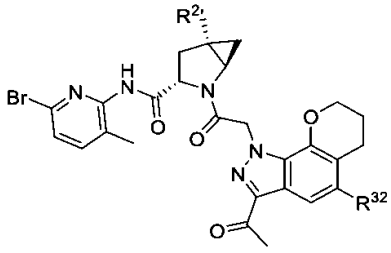
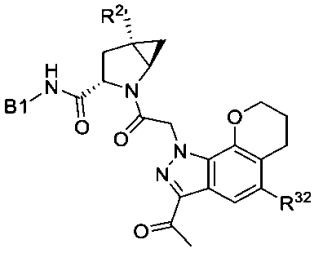

、

、

、

、

、

、及び


から選択される。

【０１６５】

別の実施形態では、本発明の化合物は、

【化６３】

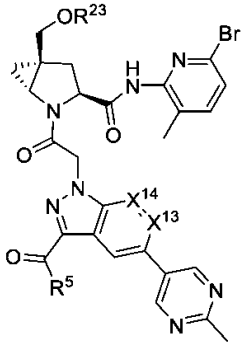
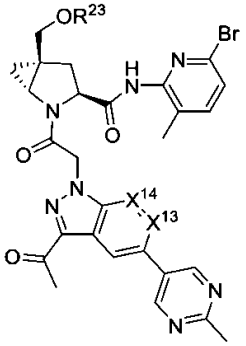
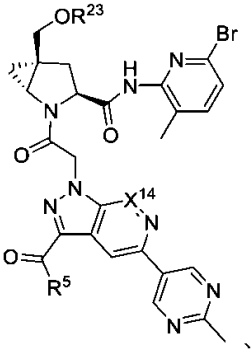
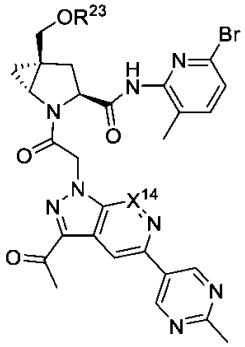
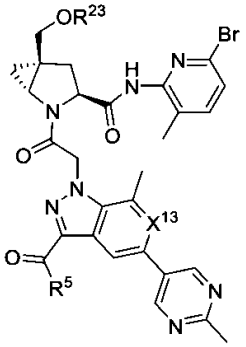
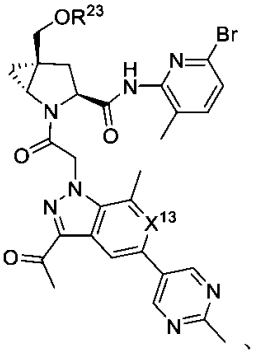
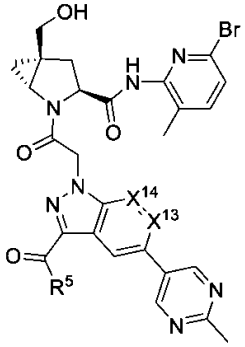
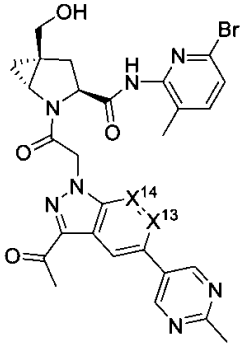
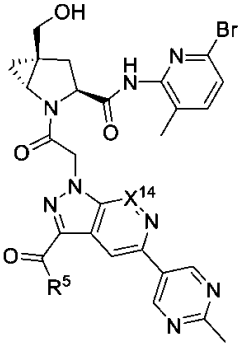
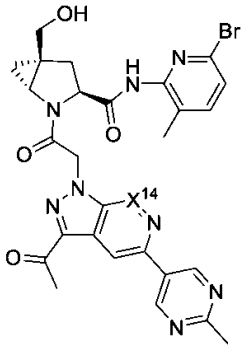
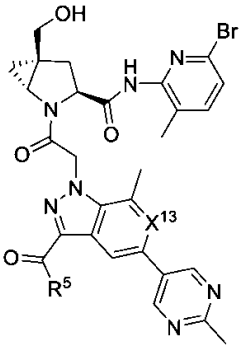
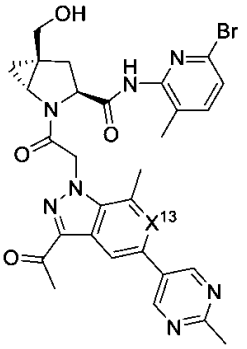

、

、

、

、

、

、

、

、


、及び

から選択される。

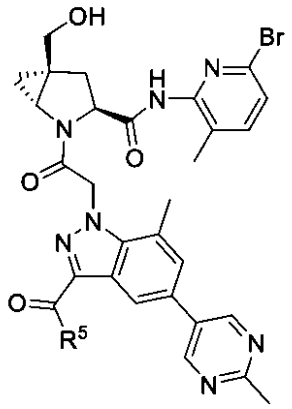
【０１６６】

別の実施形態では、本発明の化合物は、

【化６４】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、及び

【化６５】

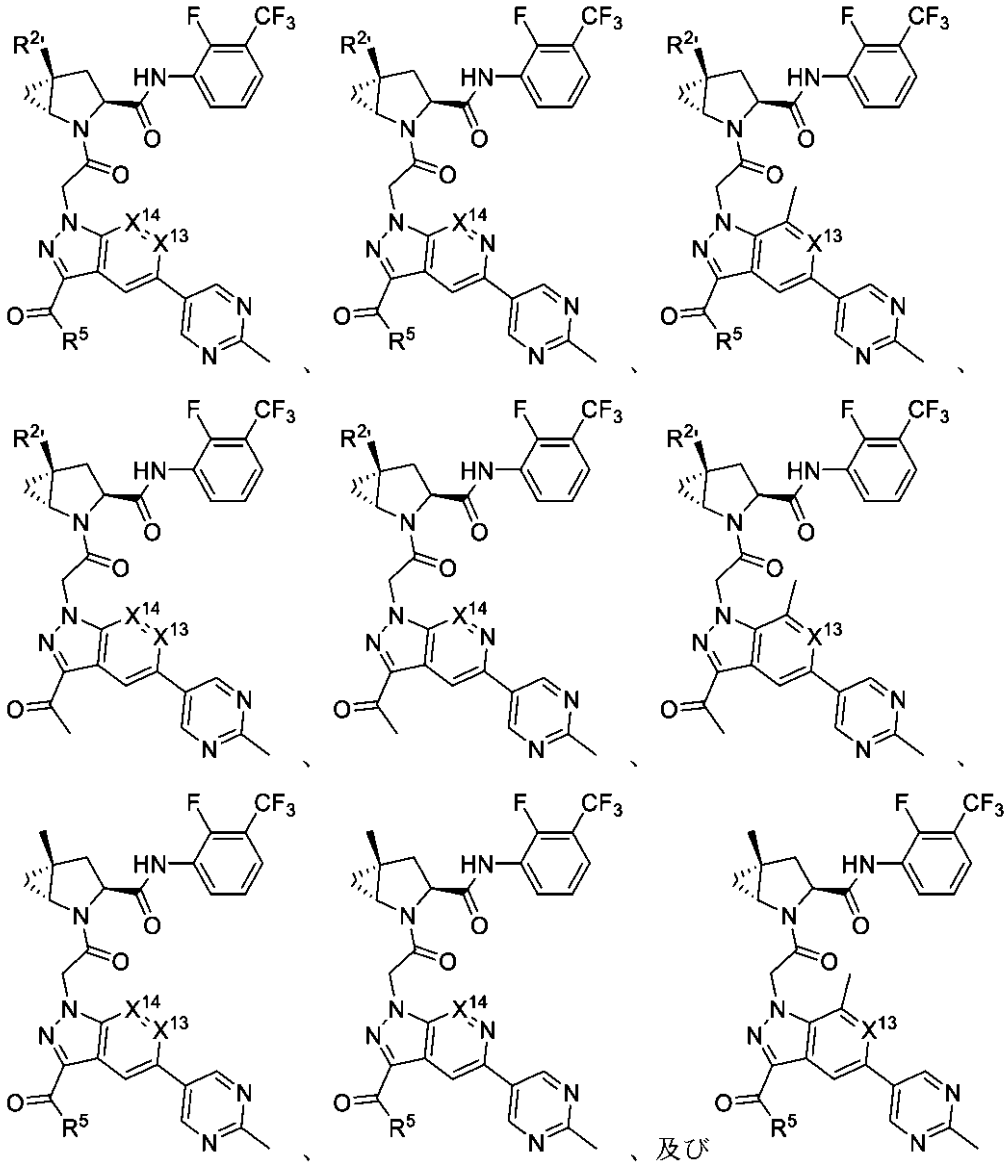


から選択される。

【０１６７】

別の実施形態では、本発明の化合物は、

【化６６】

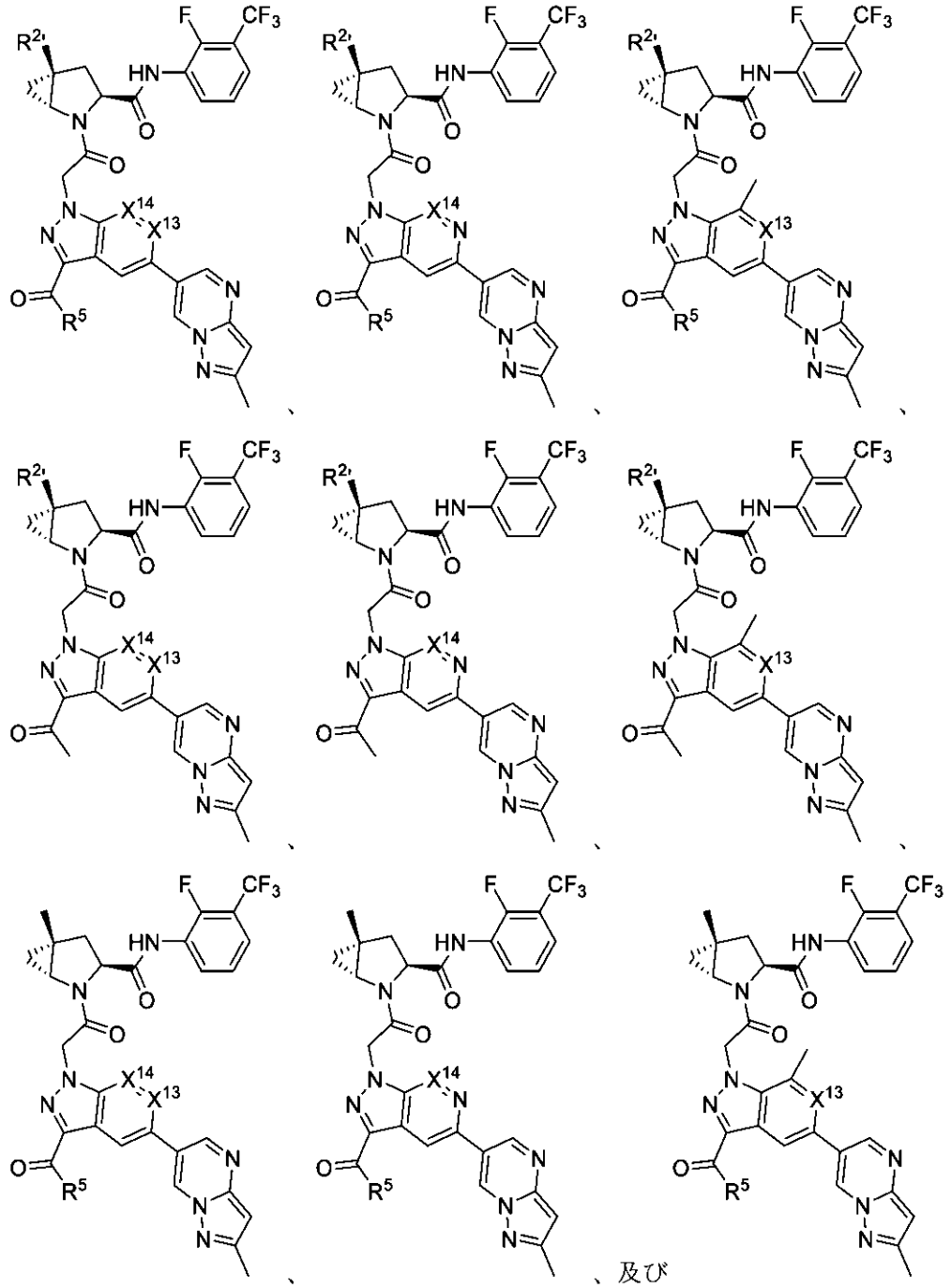


から選択される。

【０１６８】

別の実施形態では、本発明の化合物は、

【化６７】

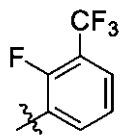


から選択される。

【０１６９】

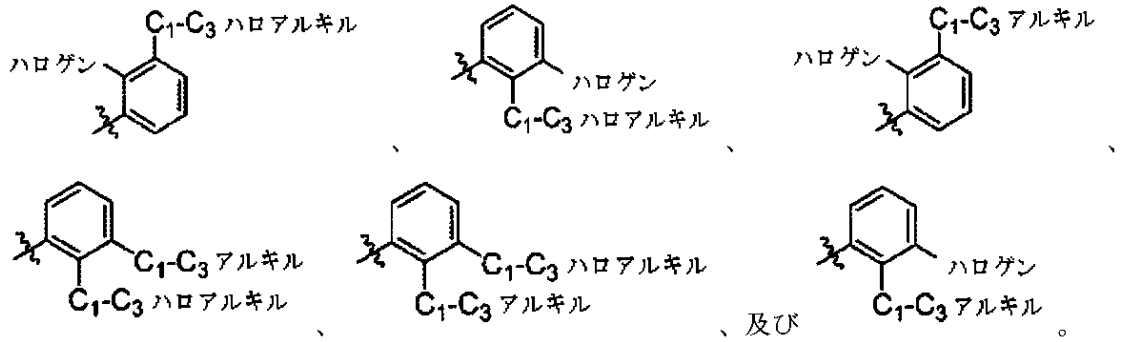
上記の実施形態のいずれにおいても、

【化６８】



は、以下から選択される群で置き換えることができる：

【化６９】



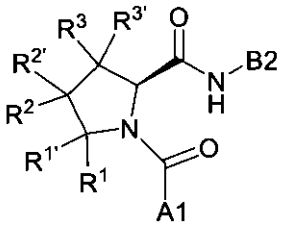
、及び 。

【０１７０】

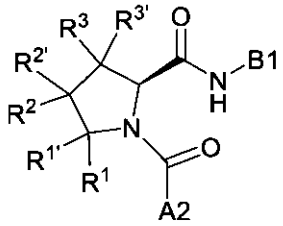
式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、または式ＶＩＩＩのさらなる実施形態

場合により薬学的に許容される担体中の、

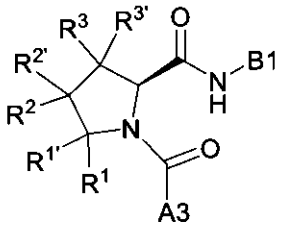
【化７０】



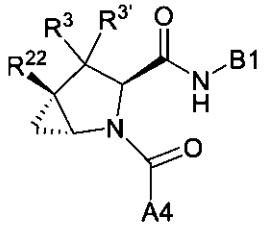
（Ｉ）、



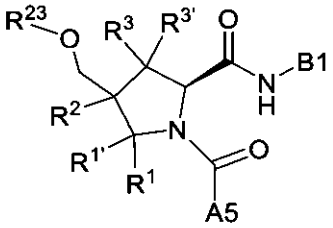
（ＩＩ）、



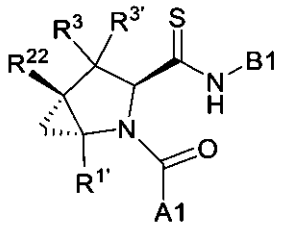
（ＩＩＩ）、



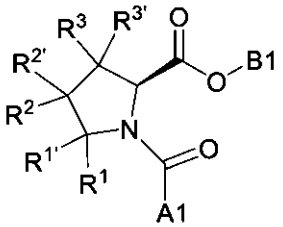
（ＩＶ）、



（Ｖ）、

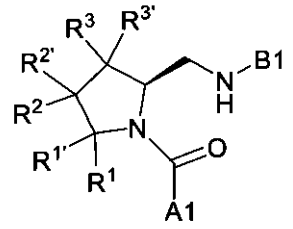


（ＶＩ）、



（ＶＩＩ）、

【化７１】



（ＶＩＩＩ）、

または薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、もしくはその単離された異性体（式中：

ｘが、０、１、または２であり；

ｎが、１、２、３、または４であり；

ｑが、０、１、２、または３であり；

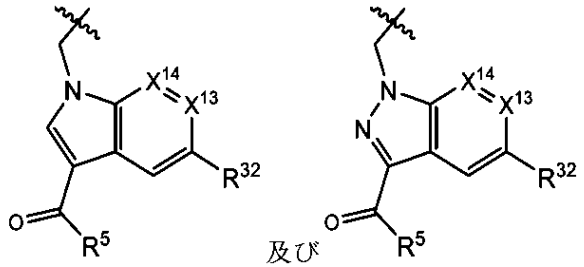
R^1、$R^{1'}$、R^2、$R^{2'}$、R^3、及び$R^{3'}$が、それぞれ独立して、必要に応じて、及び安定した化合物をもたらす場合にのみ、水素、－C_0－C_4アルキルNR^9R^{12}、－C_0－C_4アルキルOR^{12}、C_1－C_6ハロアルキル、－SO_2R^{11}、ハロゲン、ヒドロキシル、及びC_1－C_6アルキルから選択され；

またはR^1とR^2が、一緒になって３～６員の炭素環を形成し；

またはR^2とR^3が、一緒になって３～６員の炭素環を形成し；

Ａ１が：

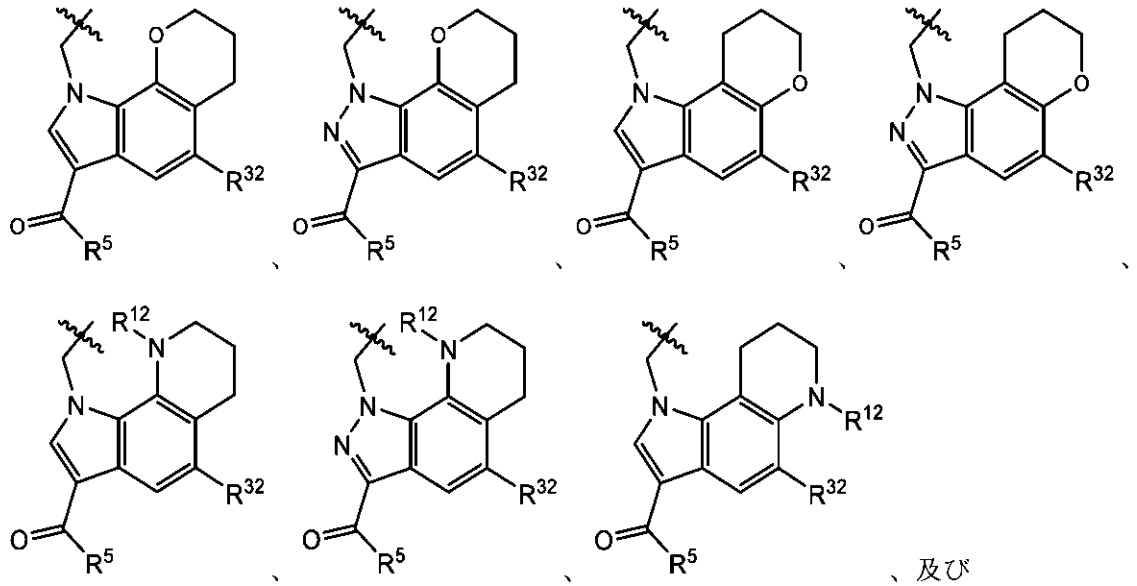
【化７２】



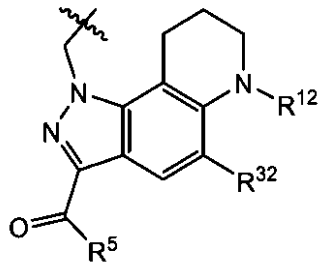
から選択され；

Ａ２が：

【化７３】



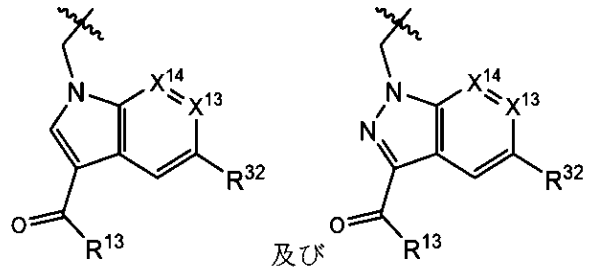
【化７４】



から選択され；

Ａ３が：

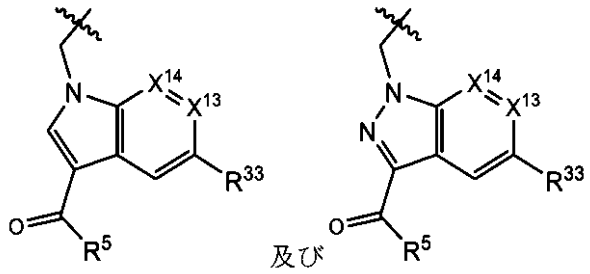
【化７５】



から選択され；

Ａ４が：

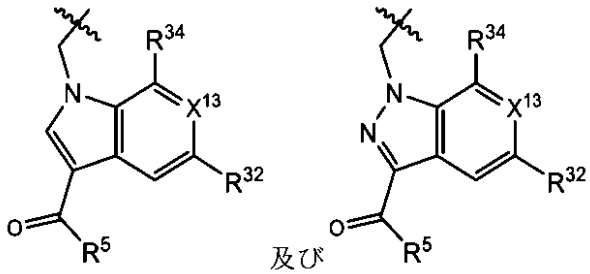
【化７６】



から選択され；

Ａ５が：

【化７７】

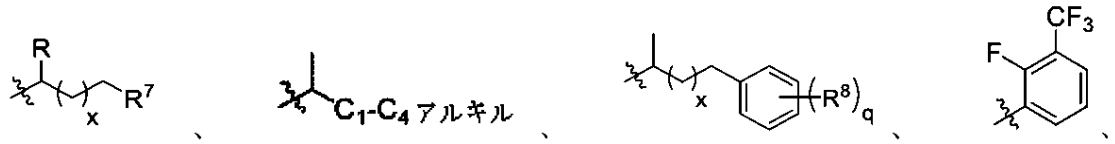


から選択され；

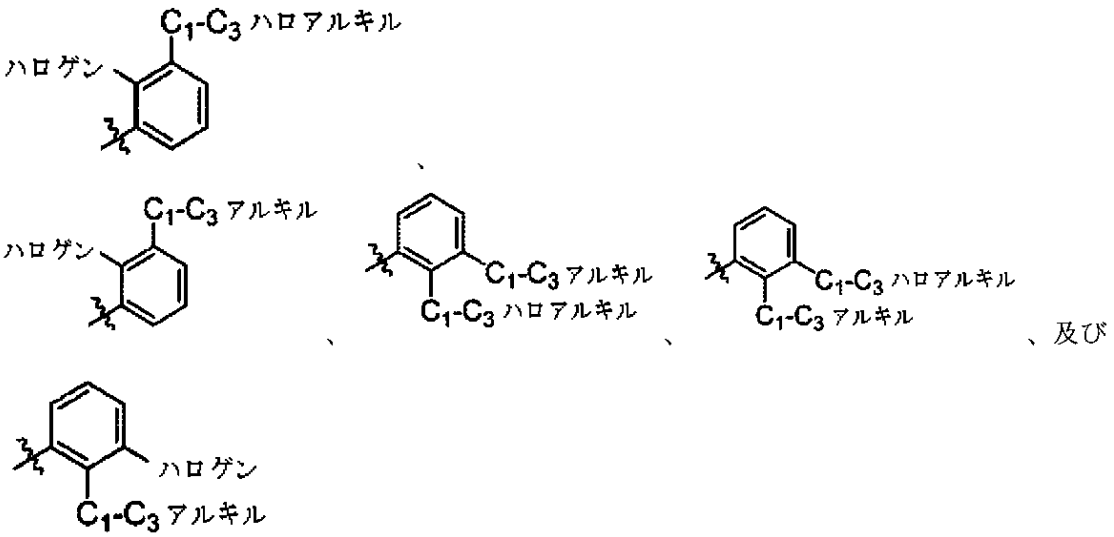
特定の実施形態では、Ｂ１がC_0－C_4アルキル－ヘテロアリールであり、その場合、各Ｂ１を、場合により、独立して、ハロゲン、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、－ＣＯＯＨ、シアノ、C_2－C_6アルカノイル、C_1－C_6アルコキシ、－C_0－C_4アルキルＮR^9R^{12}、－C_0－C_4アルキルOR^{12}、C_1－C_6ハロアルキル、－SO_2R^{11}、及びC_1－C_6ハロアルコキシから選択される１つ、２つ、３つ、または４つの基で置換することができ；

特定の実施形態では、Ｂ２が：

【化７８】



【化７９】



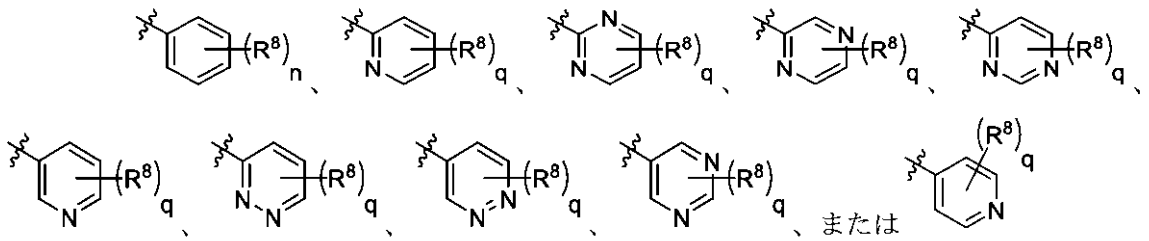
から選択され；

Ｒが、水素またはＣ１－Ｃ４アルキルであり；

Ｒ５が、Ｃ１－Ｃ３アルキル、－ＮＲ９Ｒ１０、－ＮＲ９ＯＲ１０、及び－Ｃ１－Ｃ３アルキル－ＯＲ９から選択され；

Ｒ７が、

【化８０】



であり；

各Ｒ８が、独立して、ハロゲン、Ｃ１－Ｃ３アルキル、Ｃ１－Ｃ３ハロアルキル、－ＣＯＯＨ、シアノ、Ｃ２－Ｃ６アルカノイル、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ、－Ｃ０－Ｃ４アルキルＮＲ９Ｒ１０、－Ｃ０－Ｃ４アルキルＯＲ９、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、及びＣ１－Ｃ６ハロアルコキシから選択され；

各Ｒ９及びＲ１０が、独立して、水素及びＣ１－Ｃ４アルキルから選択され；

各Ｒ１１が、独立して、Ｃ１－Ｃ３アルキル、－ＯＲ９、及び－ＮＲ９Ｒ１０から選択され；

代替の実施形態では、Ｒ１１は水素であり；

各Ｒ１２が、独立して、水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル、及び－Ｃ（Ｏ）Ｒ１１から選択され；

特定の実施形態では、各Ｒ１２は、独立して、水素または－Ｃ（Ｏ）Ｒ１１であり；

Ｒ１３が－ＮＲ９ＯＲ１０であり；

Ｘ１３及びＸ１４が、独立して、Ｎ及びＣＲ３１から選択され；

Ｒ２２が、－Ｃ０－Ｃ４アルキルＮＲ９Ｒ１２、－Ｃ０－Ｃ４アルキルＯＲ１２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－ＳＯ２Ｒ１１、ハロゲン、ヒドロキシル、及びＣ１－Ｃ６アルキルから選択され；

Ｒ２３が、水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ０－Ｃ４アルキル－アリール、－Ｃ０－Ｃ４アルキル－ヘテロアリール、及び－Ｃ０－Ｃ４アルキル－複素環から選択され；

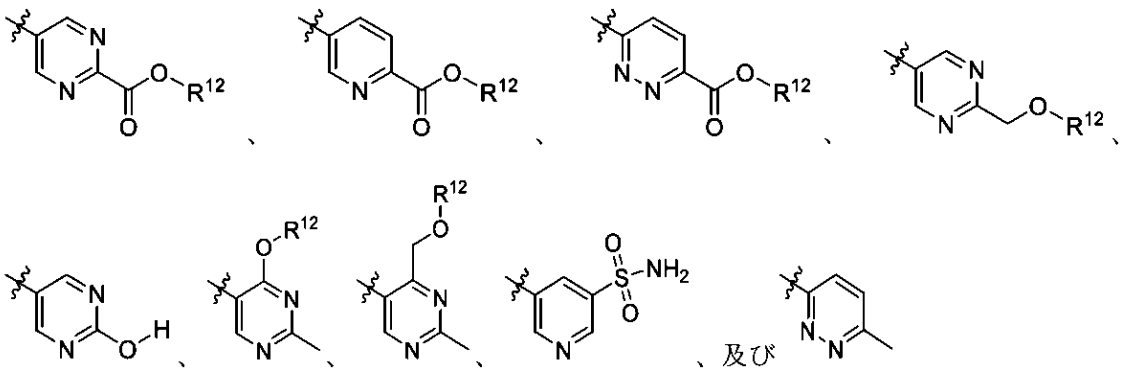
代替の実施形態では、R^{23}は、水素、C_1－C_6アルキル、－C_0－C_4アルキル－アリール、－C_0－C_4アルキル－ヘテロアリール、C_2－C_6アルキル－OR^9、及び－C_0－C_4アルキル－複素環から選択され；

各R^{31}が、独立して、水素、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、ヒドロキシル、－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^{11}、及びC_1－C_6ハロアルコキシから選択され；

R^{32}が、アリール、ヘテロアリール、及び複素環から選択され、その場合、アリール、ヘテロアリール、または複素環を、場合により、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、－CO_2R^{11}、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^{11}、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つの基で置換することができ；

特定の実施形態では、R^{33}は、

【化８１】



から選択され；

R^{34}が、ハロゲン、ヒドロキシル、C_1－C_6アルキル、－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^{11}、及びC_1－C_6ハロアルコキシから選択され；

代替の実施形態では、各R^8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_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、－C_0－C_4アルキルNR^9R^{10}、－C_0－C_4アルキルOR^9、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；

代替の実施形態では、各R^8は、独立して、テトラゾール、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_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、－C_0－C_4アルキルNR^9R^{10}、－C_0－C_4アルキルOR^9、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）。

【０１７１】

特定の実施形態では、R^{11}は、水素またはC_1－C_3アルキルである。

【０１７２】

特定の実施形態では、R^{11}は水素である。

【０１７３】

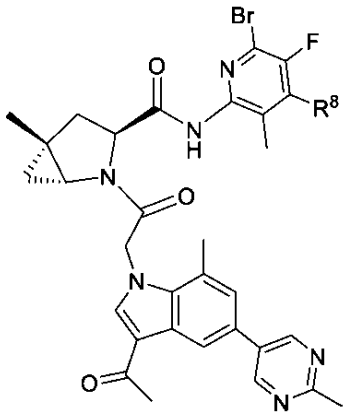
代替の実施形態では、各R^{31}は、独立して、水素、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニルハロゲン、C_1－C_6アルキル、ヒドロキシル、－C_0－C_4アルキルNR^9R^{12}、－C_0－C_4アルキルOR^{12}、C_1－C_6ハロアルキル、－SO_2R^{11}、及びC_1－C_6ハロアルコキシから選択される；

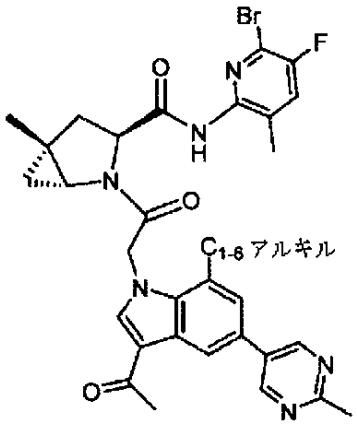
【０１７４】

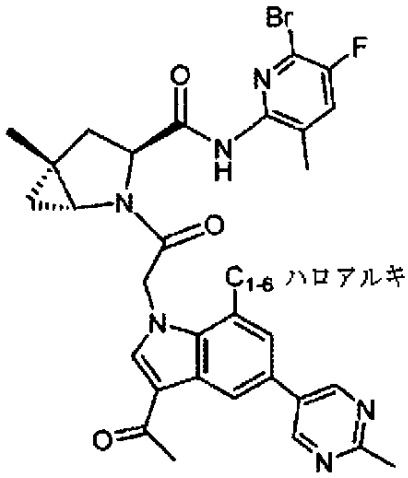
本発明のさらなる実施形態

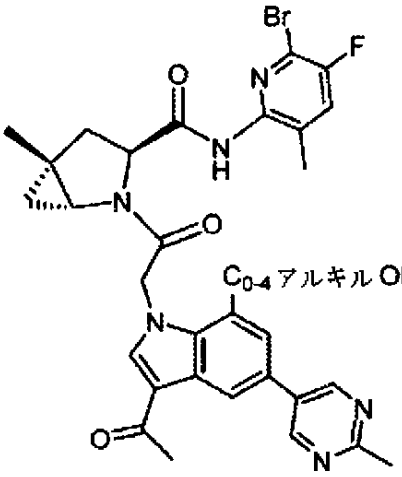
特定の実施形態では、化合物は以下から選択される：

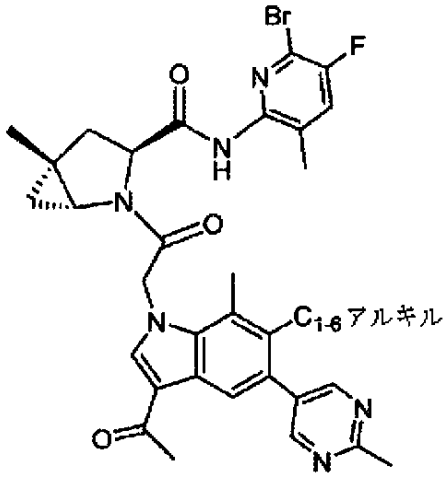
【化８２】

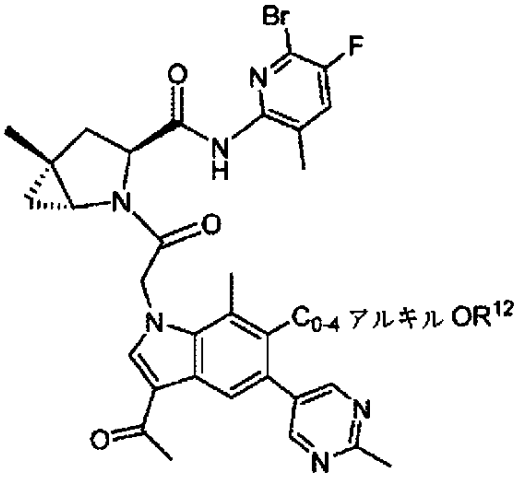




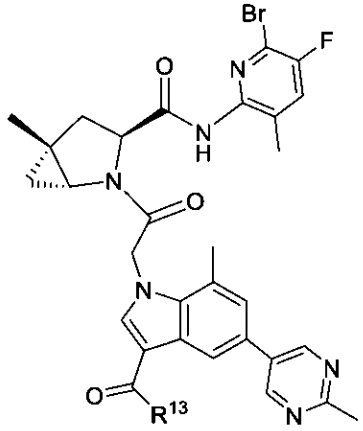
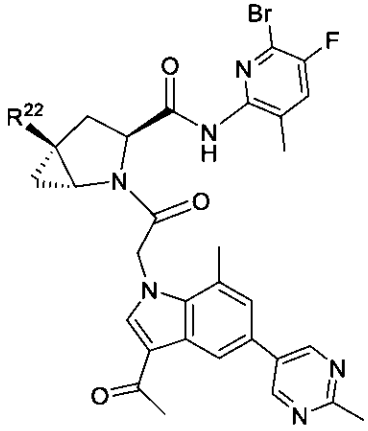
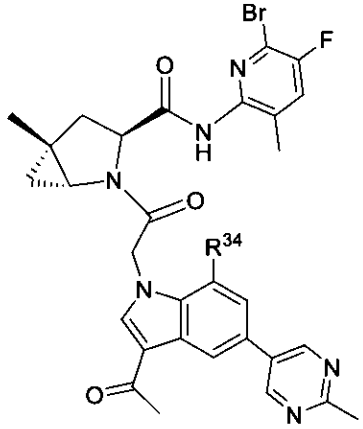








【化８３】

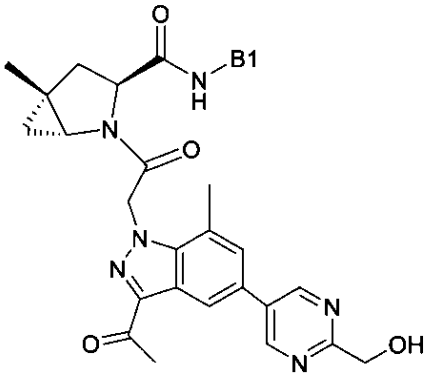
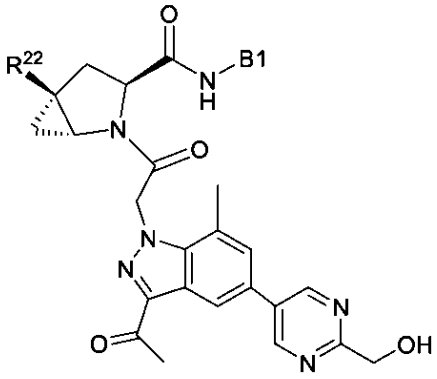
及び ；

またはその薬学的に許容される塩。

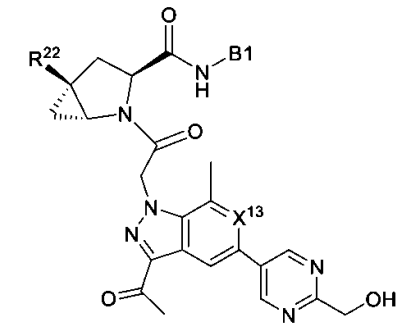
【０１７５】

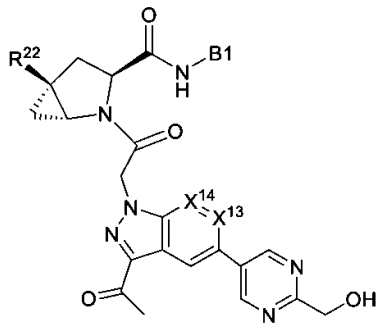
特定の実施形態では、化合物は以下から選択される：

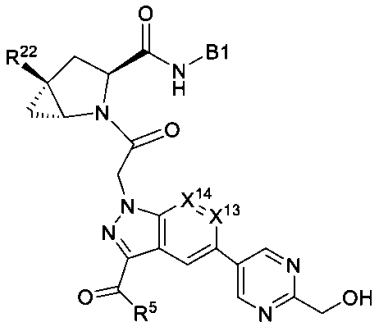
【化８４】

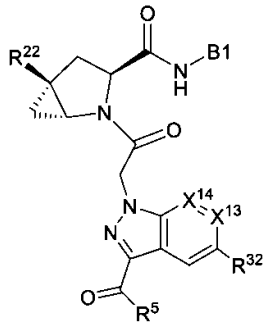



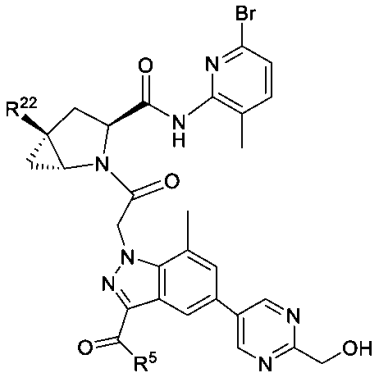
【化８５】

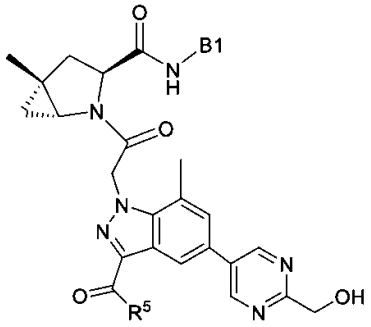


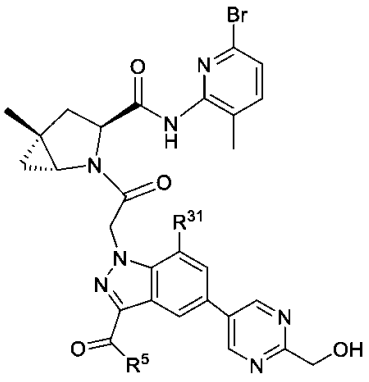


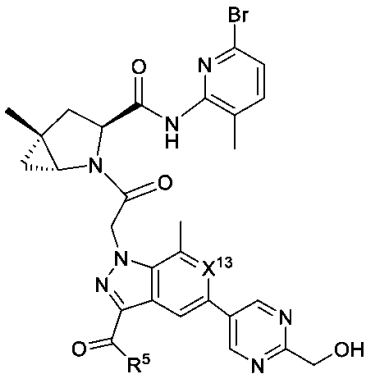




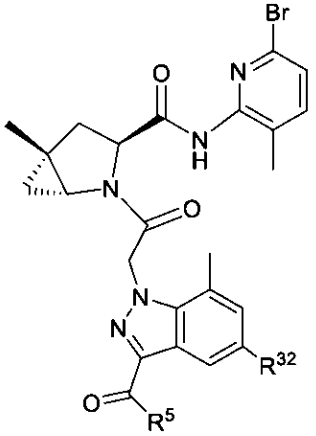


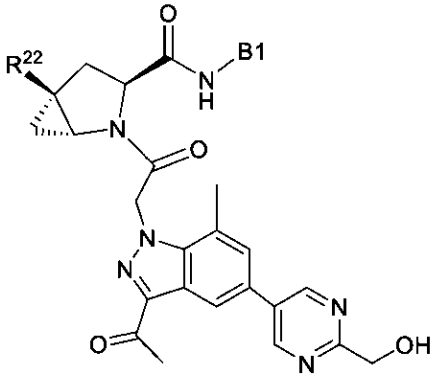


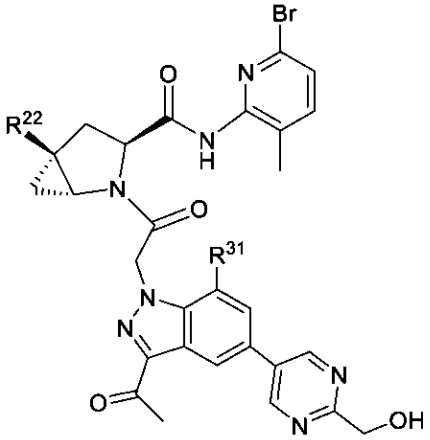


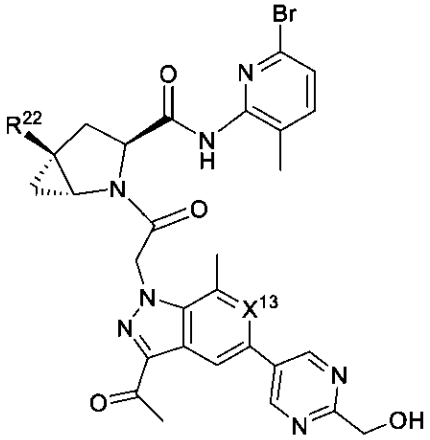


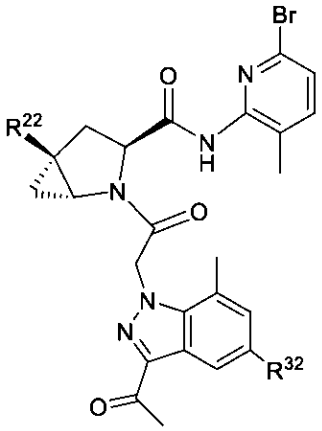
【化８６】

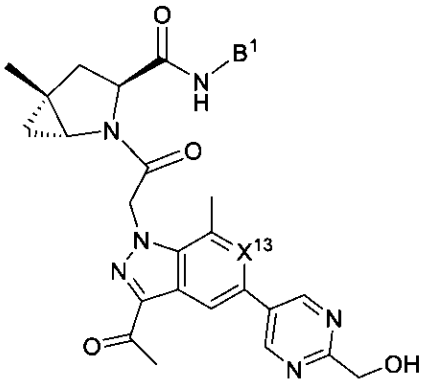




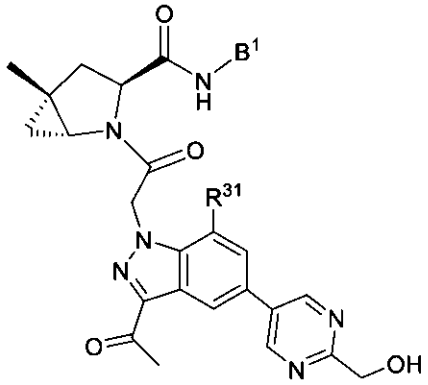


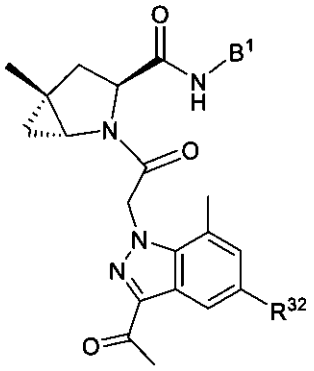


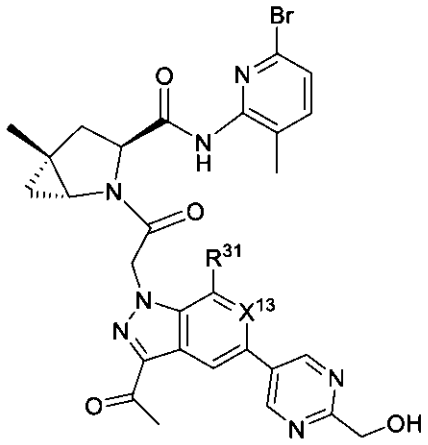


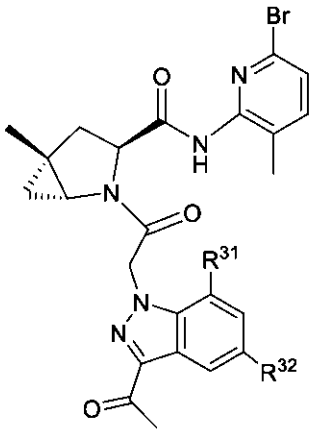


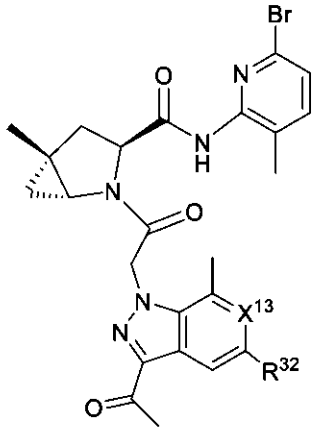
【化８７】











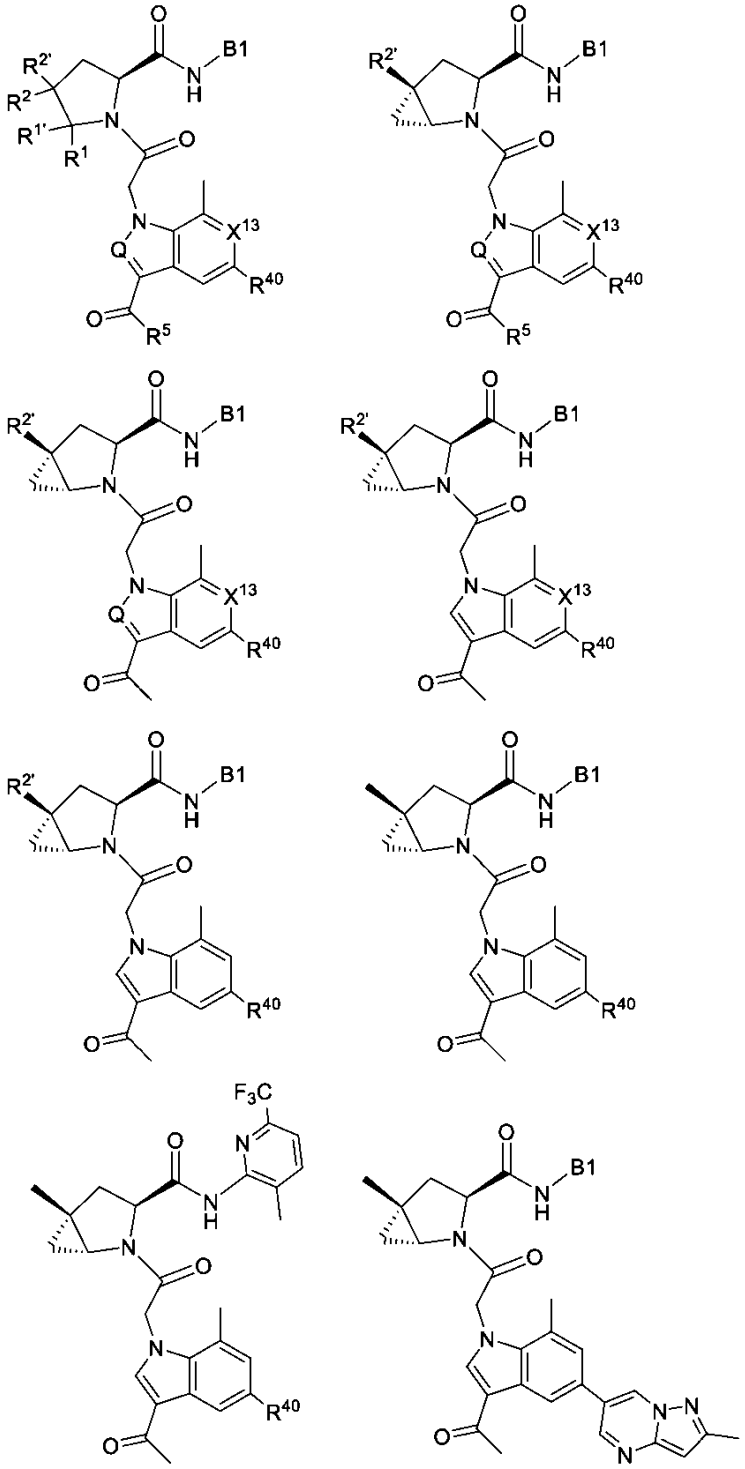
及び ;

またはその薬学的に許容される塩。

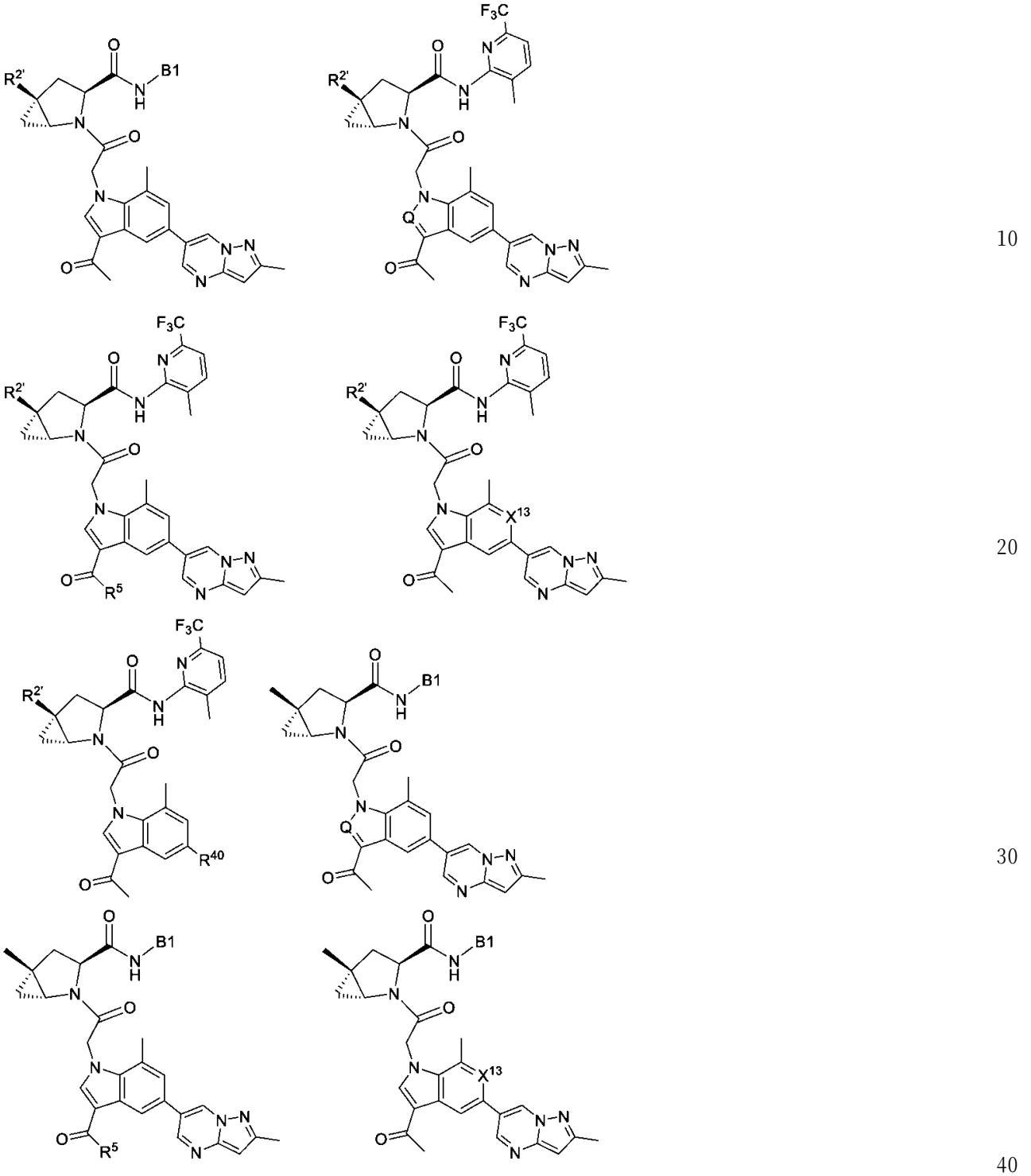
【０１７６】

特定の実施形態では、化合物は、

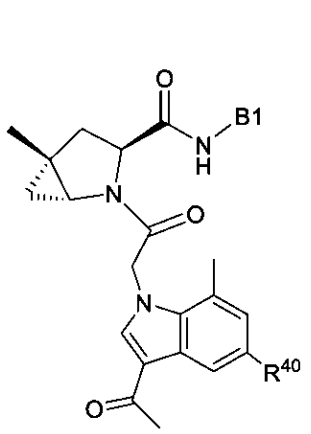
【化８８】

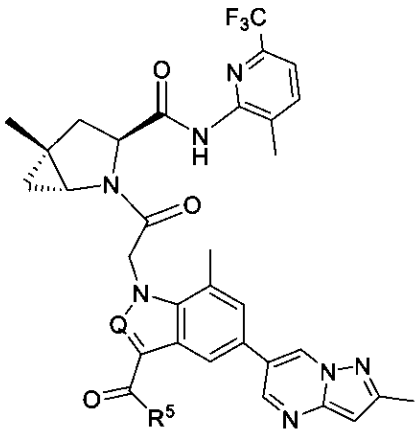


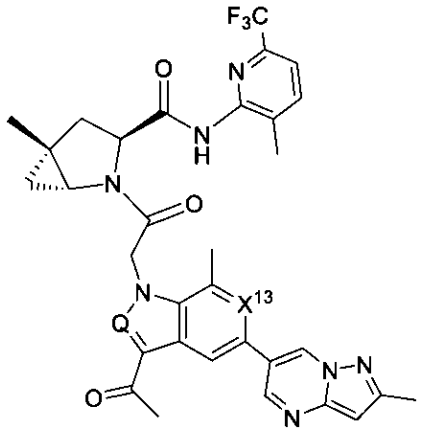
【化８９】

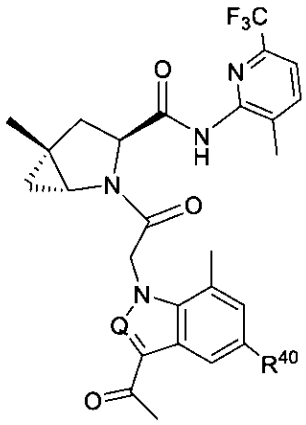


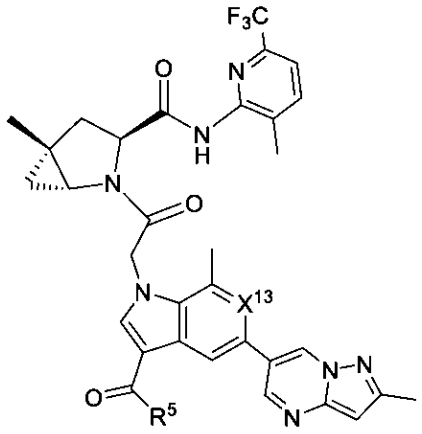
【化９０】

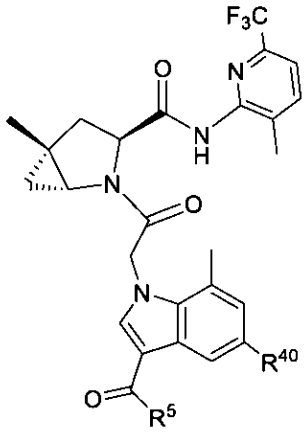




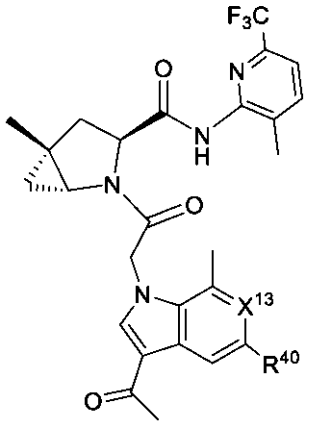








【化９１】



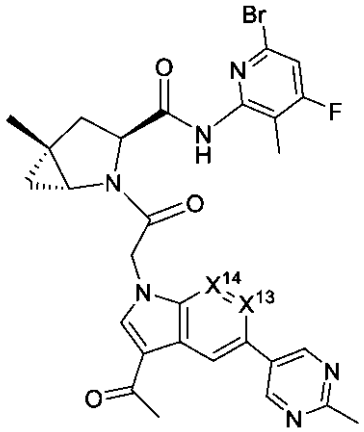
及び ;

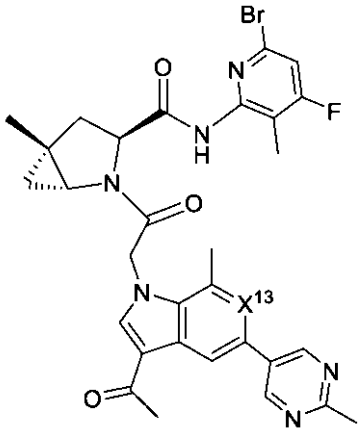
またはその薬学的に許容される塩から選択される。

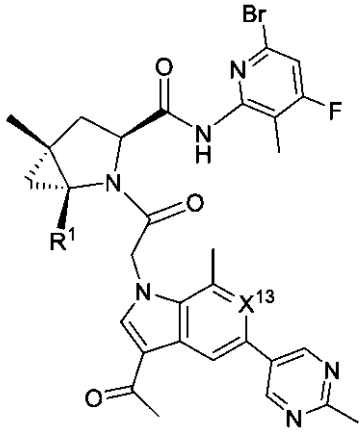
【０１７７】

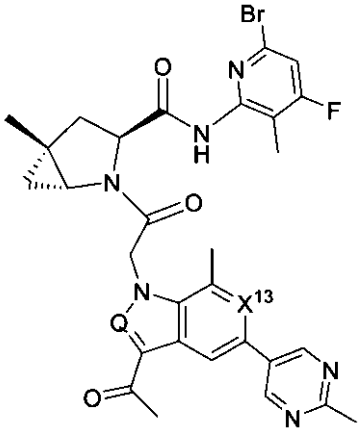
特定の実施形態では、化合物は、

【化９２】

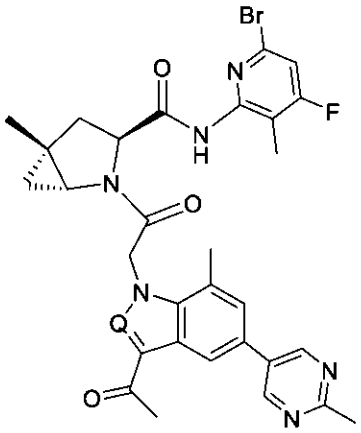


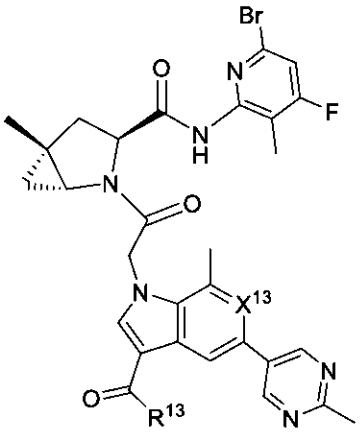


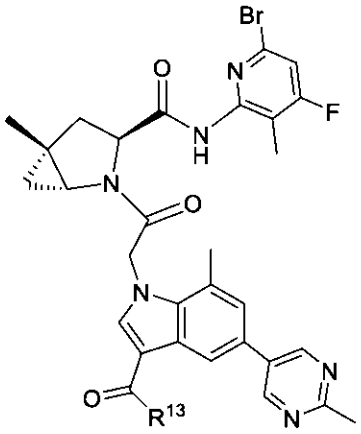


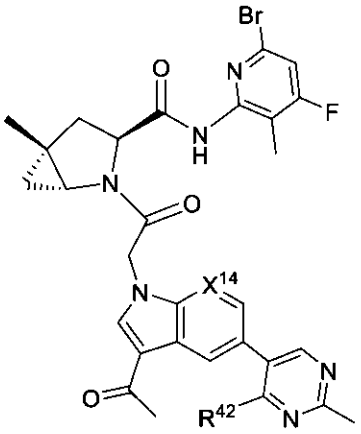


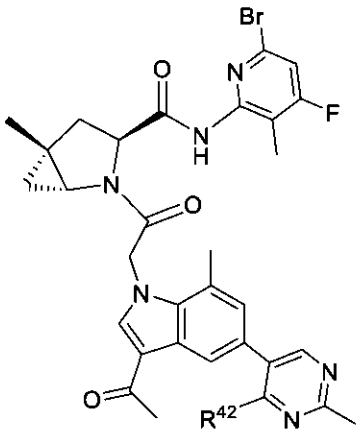
【化９３】

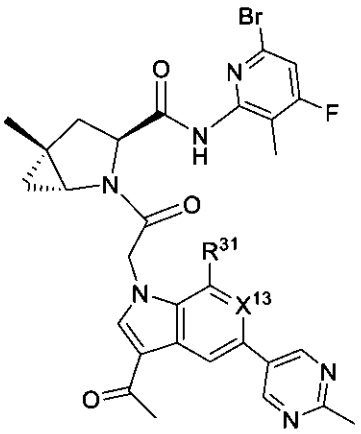




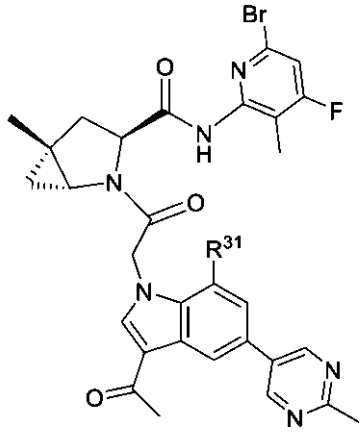


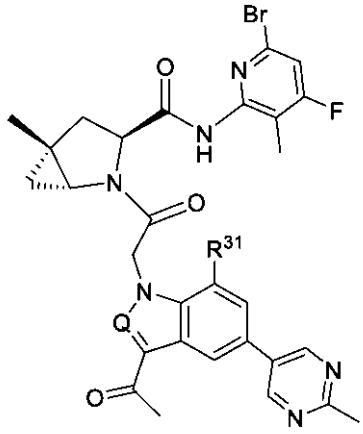


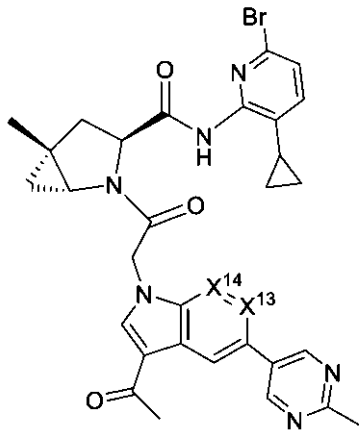


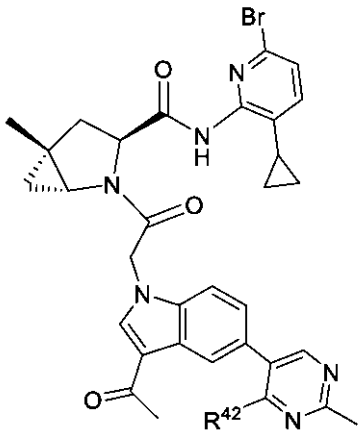


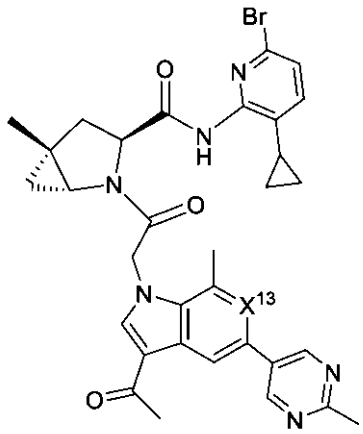
【化９４】

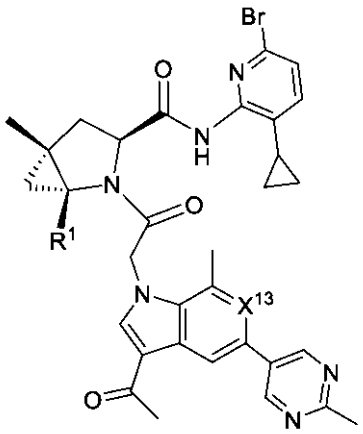




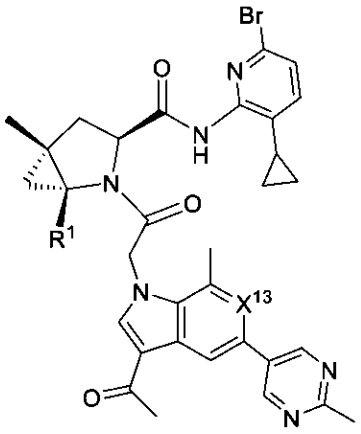


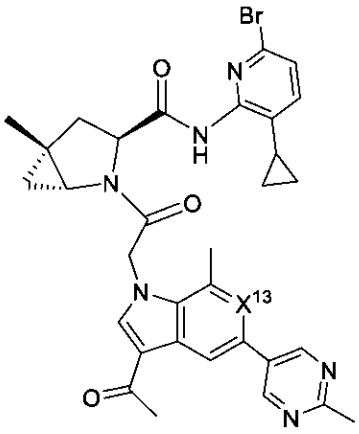


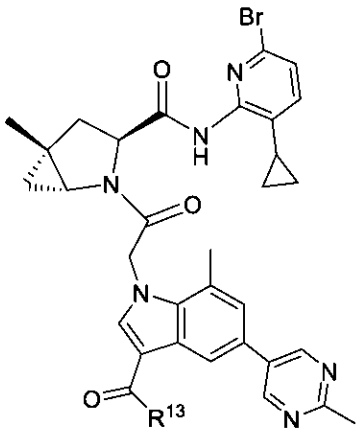


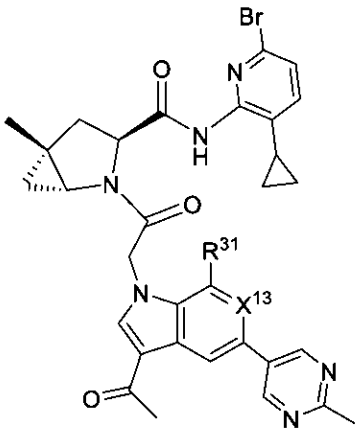


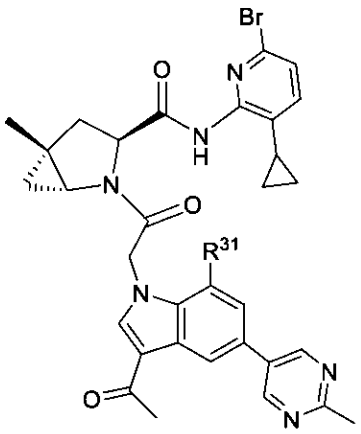
【化９５】

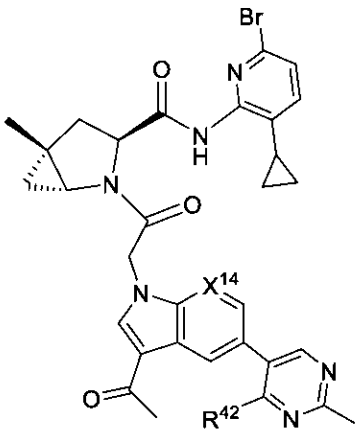




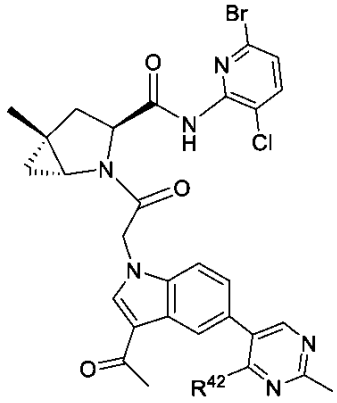


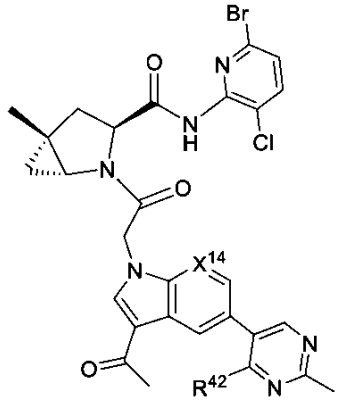


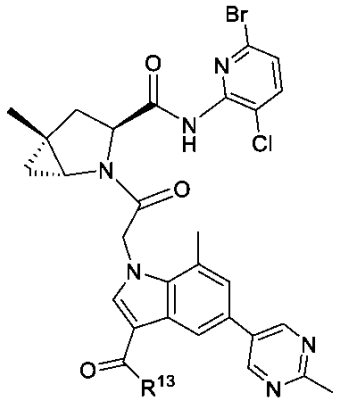


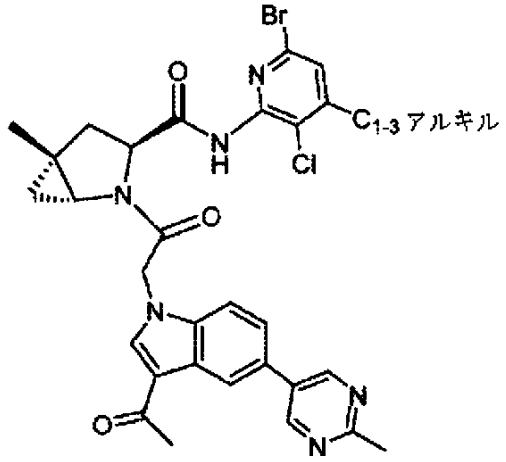


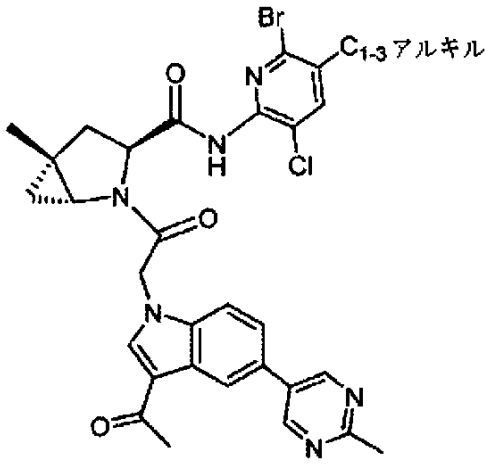
【化９６】











及び ;

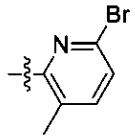
またはその薬学的に許容される塩から選択される。

【０１７８】

Ｂの実施形態

特定の実施形態では、Ｂ１は

【化９７】

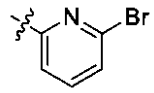


である。

【０１７９】

特定の実施形態では、Ｂ１は

【化９８】

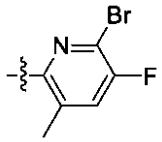


である。

【０１８０】

特定の実施形態では、Ｂ１は

【化９９】

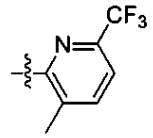


である。

【０１８１】

特定の実施形態では、Ｂ１は

【化１００】

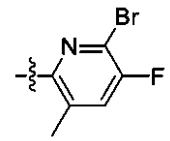


である。

【０１８２】

特定の実施形態では、Ｂ１は

【化１０１】

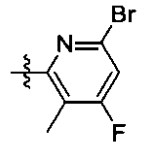


である。

【０１８３】

特定の実施形態では、Ｂ１は

【化１０２】



である。

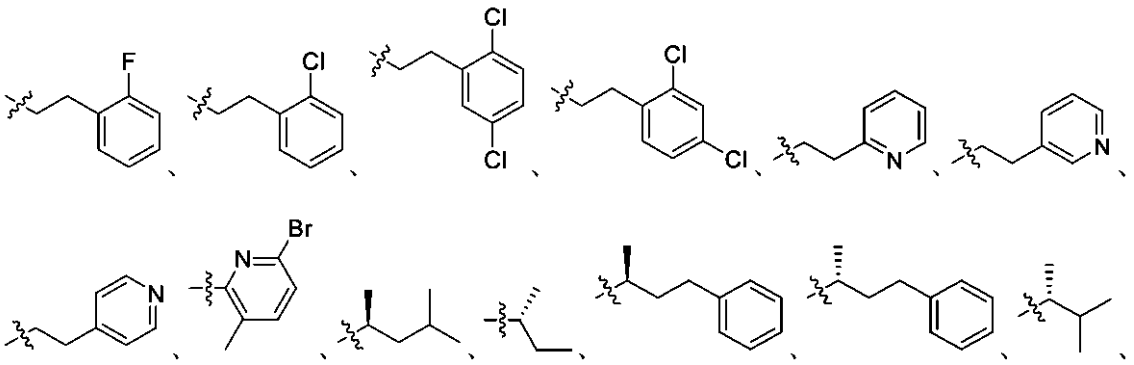
【０１８４】

特定の実施形態では、Ｂ１は、Ｂ２、Ｂ３、Ｂ４、またはＢ５である。

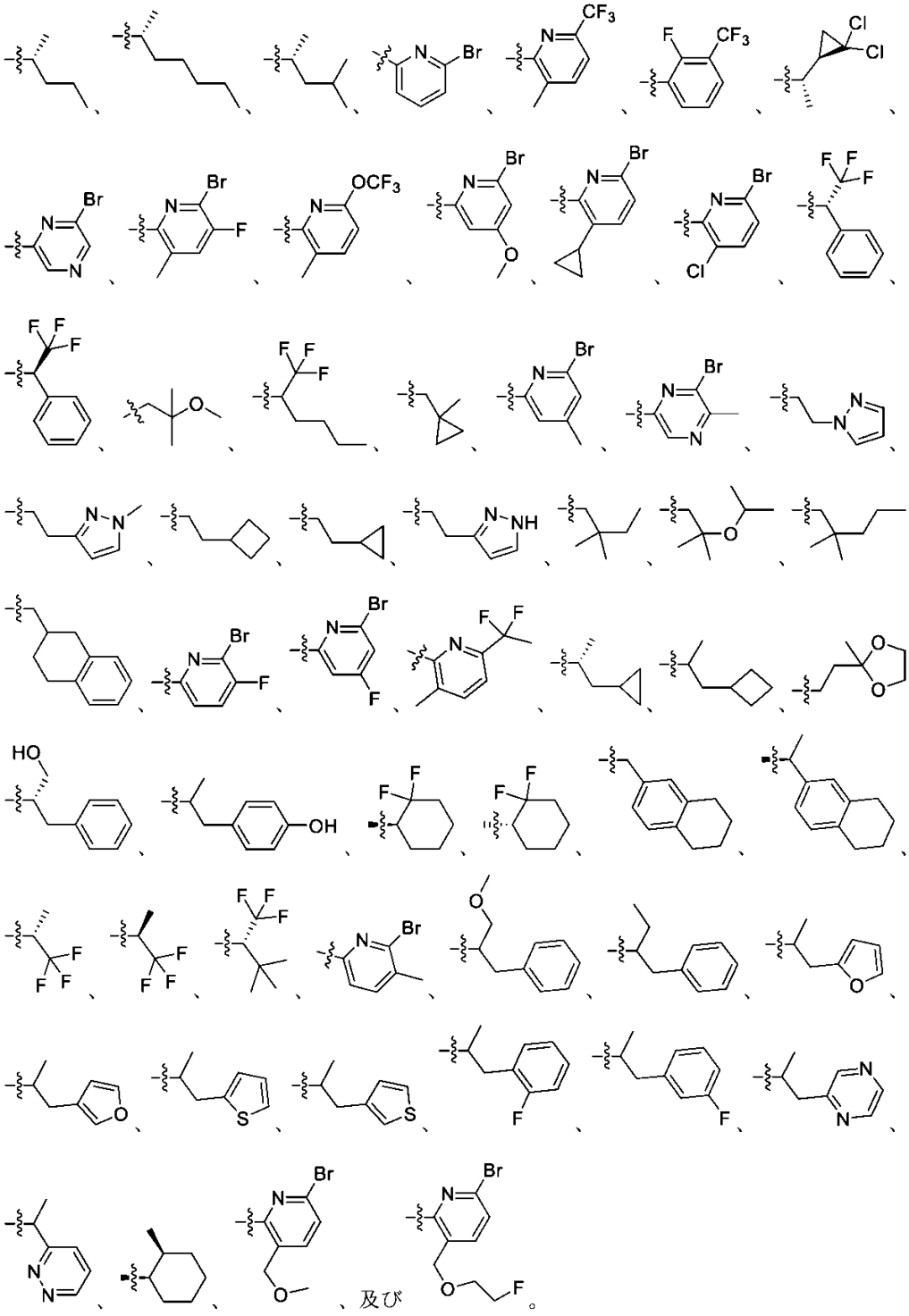
【０１８５】

特定の実施形態では、Ｂ１は以下から選択される：

【化１０３】



【化１０４】

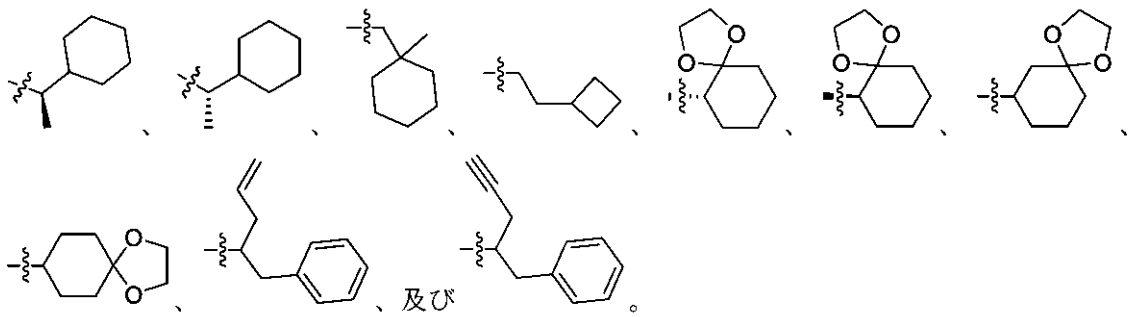


、及び 。

【０１８６】

特定の代替の実施形態では、Ｂ１は以下から選択される：

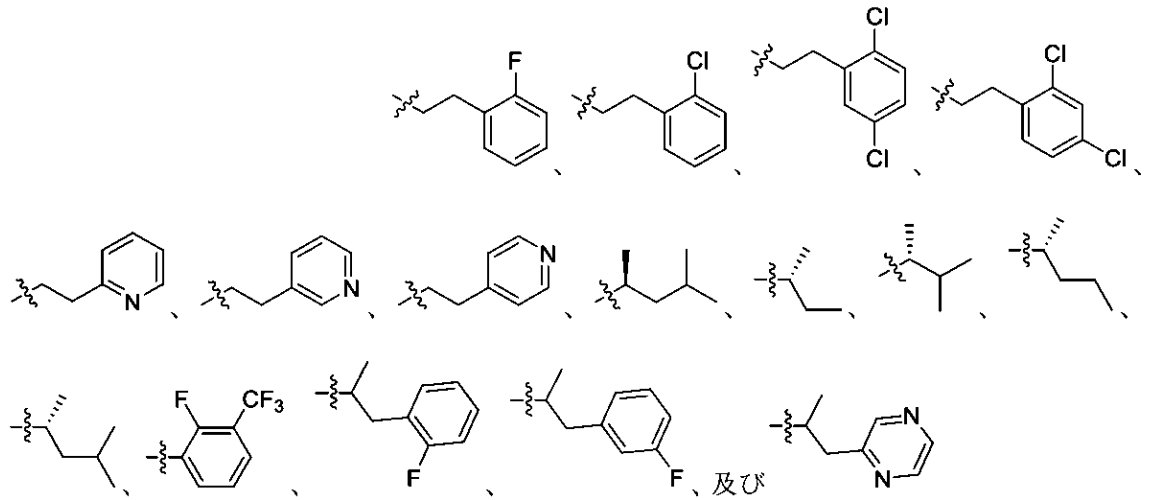
【化１０５】



【０１８７】

特定の実施形態では、Ｂ２は、

【化１０６】

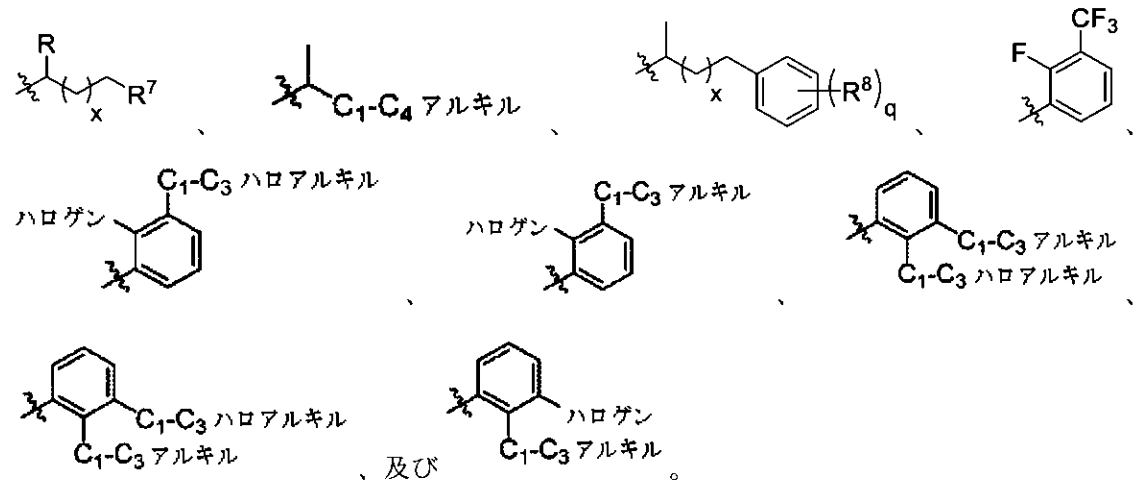


から選択される；

【０１８８】

特定の実施形態では、Ｂ２は以下から選択される：

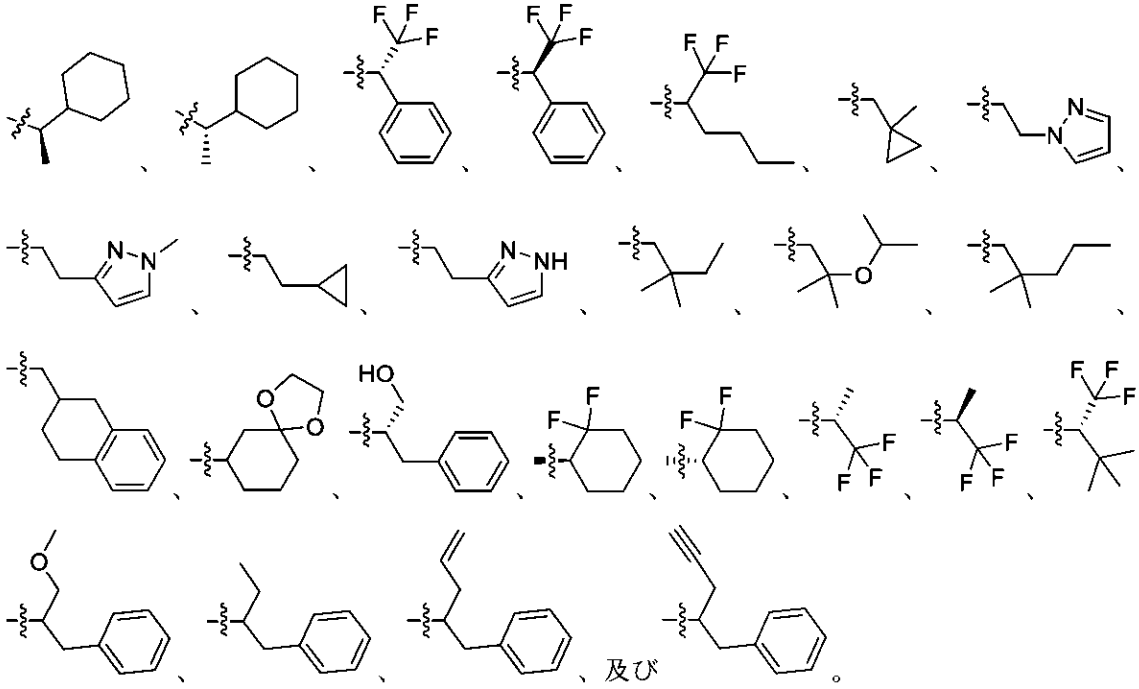
【化１０７】



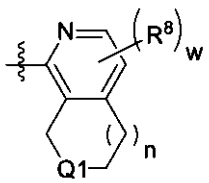
【０１８９】

特定の実施形態では、Ｂ３は以下から選択される：

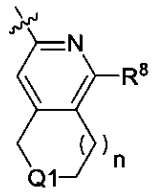
【化１０８】



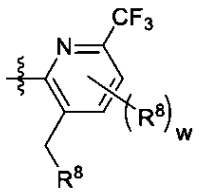
【０１９０】
特定の実施形態では、Ｂ３は
【化１０９】



である。
【０１９１】
特定の実施形態では、Ｂ３は
【化１１０】



である。
【０１９２】
特定の実施形態では、Ｂ３は
【化１１１】

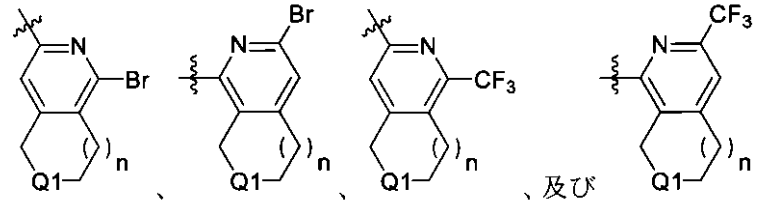


である。

【０１９３】

特定の実施形態では、Ｂ３は、

【化１１２】

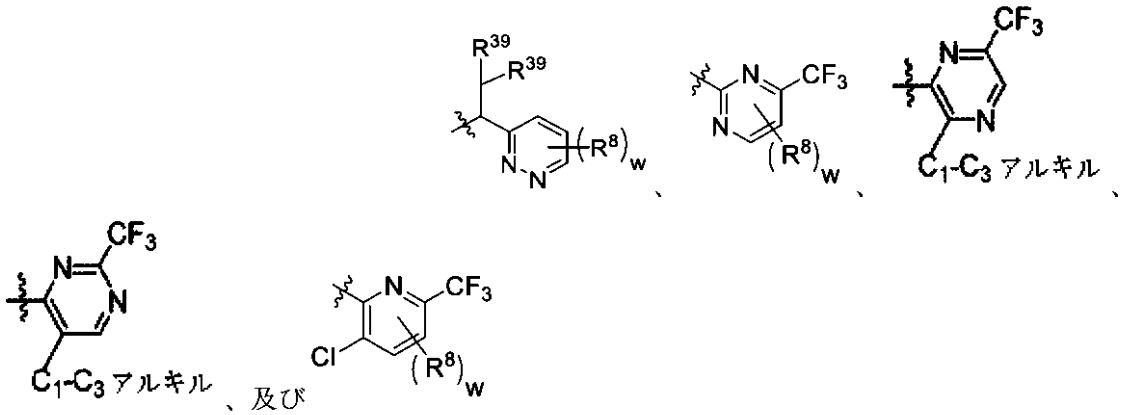


から選択される。

【０１９４】

特定の実施形態では、Ｂ３は、

【化１１３】

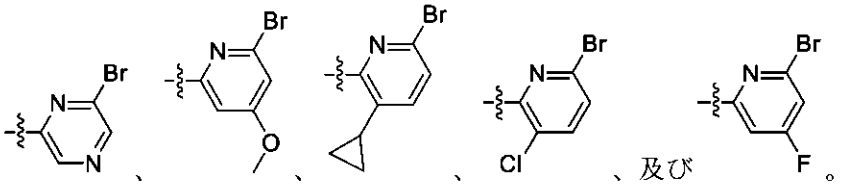


から選択される。

【０１９５】

特定の実施形態では、Ｂ４は以下から選択される：

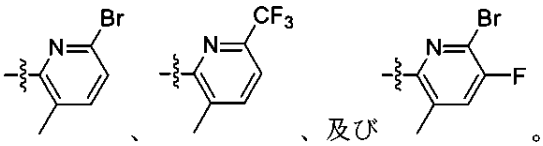
【化１１４】



【０１９６】

特定の実施形態では、Ｂ５は以下から選択される：

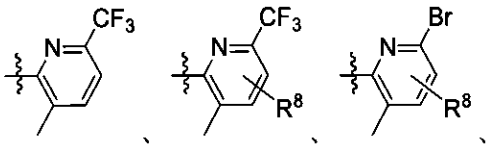
【化１１５】



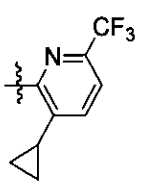
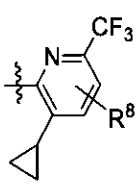
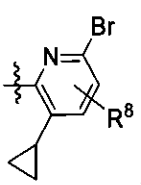
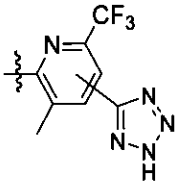
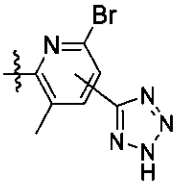
【０１９７】

特定の実施形態では、Ｂ５は以下から選択される：

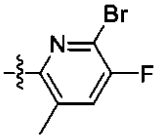
【化１１６】


、

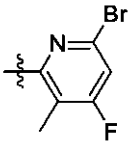
、

、

、

、

、

、及び

；

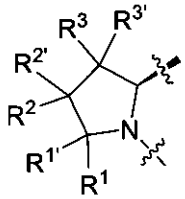
【０１９８】
特定の実施形態では、Ｂ５は
【化１１７】



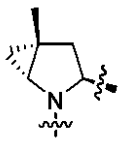
である。
【０１９９】
特定の実施形態では、Ｂ５は
【化１１８】



である。
【０２００】
コアの実施形態
特定の実施形態では、
【化１１９】

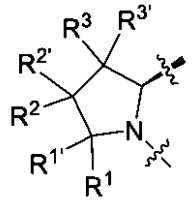


は
【化１２０】

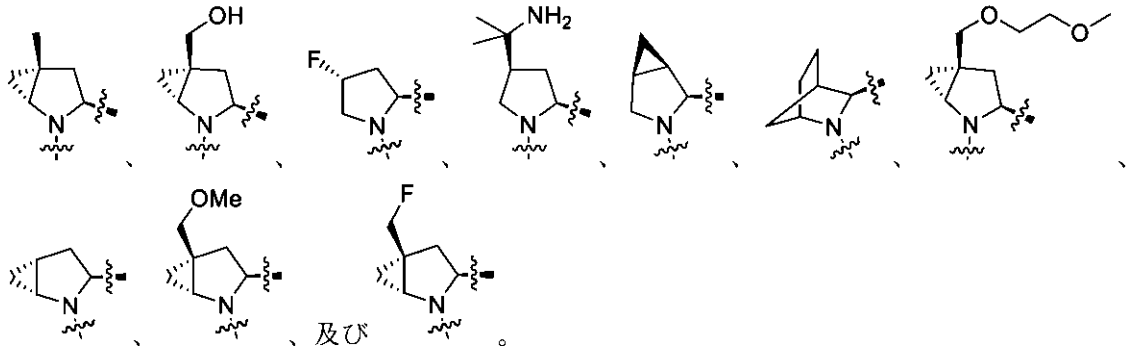


である。

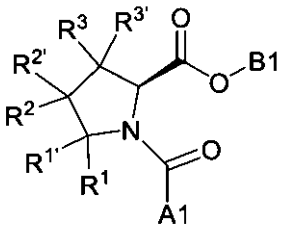
【０２０１】
特定の実施形態では、
【化１２１】



は以下から選択される：
【化１２２】

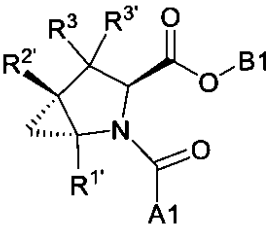


【０２０２】
特定の実施形態では、式
【化１２３】



（ＶＩＩ）

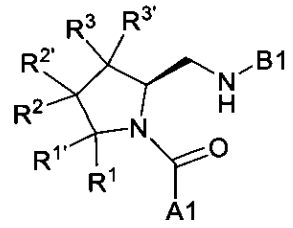
の化合物は、場合により薬学的に許容される担体中の
【化１２４】



、

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、もしくは単離された異性体である。
【０２０３】
特定の実施形態では、式

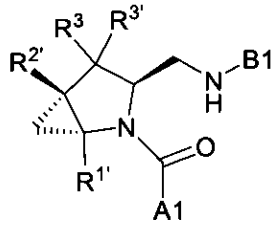
【化１２５】



（ＶＩＩＩ）

の化合物は、場合により薬学的に許容される担体中の

【化１２６】



、

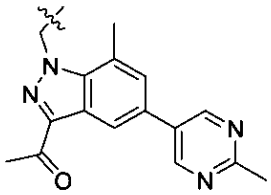
またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、もしくは単離された異性体である。

【０２０４】

Ａの実施形態

特定の実施形態では、Ａ１は

【化１２７】

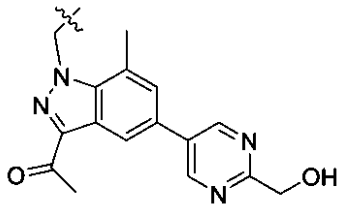


である。

【０２０５】

特定の実施形態では、Ａは

【化１２８】

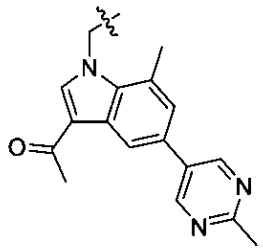


である。

【０２０６】

特定の実施形態では、Ａ１は

【化１２９】



である。

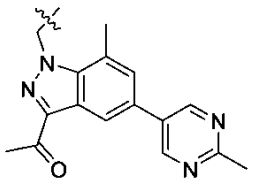
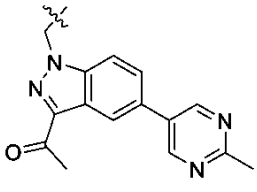
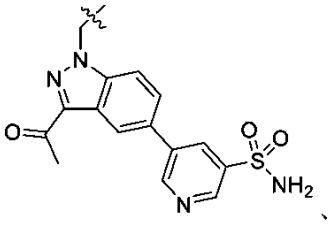
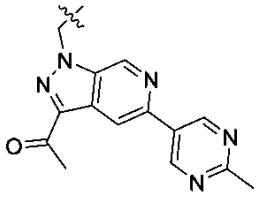
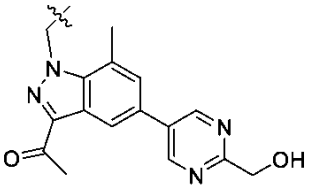
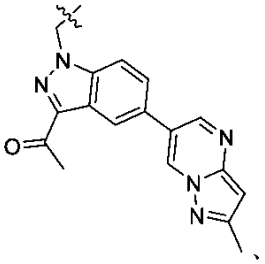
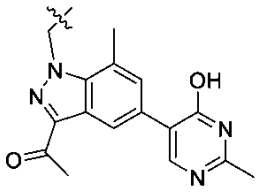
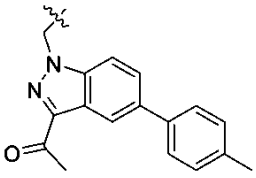
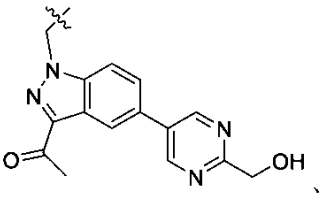
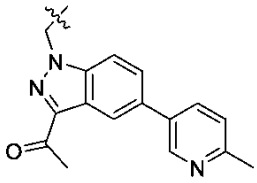
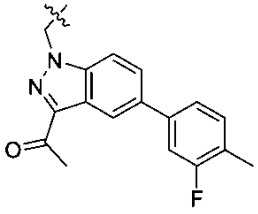
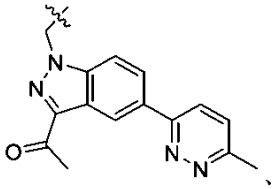
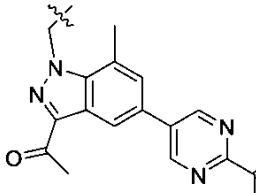
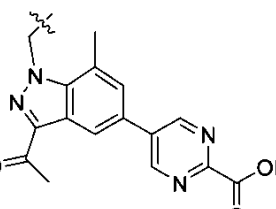
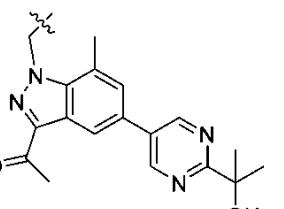
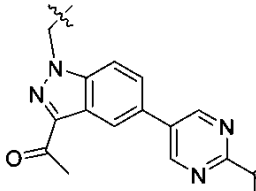
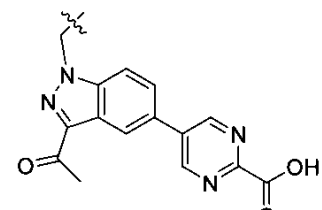
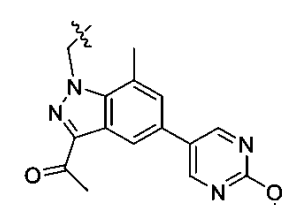
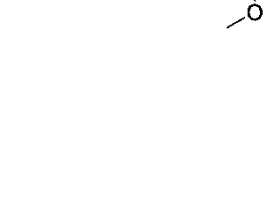
【０２０７】

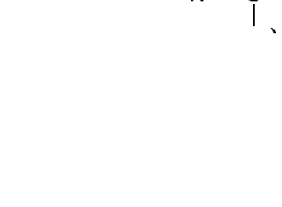
特定の実施形態では、Ａ１は、Ａ２、Ａ３、Ａ４、Ａ５、Ａ６、Ａ７及びＡ８から選択される。

【０２０８】

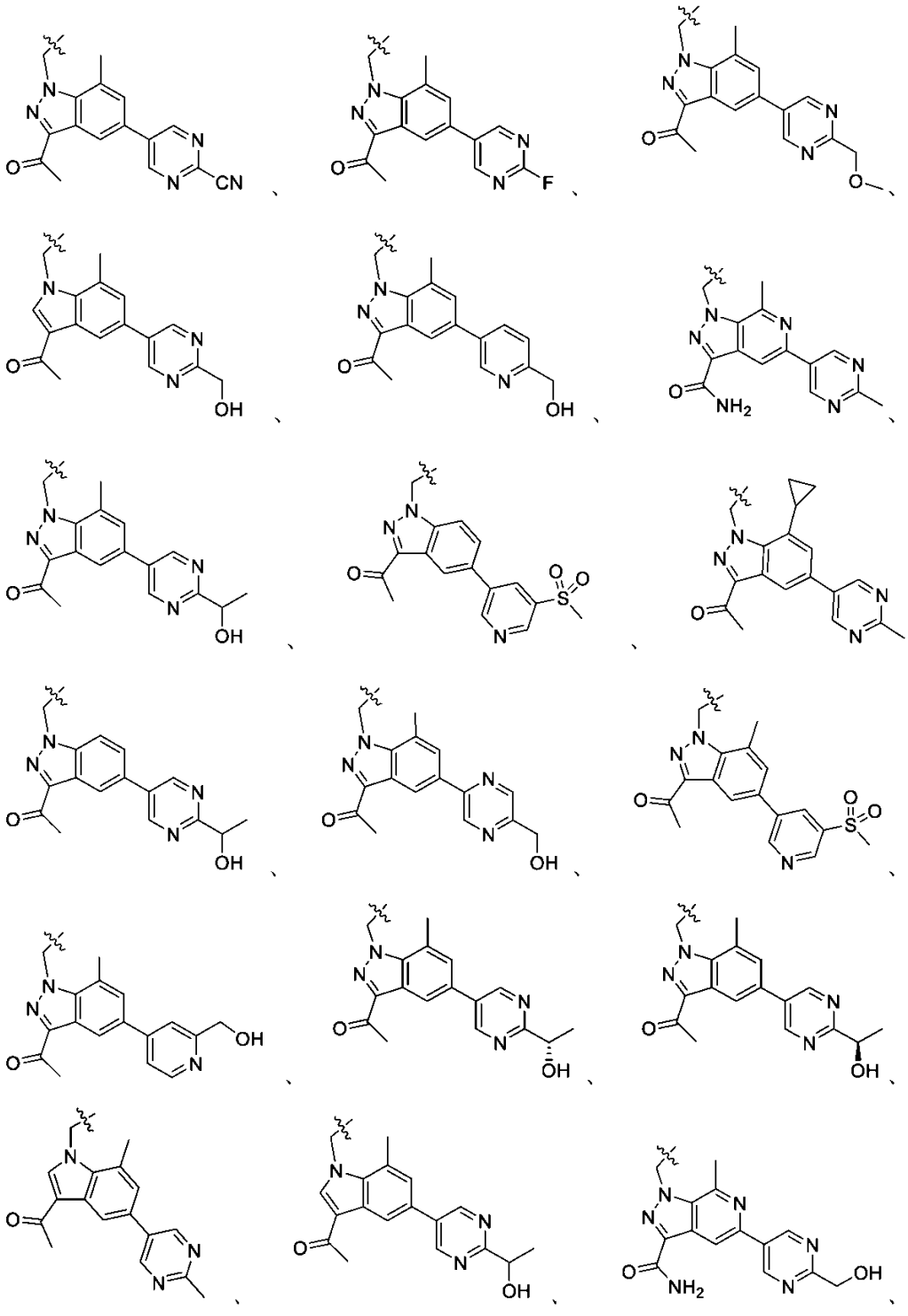
特定の実施形態では、Ａ１は以下から選択される：

【化１３０】

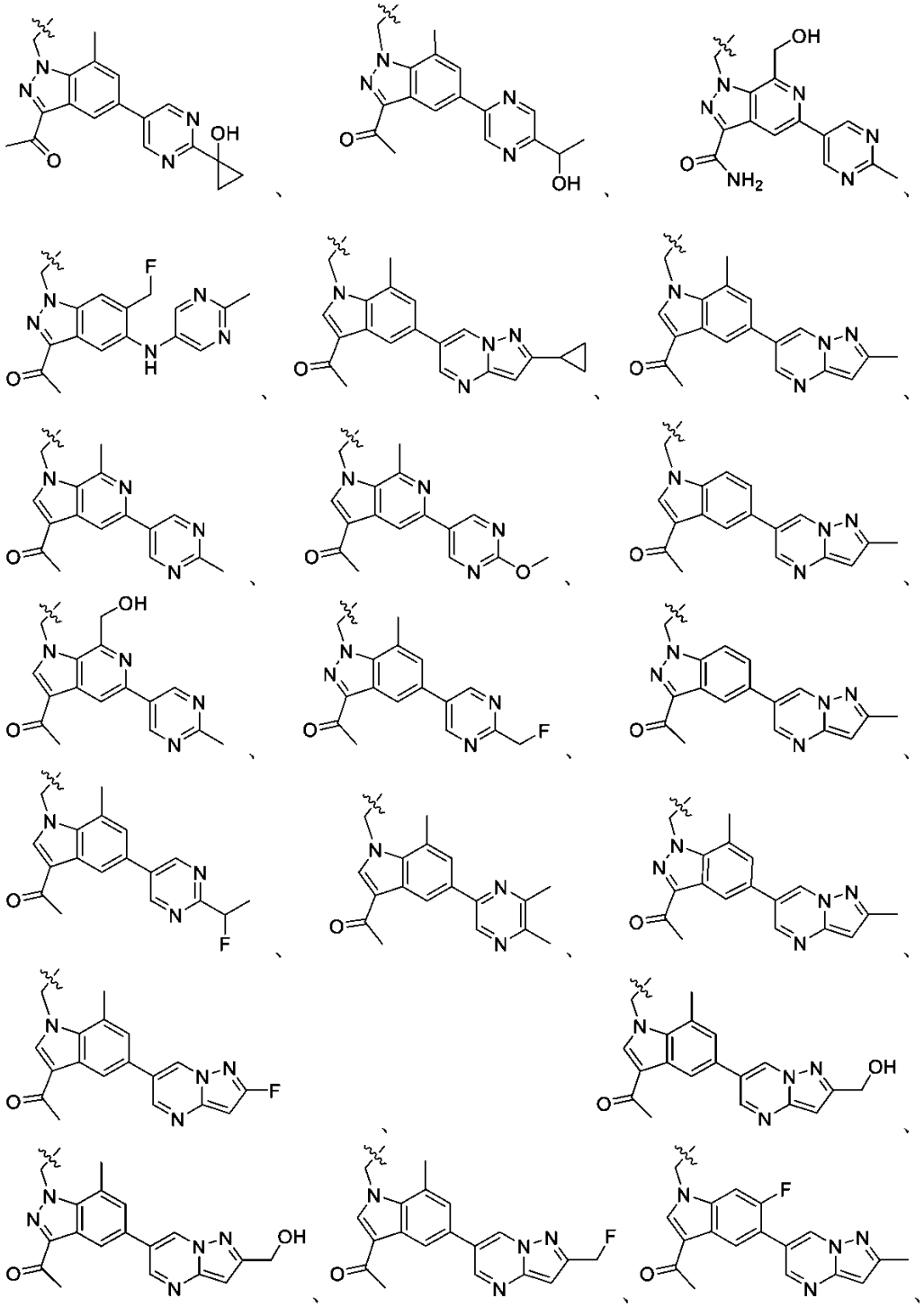

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

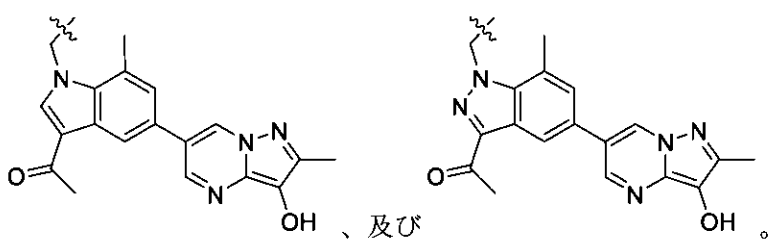
【化１３１】



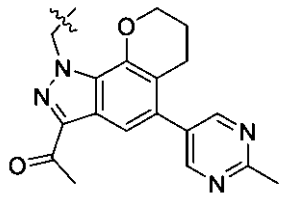
【化１３２】



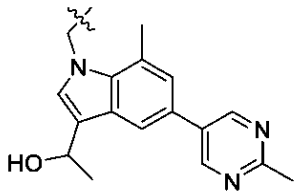
【化１３３】



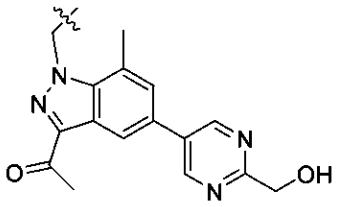
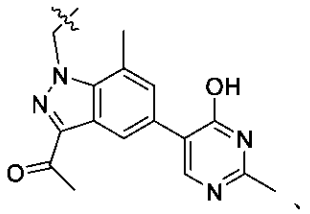
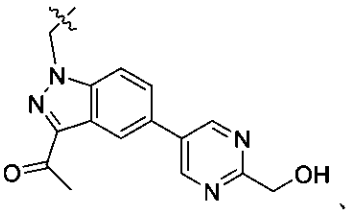
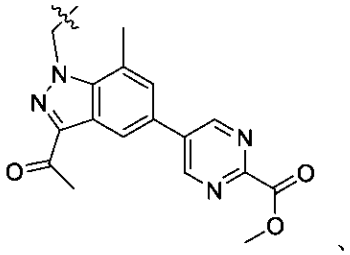
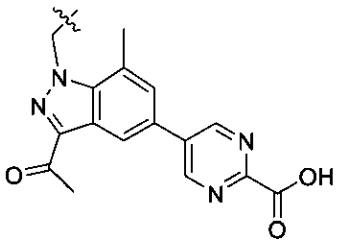
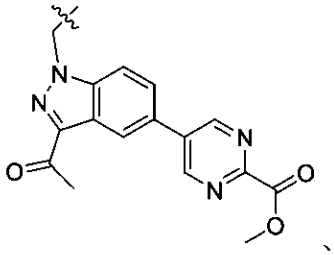
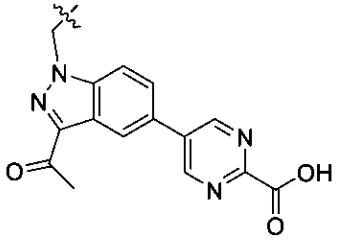
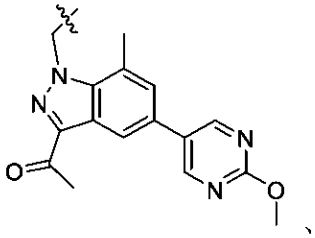
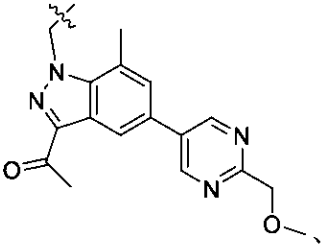
【０２０９】
特定の実施形態では、Ａ２は
【化１３４】



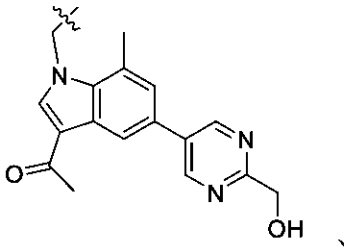
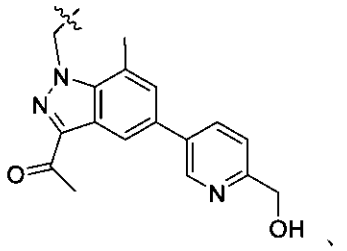
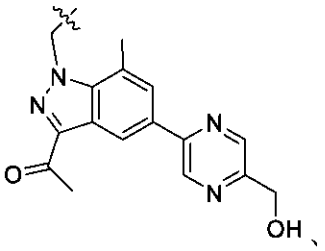
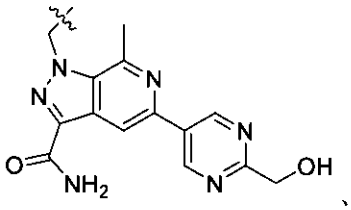
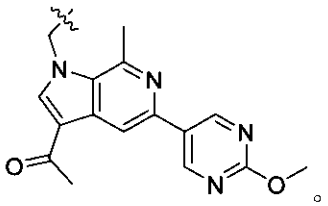
である。
【０２１０】
代替の実施形態では、Ａ１は
【化１３５】



である。
【０２１１】
特定の実施形態では、Ａ４は以下から選択される：
【化１３６】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

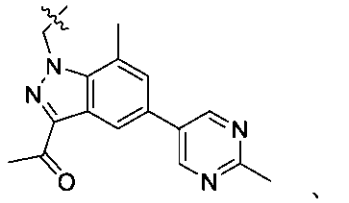
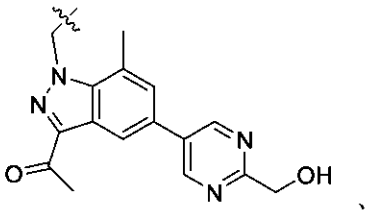
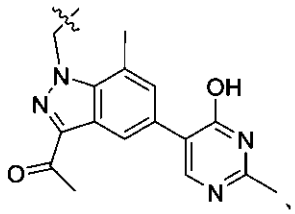
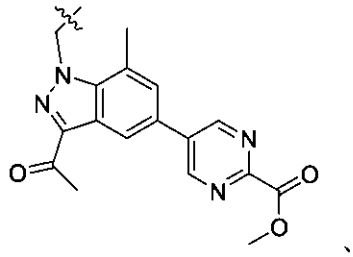
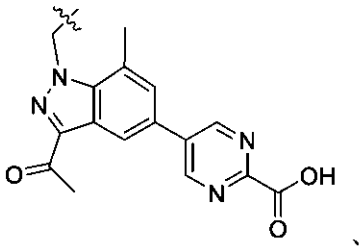
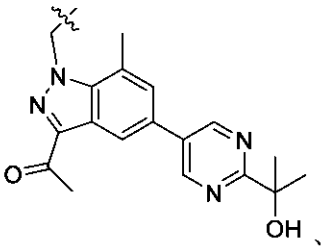
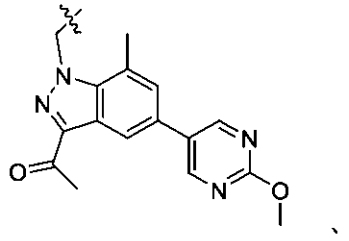
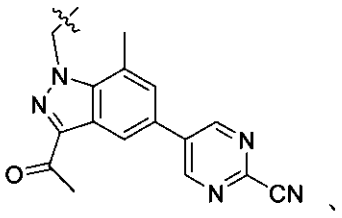
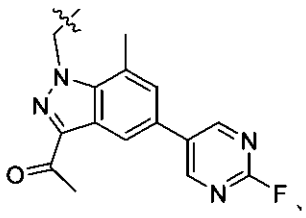
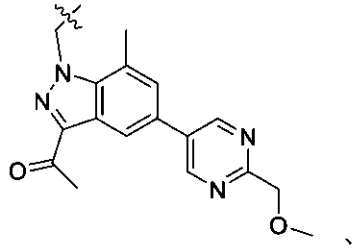
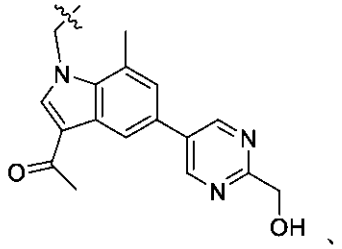
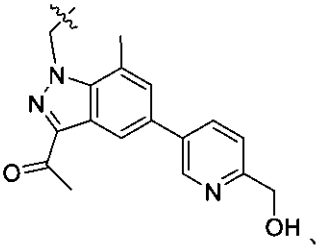
【化１３７】


、

、

、

、及び

。

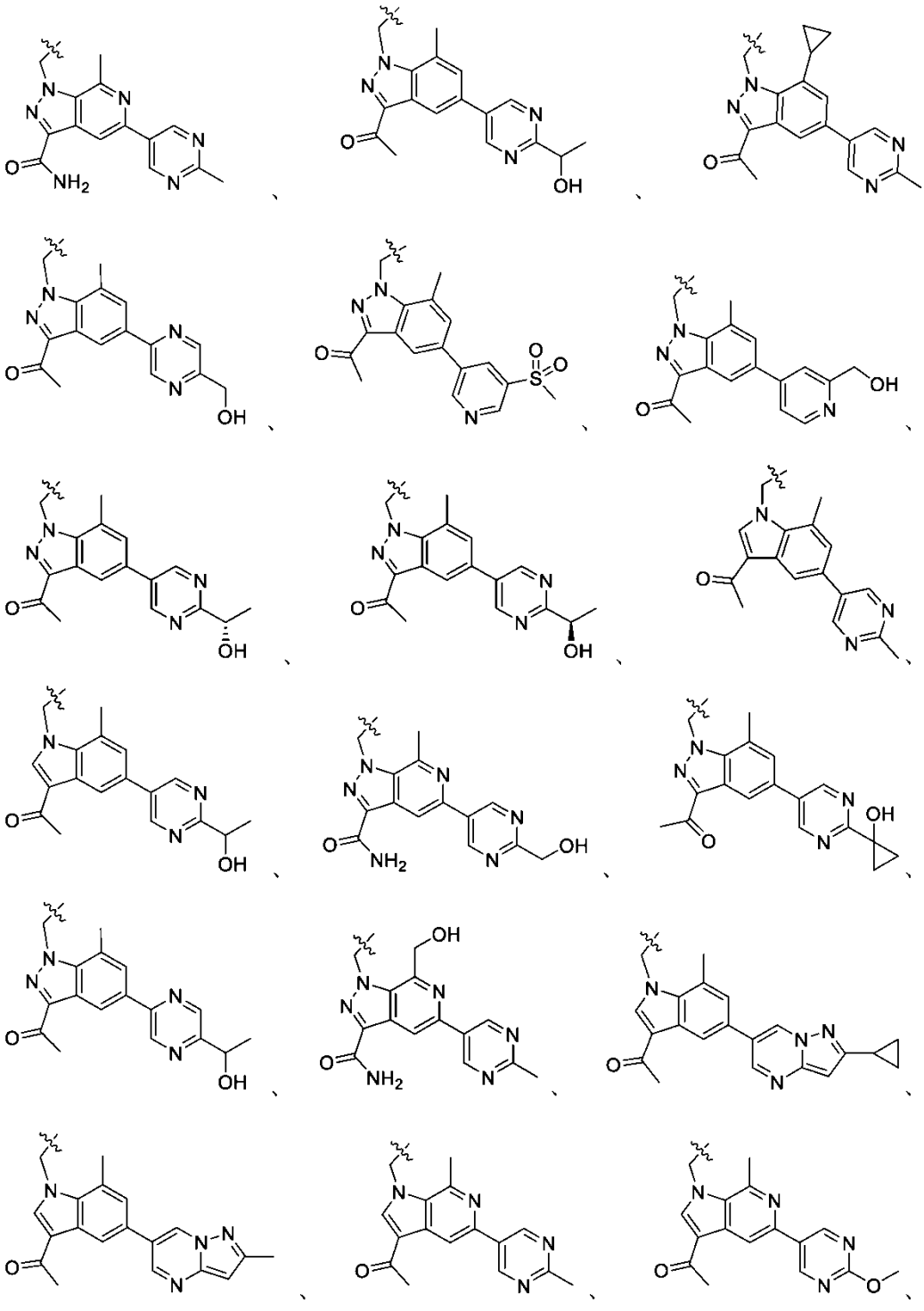
【０２１２】

特定の実施形態では、Ａ５は以下から選択される：

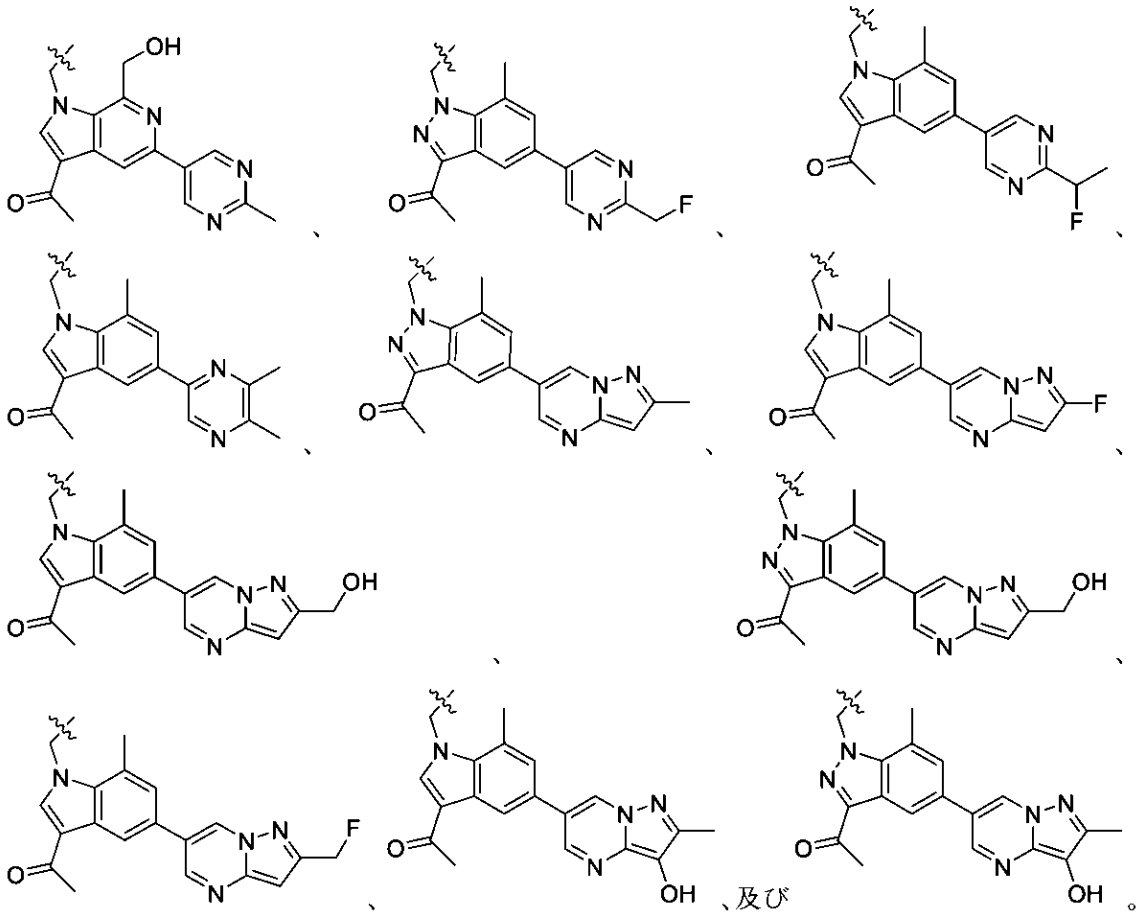
【化１３８】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化１３９】



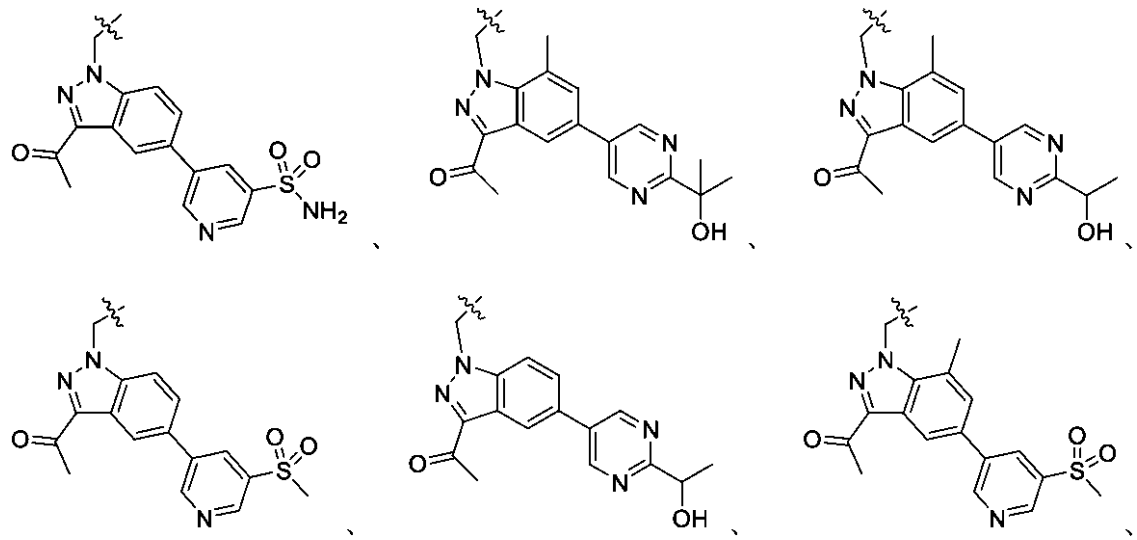
【化１４０】



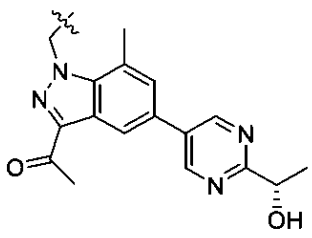
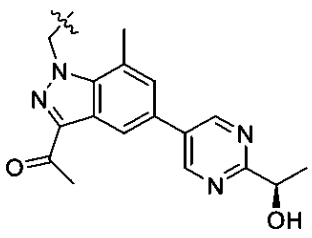
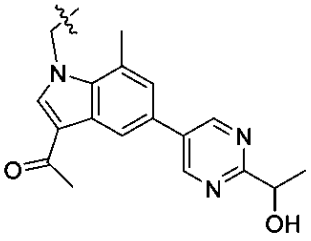
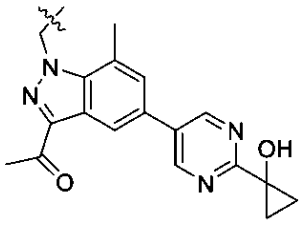
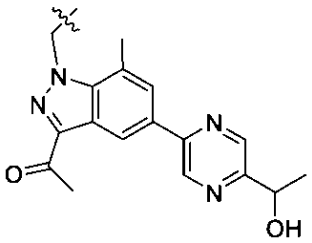
【０２１３】

特定の実施形態では、Ａ６は以下から選択される：

【化１４１】



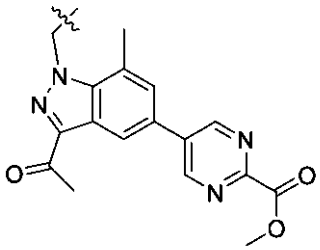
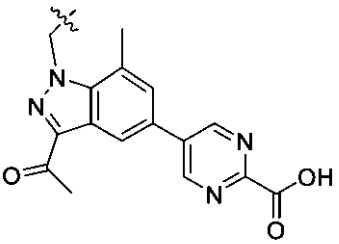
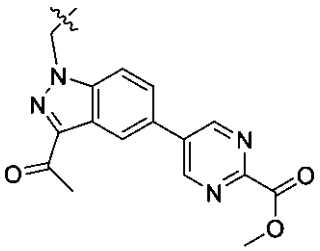
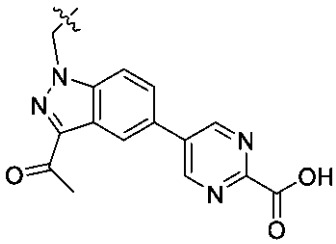
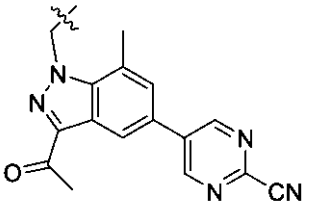
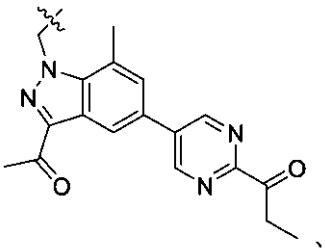
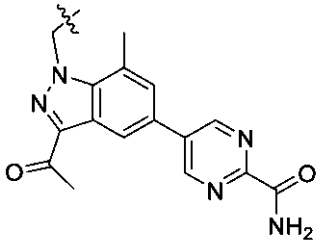
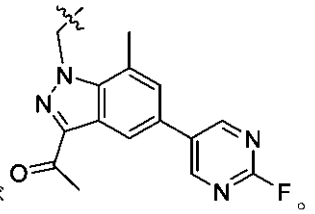
【化１４２】


、

、

、

、及び

。

【０２１４】

特定の実施形態では、Ａ７は以下から選択される：

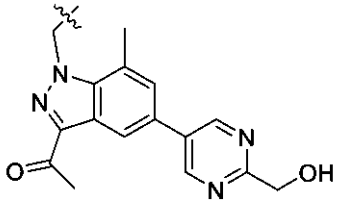
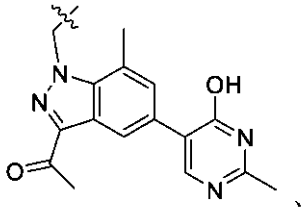
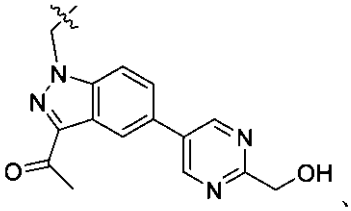
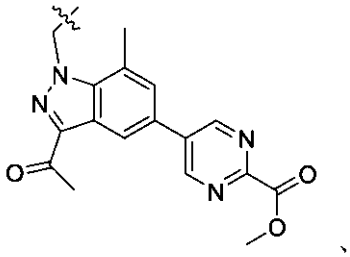
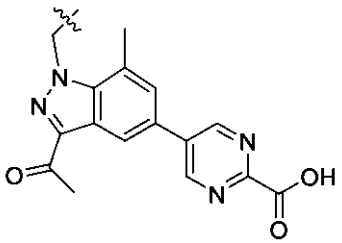
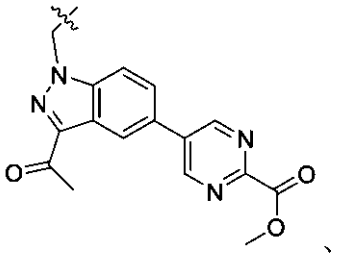
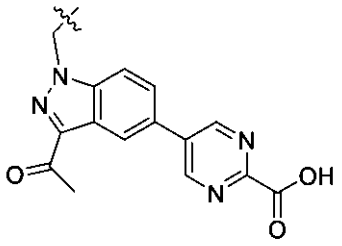
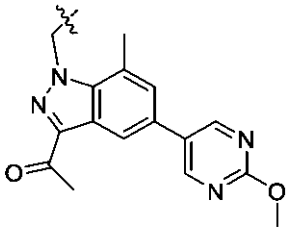
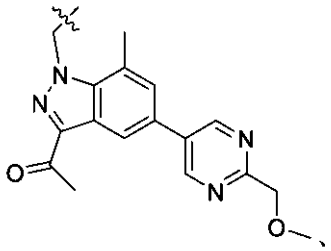
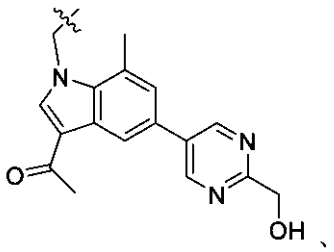
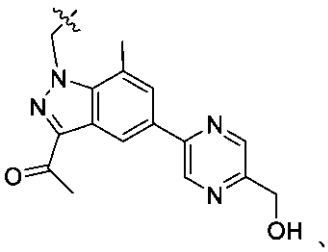
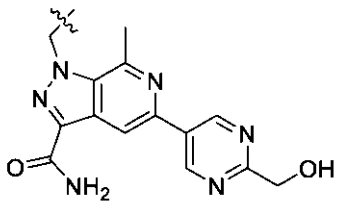
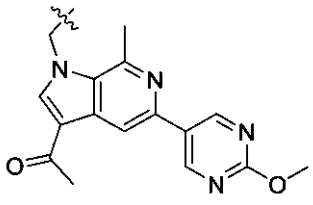
【化１４３】


、

、

、

、

、

、

、及び

。

【０２１５】

特定の実施形態では、Ａ８は以下から選択される：

【化１４４】

 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、
 、  、  、及び
 。

【０２１６】
特定の実施形態では、Ｘ１３はＣＨであり、Ｘ１４は、Ｃ（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、Ｃ（Ｃ２－Ｃ６アルキニル）、及びＣ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）から選択される。
【０２１７】
特定の実施形態では、Ｘ１３はＮであり、Ｘ１４は、Ｃ（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、Ｃ（Ｃ２－Ｃ６アルキニル）、及びＣ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）から選択される。
【０２１８】
特定の実施形態では、Ｘ１４は、Ｃ（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）、Ｃ（Ｃ２－Ｃ６アルキニル）、及びＣ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）から選択される。
【０２１９】
特定の実施形態では、Ｘ１４はＣ（Ｃ２－Ｃ６アルケニル）である。
【０２２０】
特定の実施形態では、Ｘ１４はＣ（Ｃ２－Ｃ６アルキル）である。
【０２２１】

特定の実施形態では、X^{14}はＣ（CF_3）である。

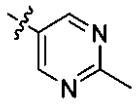
【０２２２】

特定の実施形態では、X^{14}はＣＨである。

【０２２３】

特定の実施形態では、R^{32}は

【化１４５】

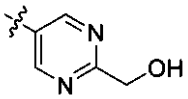


である。

【０２２４】

特定の実施形態では、R^{33}は

【化１４６】

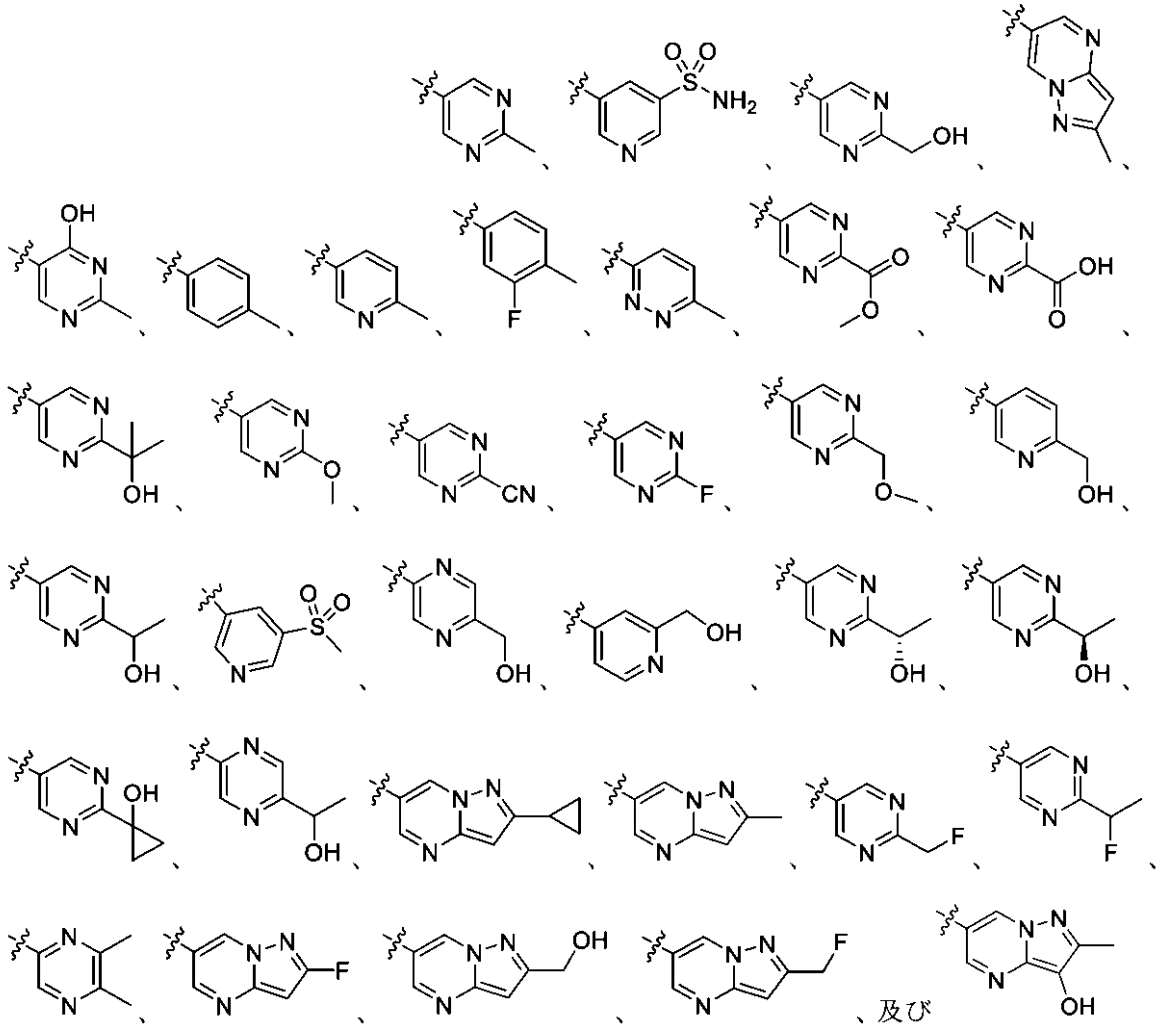


である。

【０２２５】

特定の実施形態では、R^{32}は、

【化１４７】



から選択される。

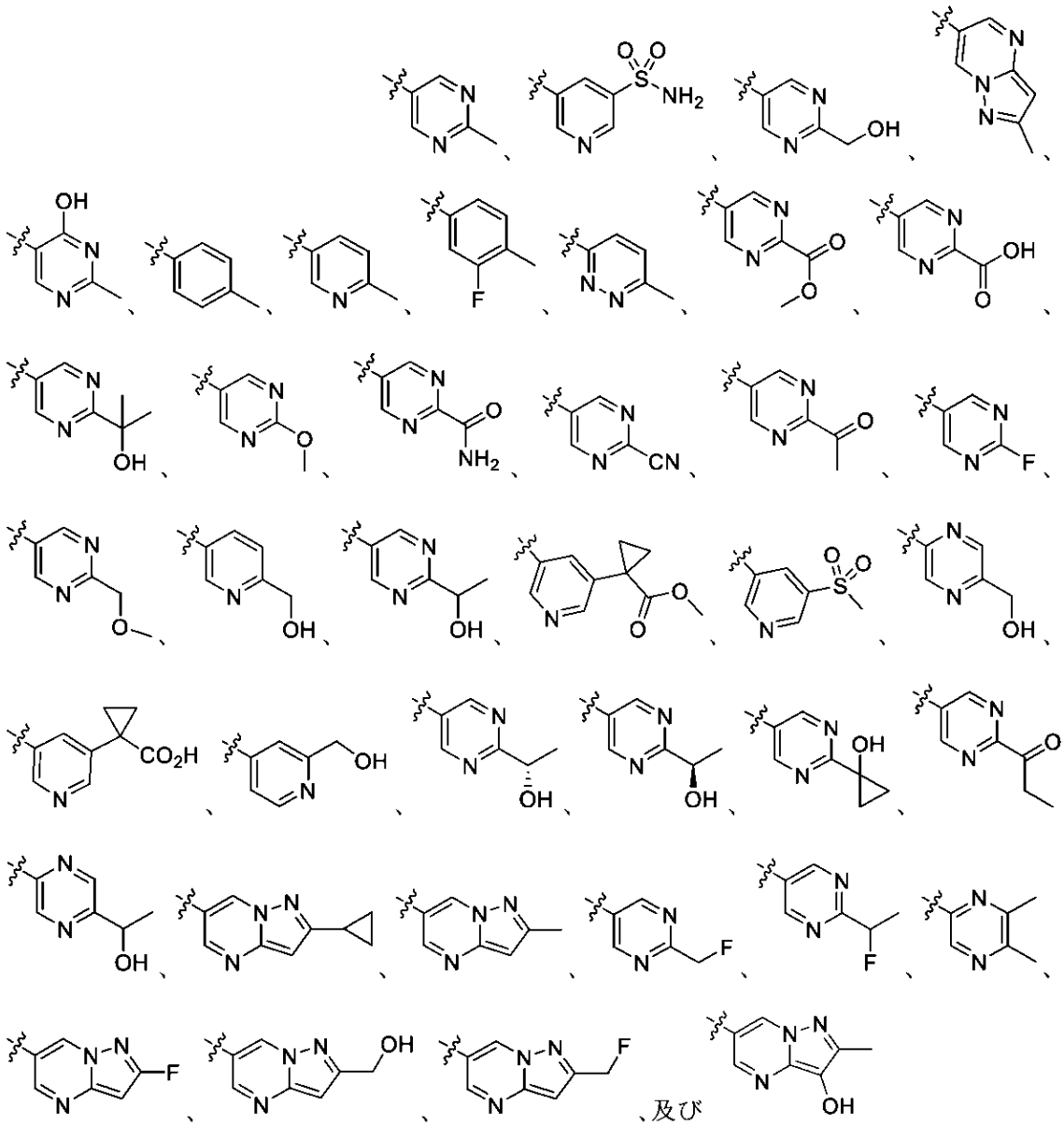
【０２２６】

特定の実施形態では、R^{32}は、R^{33}、R^{35}、及びR^{38}から選択される。

【０２２７】

特定の実施形態では、R^{32}は、

【化１４８】

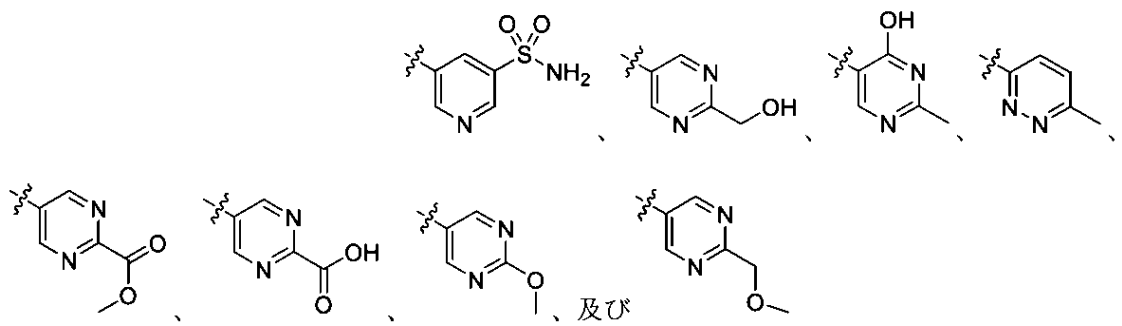


から選択される。

【０２２８】

特定の実施形態では、Ｒ３３は、

【化１４９】

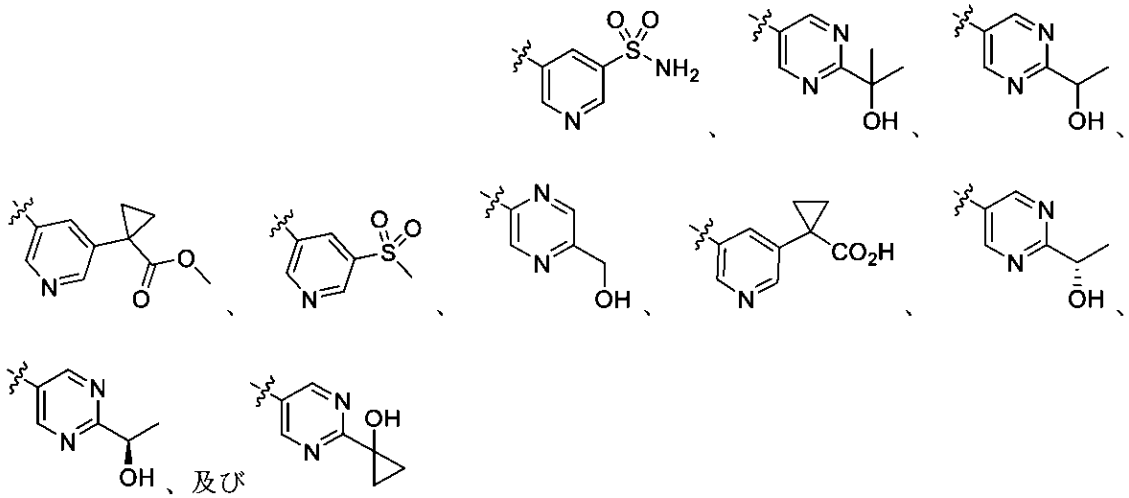


から選択される。

【０２２９】

特定の実施形態では、R^{35}は、

【化１５０】

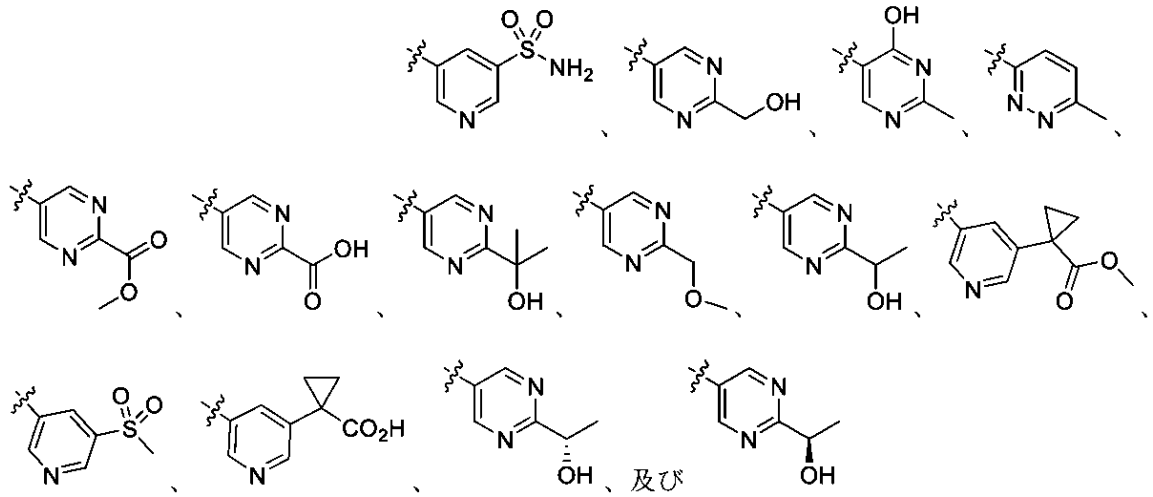


から選択される。

【０２３０】

特定の実施形態では、R^{38}は、

【化１５１】

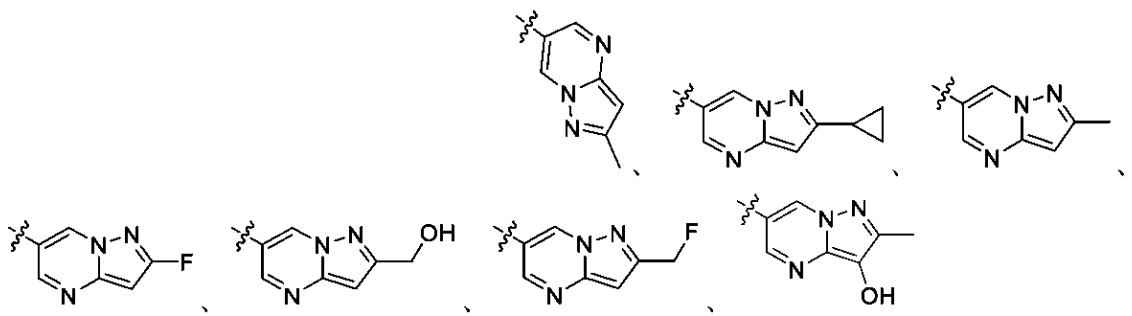


から選択される。

【０２３１】

特定の実施形態では、R^{40}は、

【化１５２】

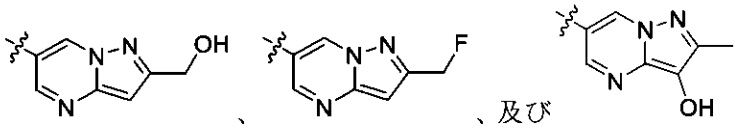


から選択される。

【０２３２】

特定の実施形態では、Ｒ^{41}は、

【化１５３】

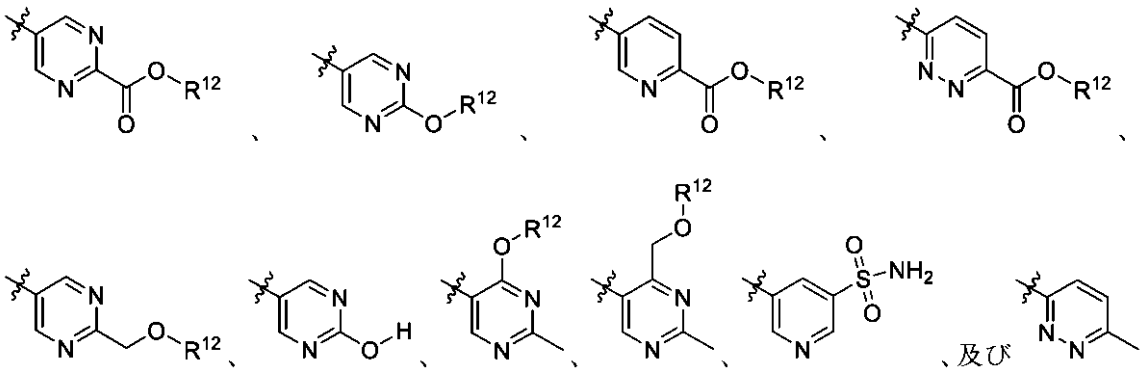


から選択される。

【０２３３】

特定の実施形態では、Ｒ^{33}は、

【化１５４】



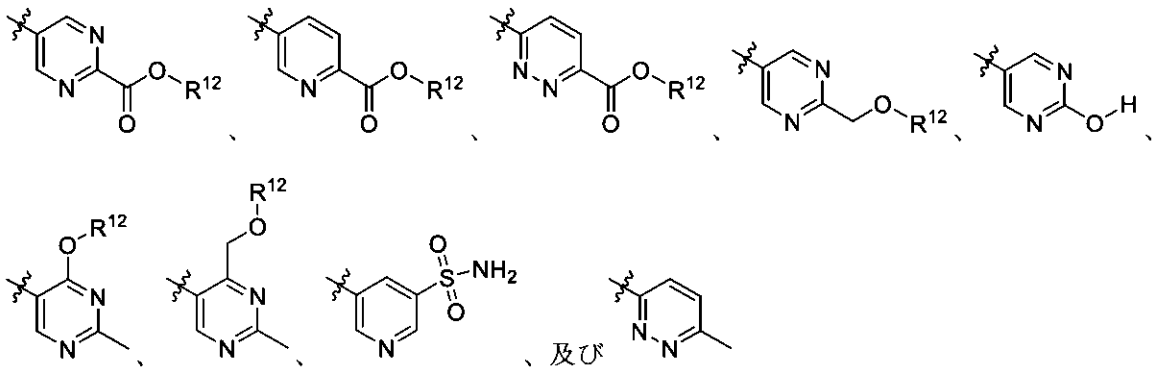
から選択され；そして

各Ｒ^{12}は、独立して、水素及び－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{11}から選択される。

【０２３４】

特定の実施形態では、Ｒ^{33}は、

【化１５５】



から選択され；そして

各Ｒ^{12}は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、及び－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{11}から選択される。

【０２３５】

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、式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、式ＸＸＩ、式ＸＸＩＩ、または式ＸＸ

ＩＩＩの化合物を提供し、式中、単一のＣ－Ｈ結合は、Ｒ^{201}基で置き換えられ、式中：
Ｒ^{201}が、Ｃ$_0$－Ｃ$_3$アルキル－ＮＲ^{9}Ｒ^{15}、Ｃ$_0$－Ｃ$_3$アルキル－ＯＲ^{15}、Ｃ$_0$－Ｃ$_3$アルキル－ＳＲ^{15}；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^{9}Ｒ^{15}から選択され；その場合、Ｒ^{201}を、場合によりＲ^{301}に置換することができ、これをＲ^{201}に直接連結することができ、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}に連結することができ、式中、Ｒ^{201}基が、場合により、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^{9}Ｒ^{12}、－Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキルＯＲ^{12}、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－ＳＯ$_2$Ｒ^{11}、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシから選択される１、２、または３基で置換され；式中、他のすべての変数が、本明細書で定義されているとおりである。

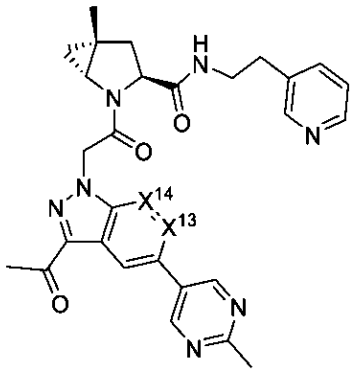
【０２３６】

各Ｒ^{15}は、独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、及び－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{11}から選択される。

【０２３７】

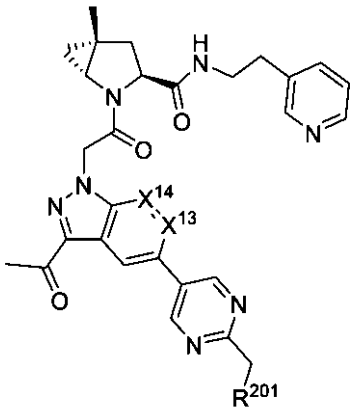
例えば、Ｒ^{201}置換基を有する

【化１５６】



は、

【化１５７】



であり得る。

【０２３８】

一実施形態では、Ｒ^{201}は、－（ＣＨ$_2$）$_{1-3}$－Ｏ－複素環、－（ＣＨ$_2$）$_{1-3}$－ＮＨ－複素環、または－（ＣＨ$_2$）$_{1-3}$－ＮＲ^9－複素環から選択される。

【０２３９】

一実施形態では、Ｒ^{201}は、－（ＣＨ$_2$）$_{1-3}$－ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－（ＣＨ$_2$）$_{1-3}$－

ＯＲ^{9}、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{1-3}$－複素環から選択される。

【０２４０】

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。

【０２４１】

一実施形態では、Ｒ^{201}は、－ＣＨ$_{2}$－ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－ＣＨ$_{2}$－ＯＲ^{9}、または－ＣＨ$_{2}$－複素環から選択される。

【０２４２】

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。

【０２４３】

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

【０２４４】

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

【０２４５】

一実施形態では、（ＣＨ$_{2}$）$_{1-3}$は－ＣＨ$_{2}$－である。

【０２４６】

一実施形態では、（ＣＨ$_{2}$）$_{1-3}$は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－である。

【０２４７】

一実施形態では、（ＣＨ$_{2}$）$_{1-3}$は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－である。

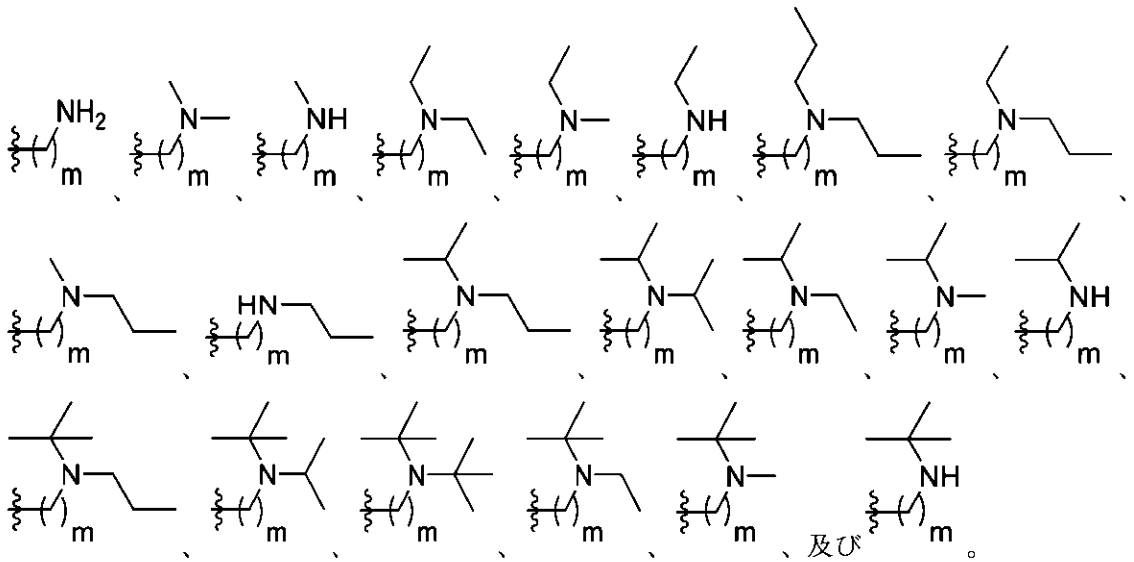
【０２４８】

以下の実施形態では、ｍは、１または２である。

【０２４９】

一実施形態では、Ｒ^{201}は以下から選択される：

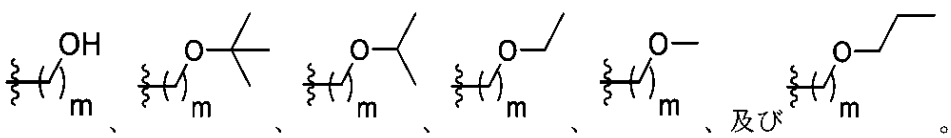
【化１５８】



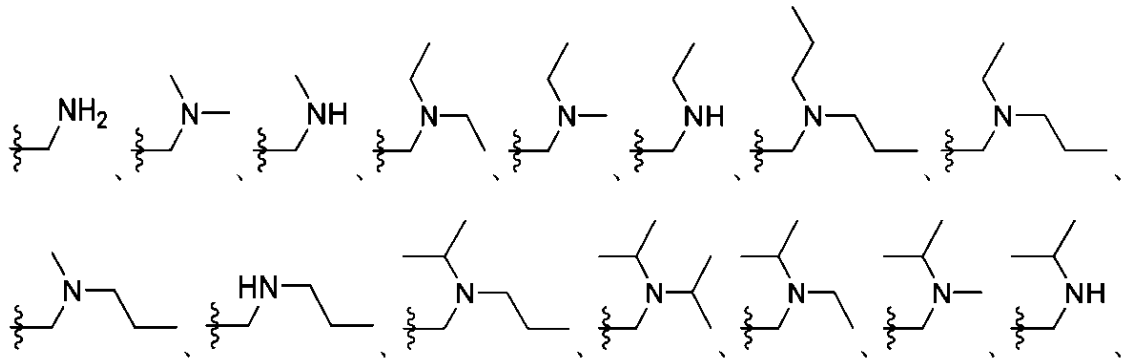
【０２５０】

一実施形態では、Ｒ^{201}は以下から選択される：

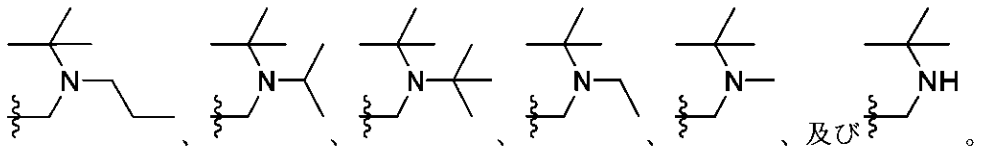
【化１５９】



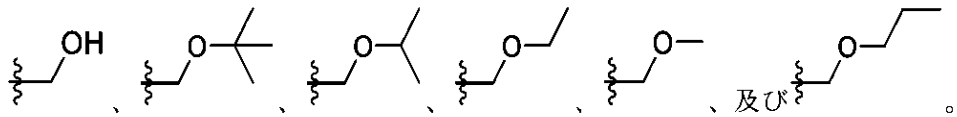
【０２５１】
一実施形態では、Ｒ２０１は以下から選択される：
【化１６０】



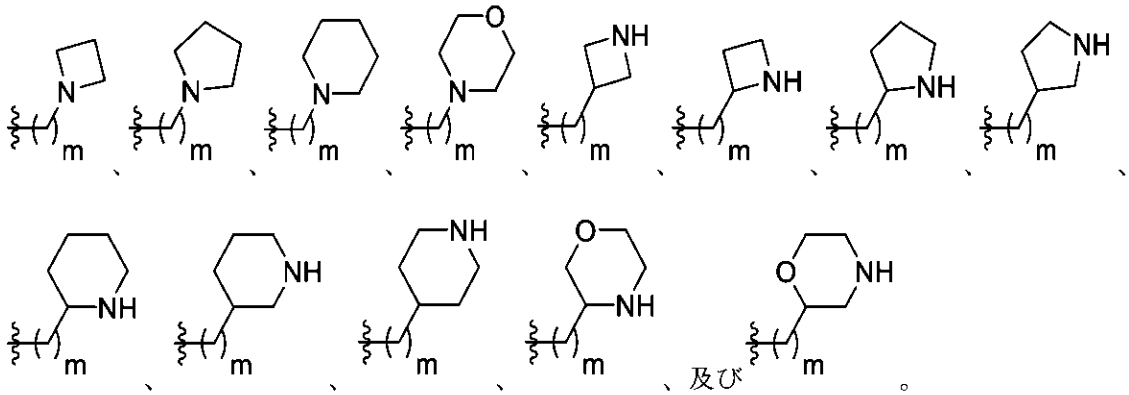
【化１６１】



【０２５２】
一実施形態では、Ｒ２０１は以下から選択される：
【化１６２】

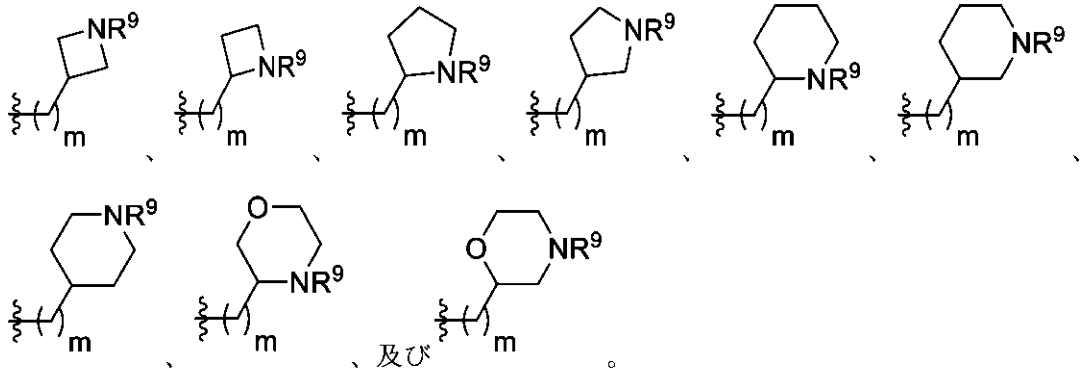


【０２５３】
一実施形態では、Ｒ２０１は以下から選択される：
【化１６３】



【０２５４】
一実施形態では、Ｒ２０１は以下から選択される：

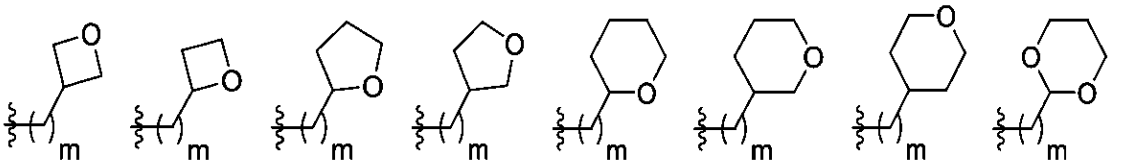
【化１６４】



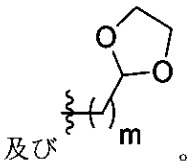
【０２５５】

一実施形態では、Ｒ２０１は以下から選択される：

【化１６５】



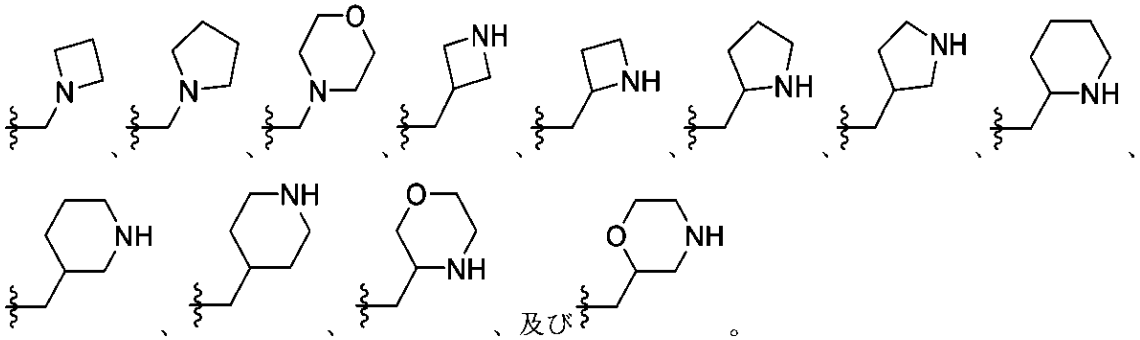
【化１６６】



【０２５６】

一実施形態では、Ｒ２０１は以下から選択される：

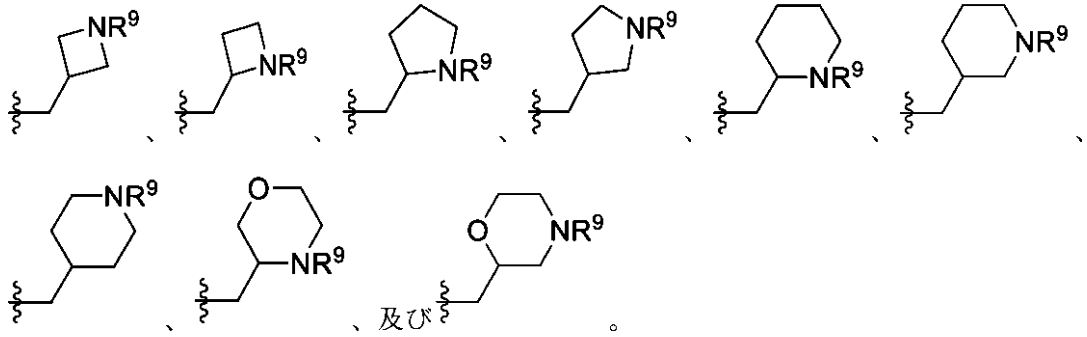
【化１６７】



【０２５７】

一実施形態では、Ｒ２０１は以下から選択される：

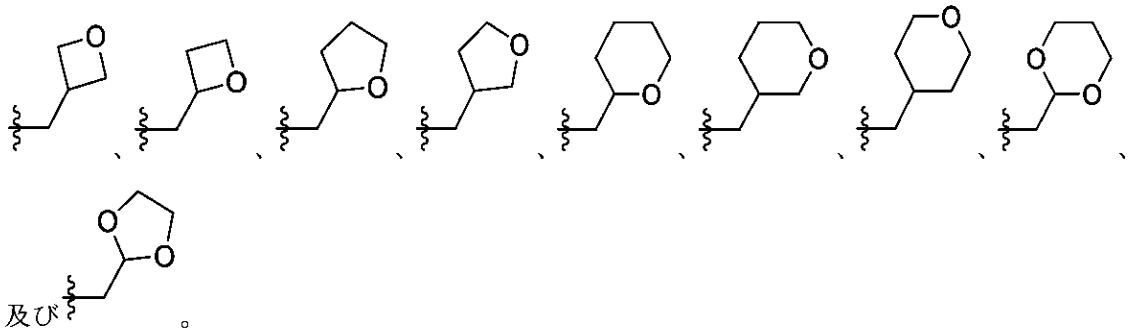
【化１６８】



【０２５８】

一実施形態では、Ｒ２０１は以下から選択される：

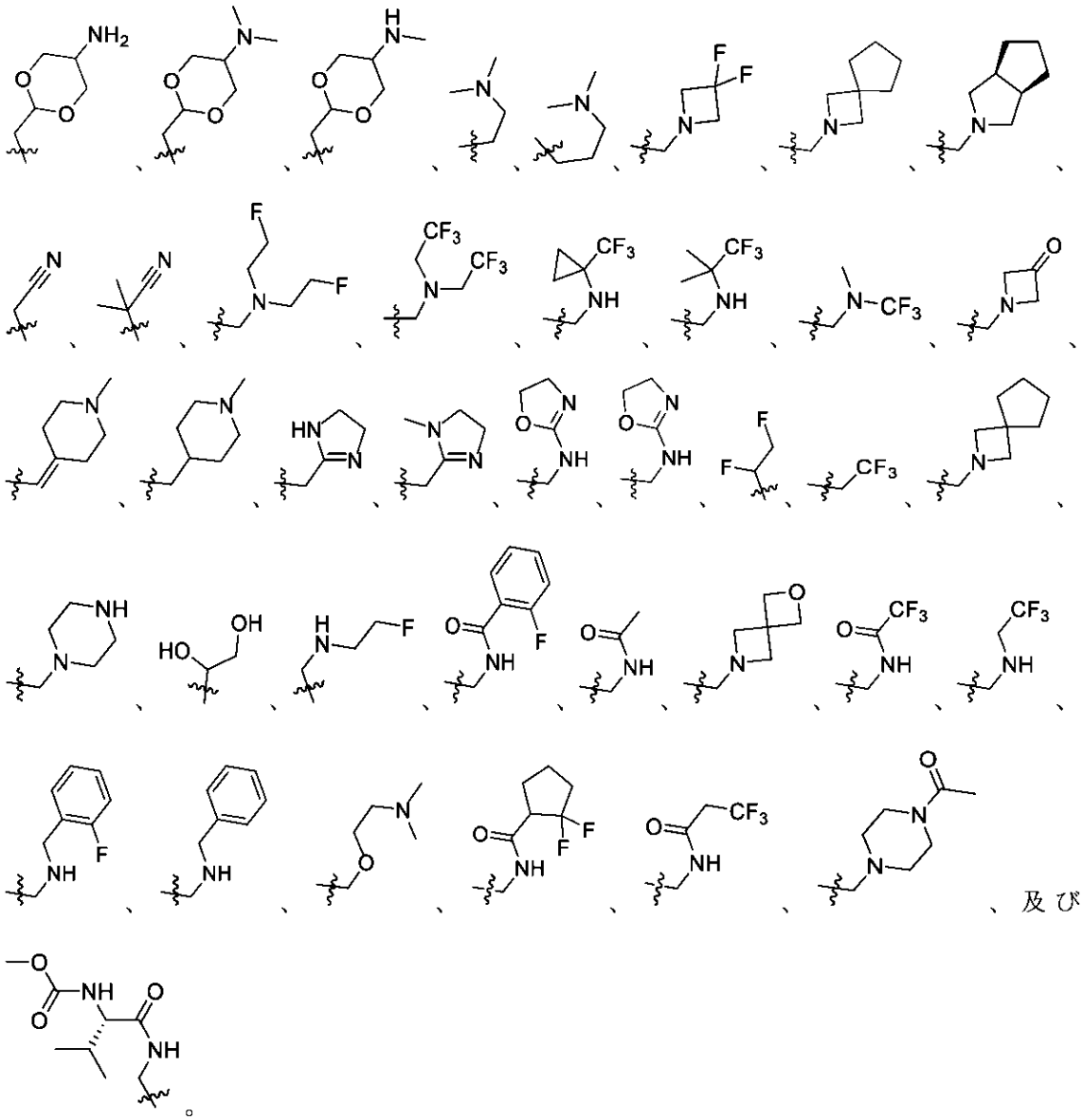
【化１６９】



【０２５９】

一実施形態では、Ｒ２０１は以下から選択される：

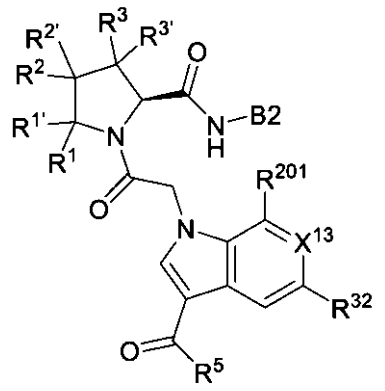
【化１７０】



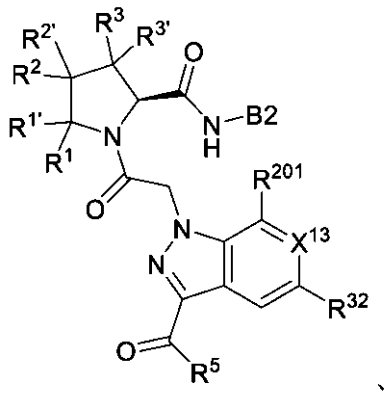
【０２６０】

したがって、一実施形態では、本発明の化合物は：

【化１７１】

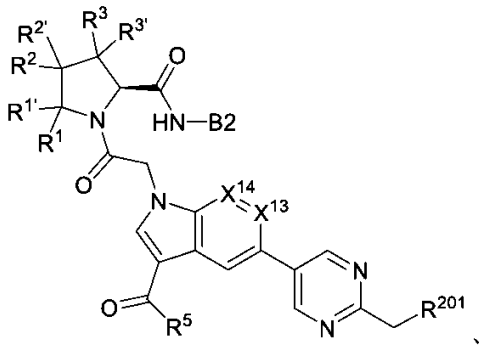
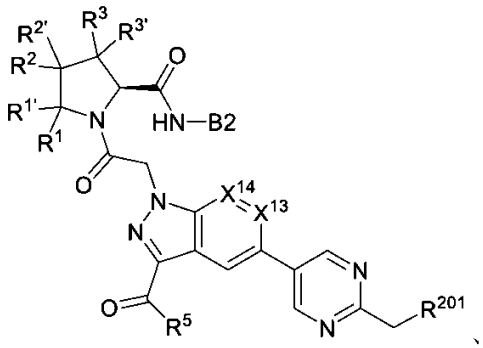
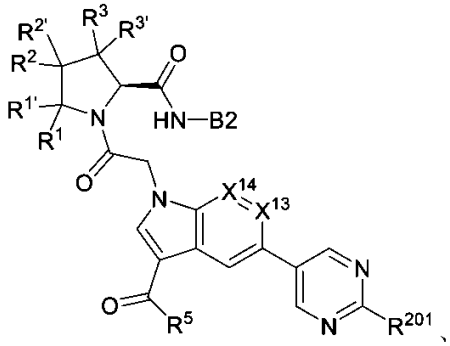
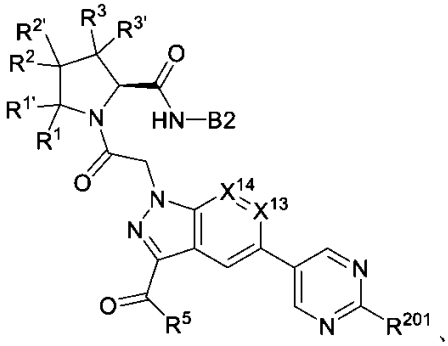
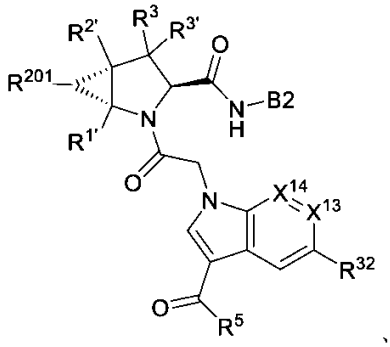
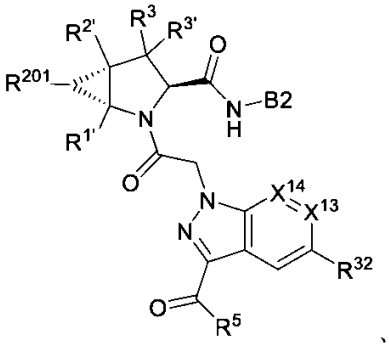
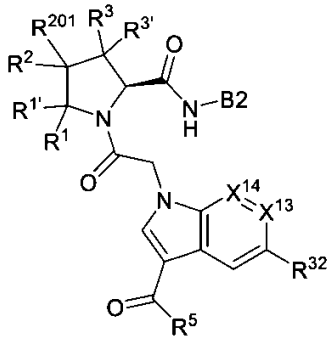
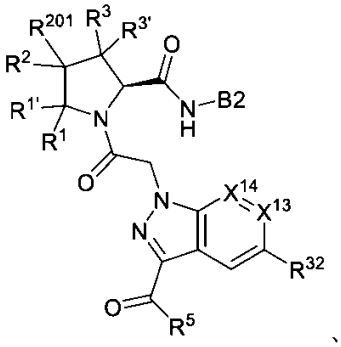


、

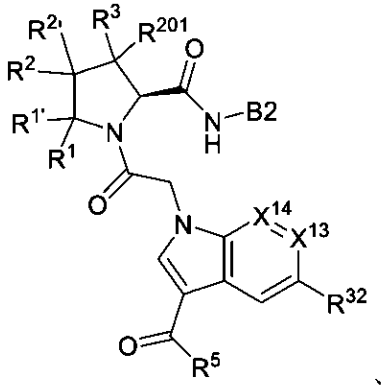
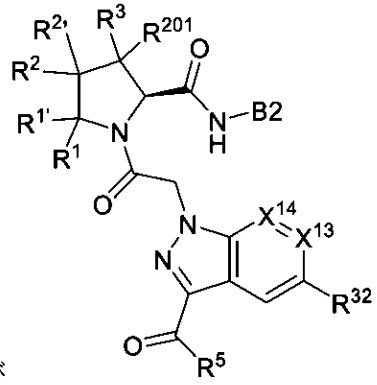


、

【化１７２】


、

、

、

、

、

、

、

、

【化１７３】

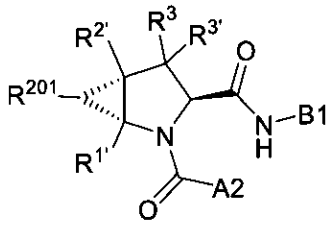
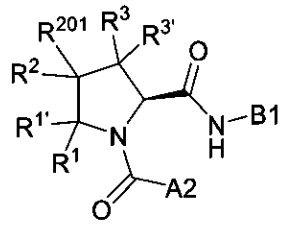
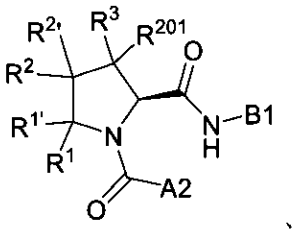
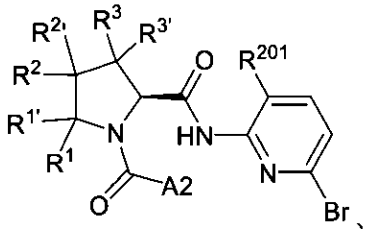
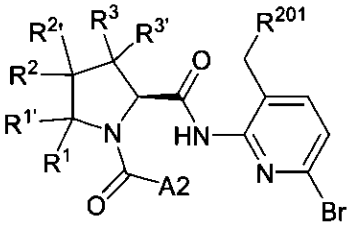

、及び

；

またはその薬学的に許容される塩から選択され、その場合、すべての変数は本明細書中で定義されているとおりである。

【０２６１】

別の実施形態では、本発明の化合物は：

【化１７４】

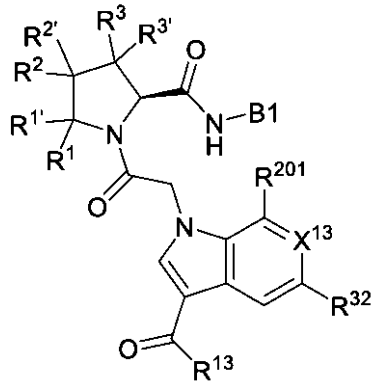
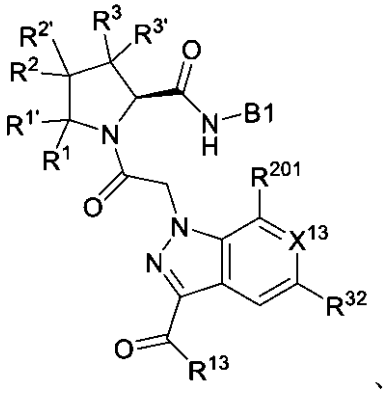

、

、

、

、及び

；

またはその薬学的に許容される塩から選択され、その場合、すべての変数は本明細書中で定義されているとおりである。

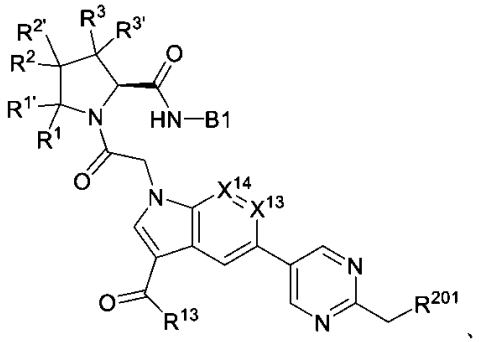
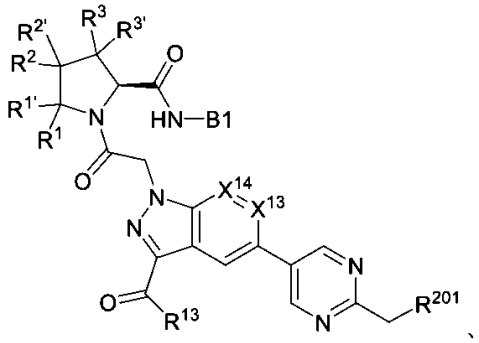
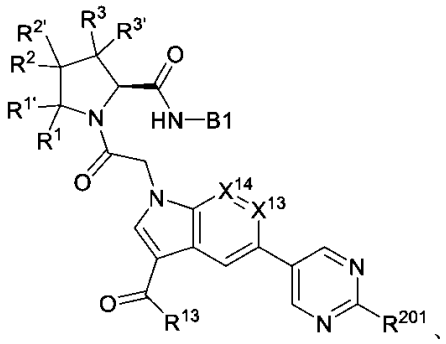
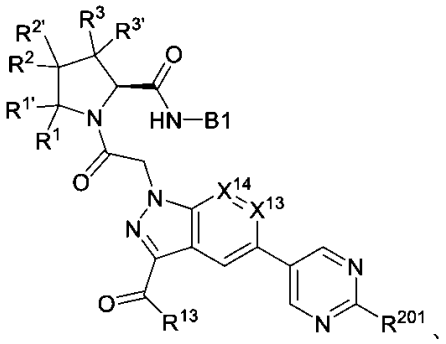
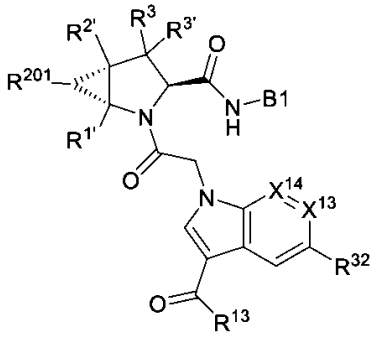
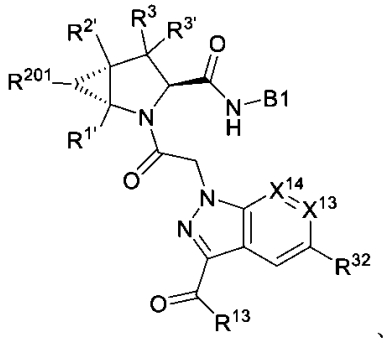
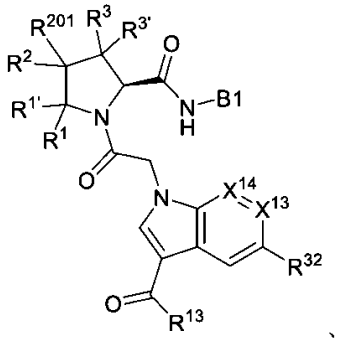
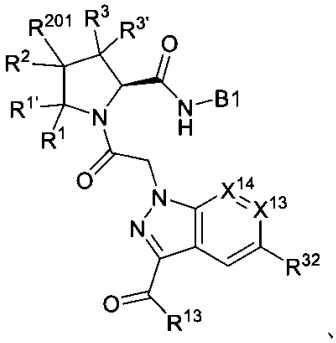
【０２６２】

したがって、一実施形態では、本発明の化合物は：

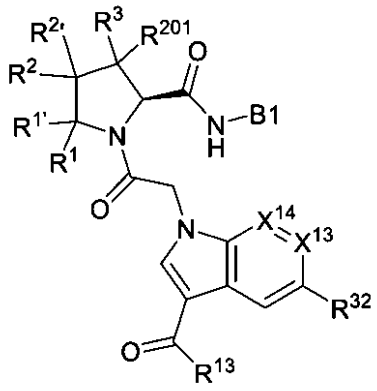
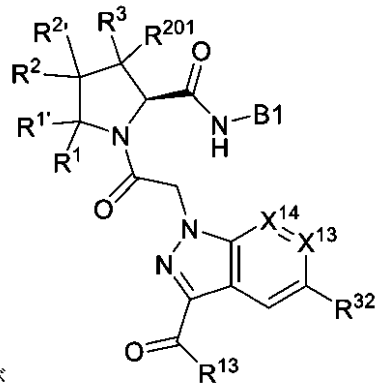
【化１７５】


、

、

【化１７６】


、

、

、

、

、

、

、

、

【化１７７】

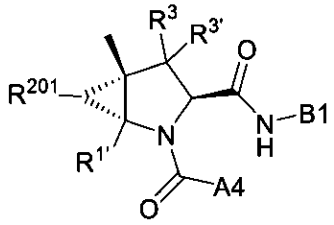
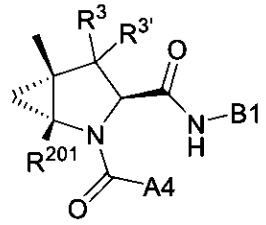
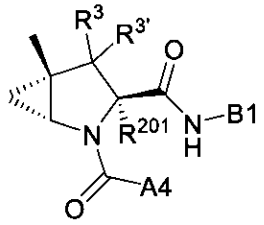
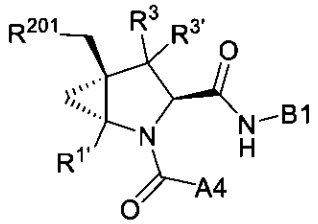
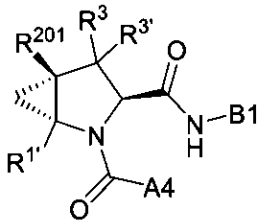
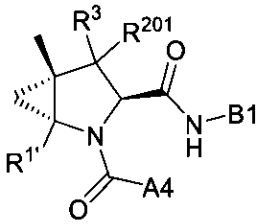
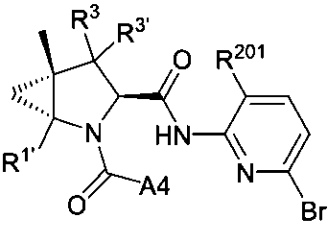
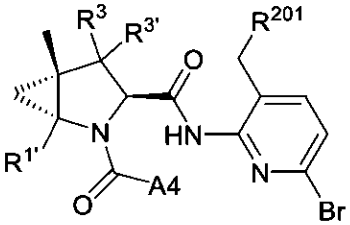

、及び

；

またはその薬学的に許容される塩から選択され、その場合、すべての変数は本明細書中で定義されているとおりである。

【０２６３】

別の実施形態では、本発明の化合物は：

【化１７８】

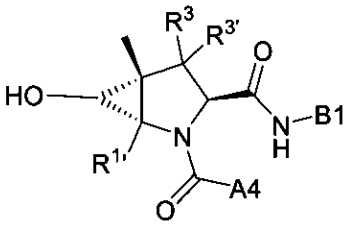
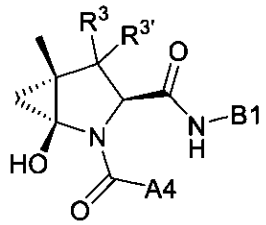
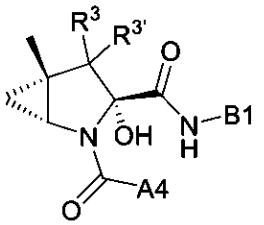

、

、

、

、

、

、

、及び

；

またはその薬学的に許容される塩から選択され、その場合、すべての変数は本明細書中で定義されているとおりである。

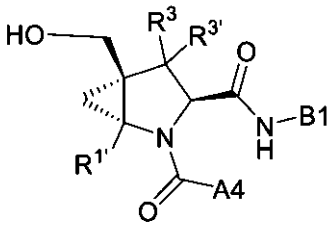
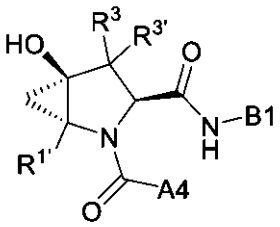
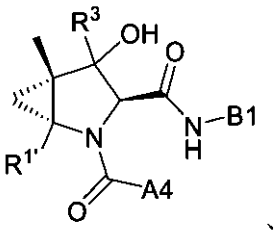
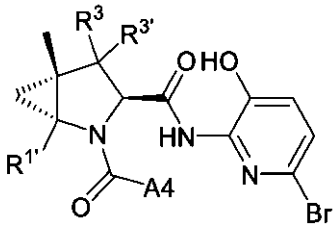
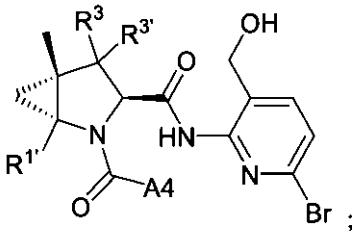
【０２６４】

別の実施形態では、本発明の化合物は：

【化１７９】


、

、

、

【化１８０】

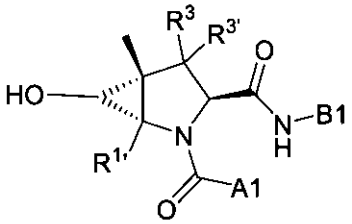
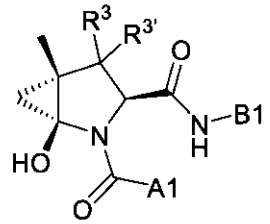
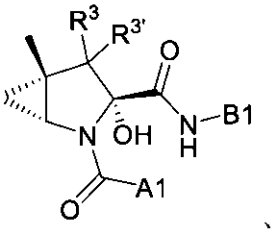
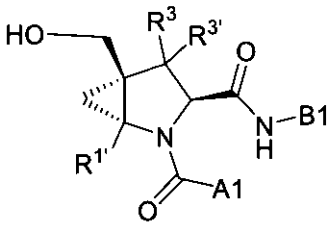
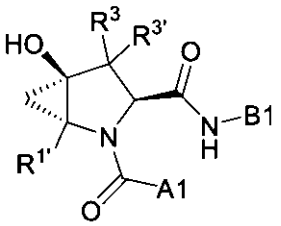
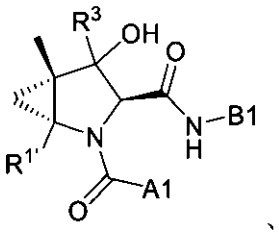
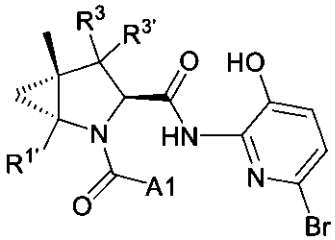
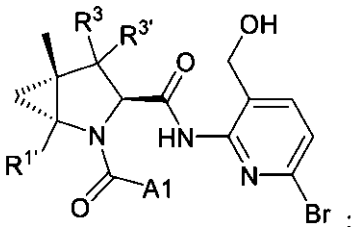

、

、

、

、及び

；

またはその薬学的に許容される塩から選択され、その場合、すべての変数は本明細書中で定義されているとおりである。

【０２６５】

別の実施形態では、本発明の化合物は：

【化１８１】

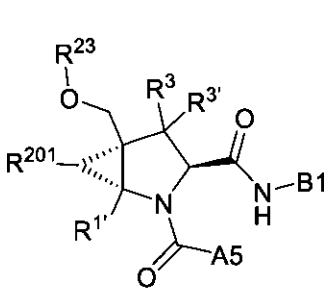
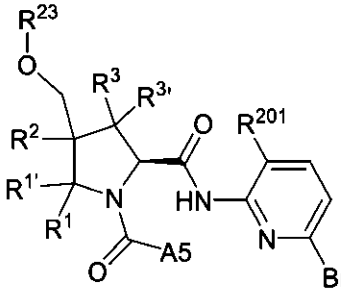
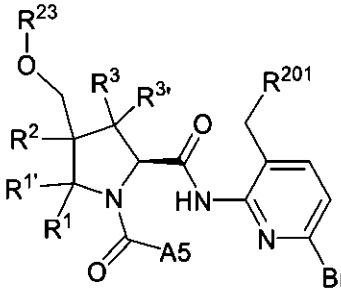

、

、

、

、

、

、

、及び

；

またはその薬学的に許容される塩から選択され、その場合、すべての変数は本明細書中で定義されているとおりである。

【０２６６】

別の実施形態では、本発明の化合物は：

【化１８２】

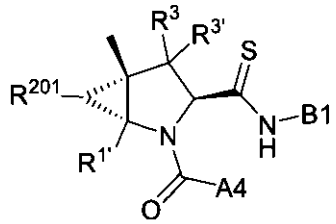
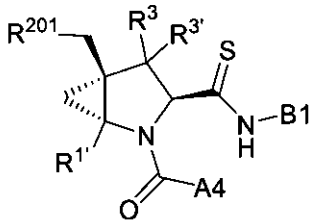
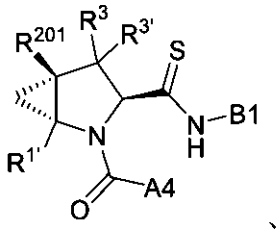
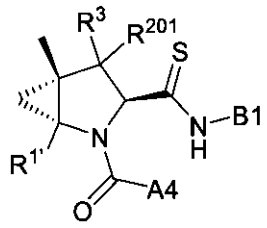
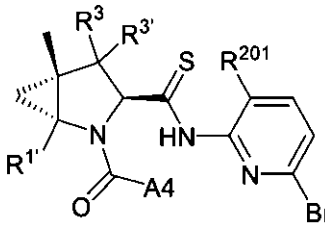
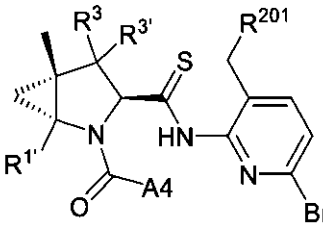

、

、及び

；

またはその薬学的に許容される塩から選択され、その場合、すべての変数は本明細書中で定義されているとおりである。

【０２６７】

別の実施形態では、本発明の化合物は：

【化１８３】

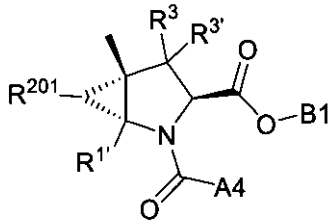
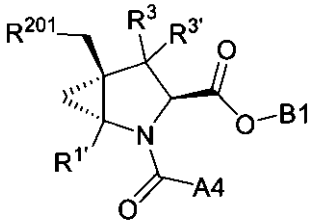
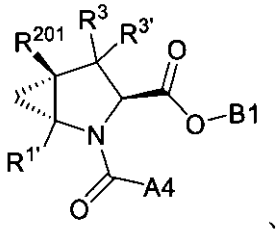
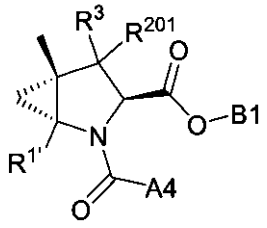
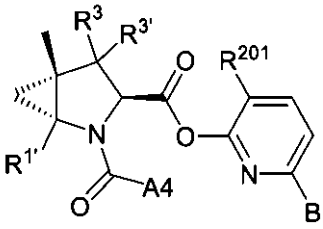
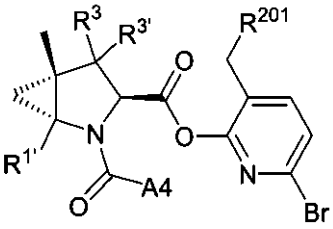

、

、

、

、

、及び

；

またはその薬学的に許容される塩から選択され、その場合、すべての変数は本明細書中で定義されているとおりである。

【０２６８】

別の実施形態では、本発明の化合物は：

【化１８４】


、

、

、

、

、及び

；

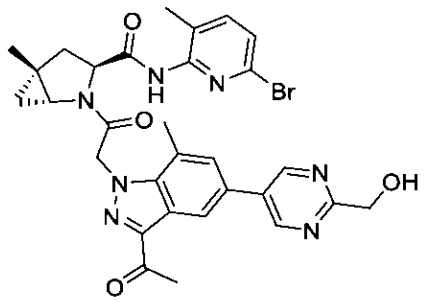
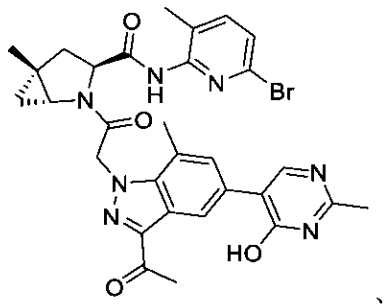
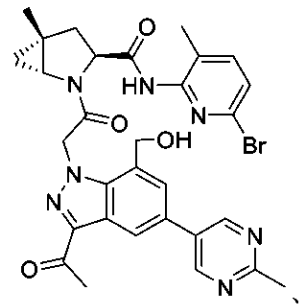
またはその薬学的に許容される塩から選択され、その場合、すべての変数は本明細書中で定義されているとおりである。

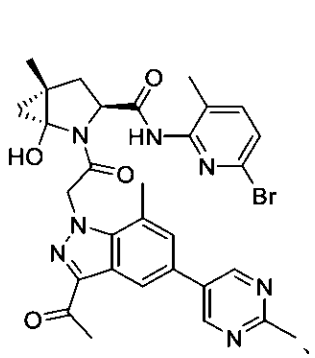
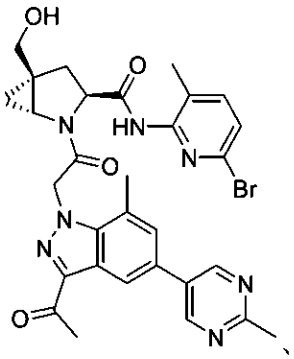
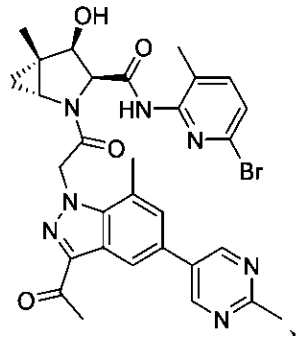
【０２６９】

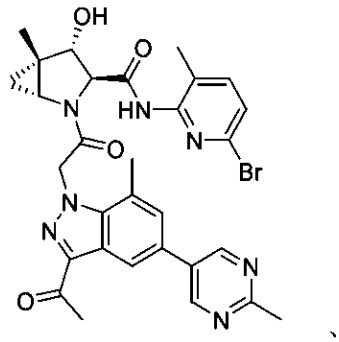
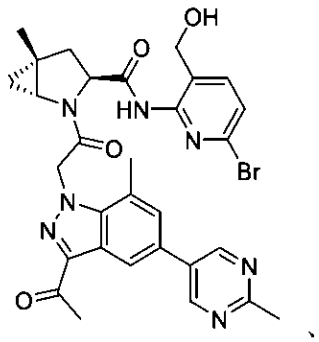
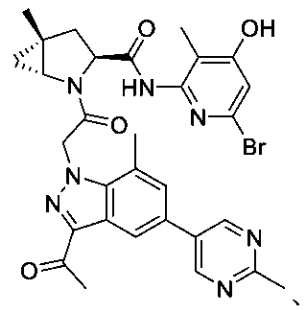
さらなる実施形態

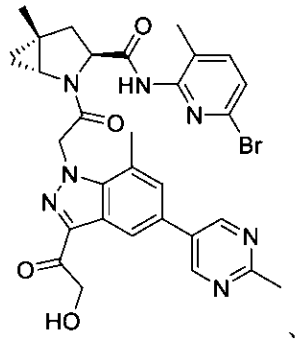
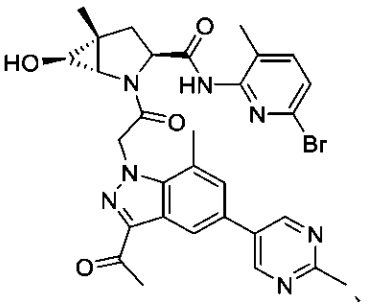
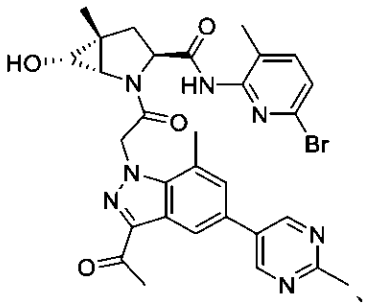
本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

【化１８５】

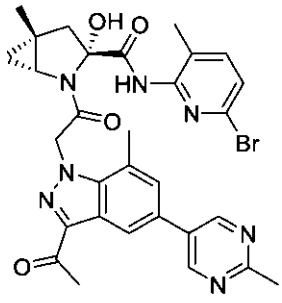
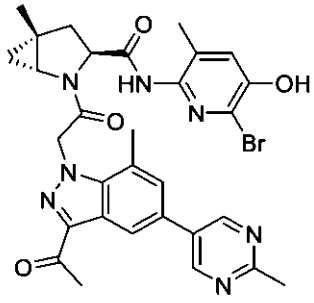
 、  、 

 、  、 

 、  、 

 、  、 

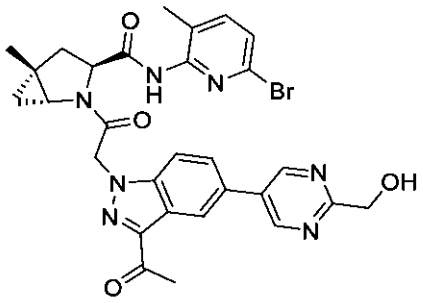
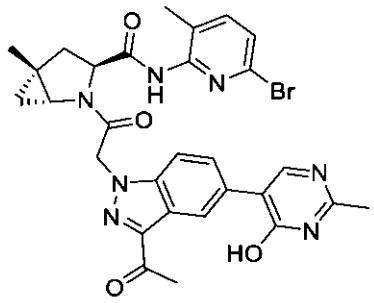
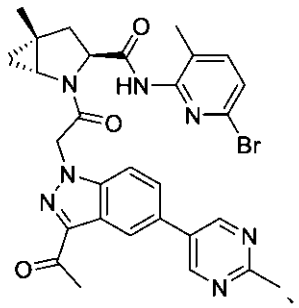
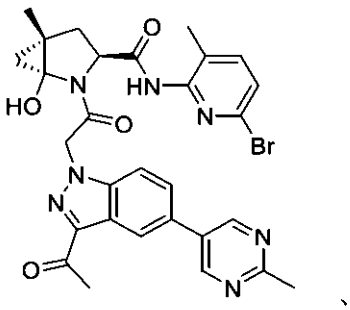
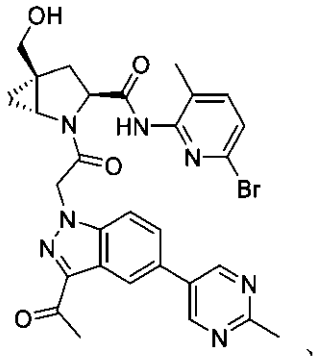
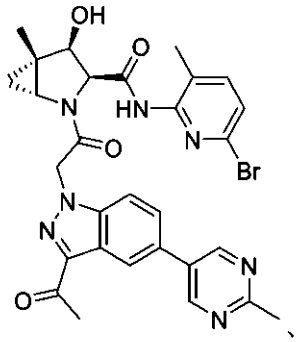
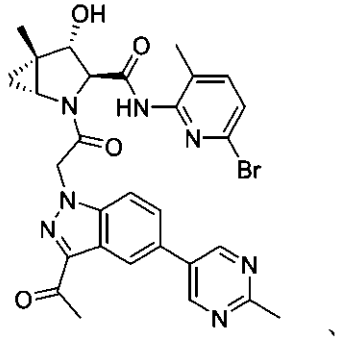
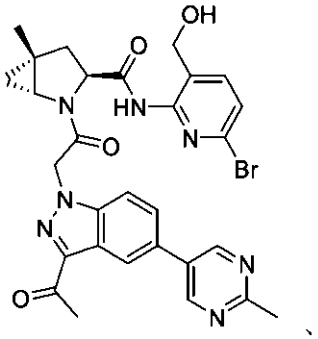
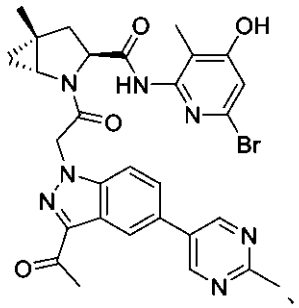
【化１８６】


及び

。

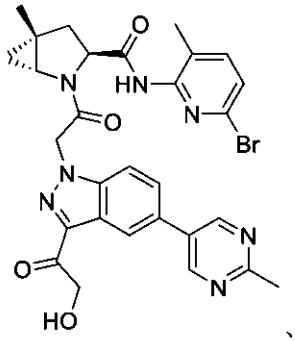
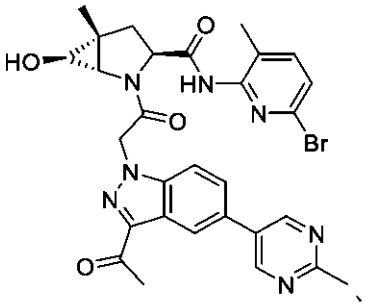
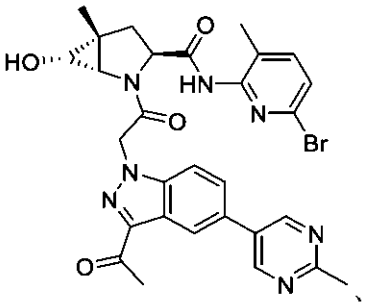
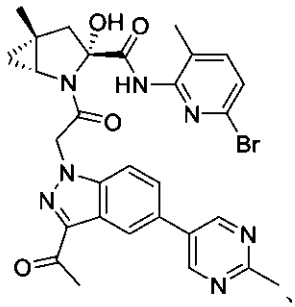
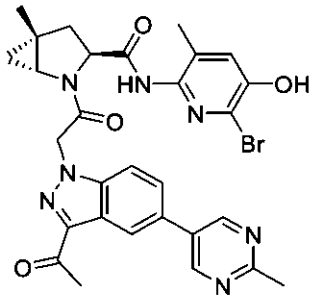
【０２７０】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

【化１８７】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

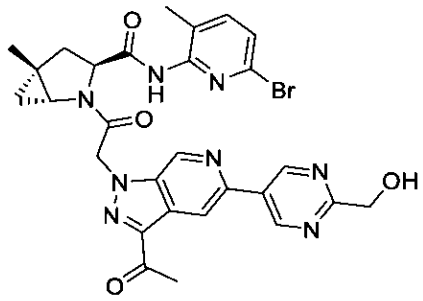
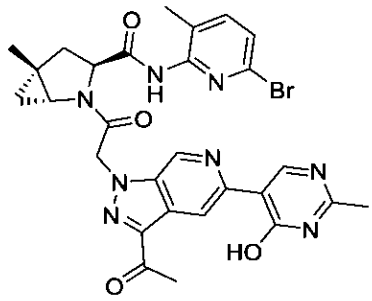
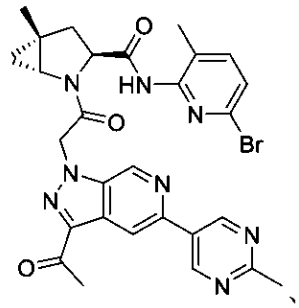
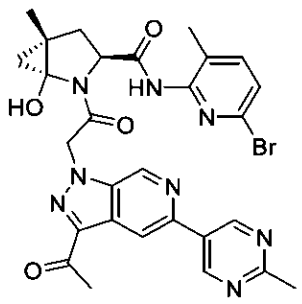
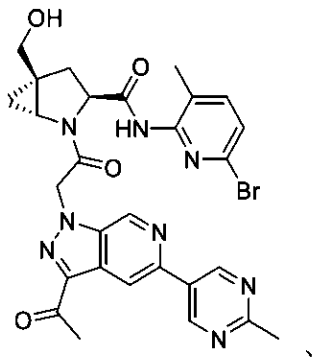
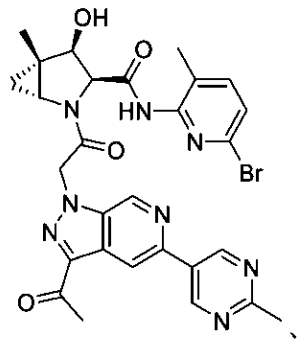
【化１８８】


、

、

、

、及び

。

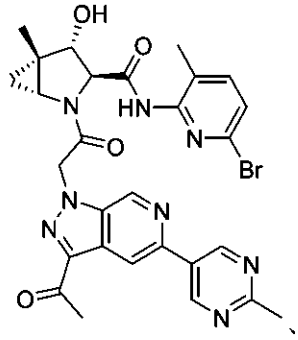
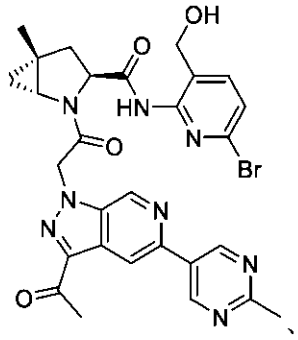
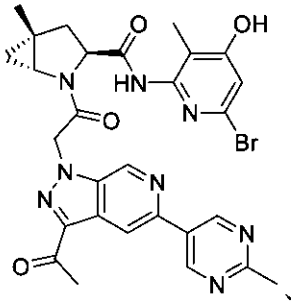
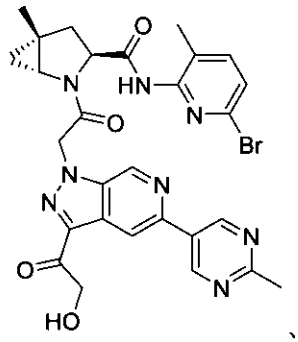
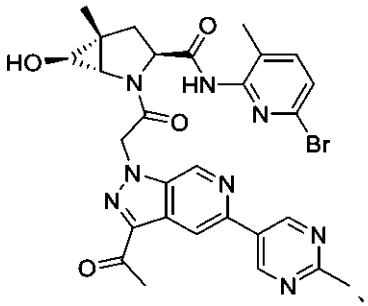
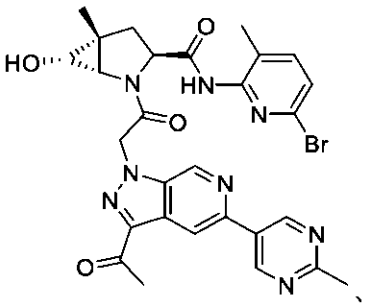
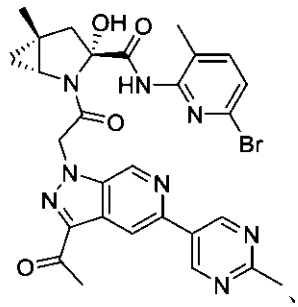
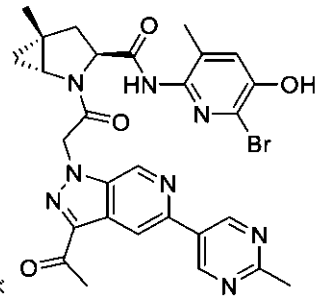
【０２７１】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

【化１８９】


、

、

、

、

、

、

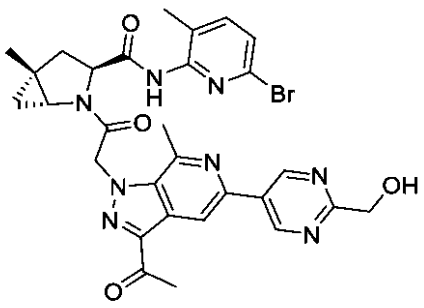
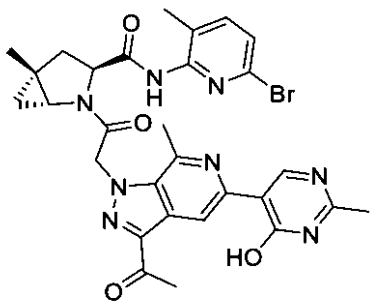
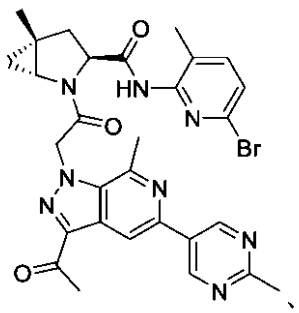
【化１９０】


、

、

、

、

、

、

、及び

。

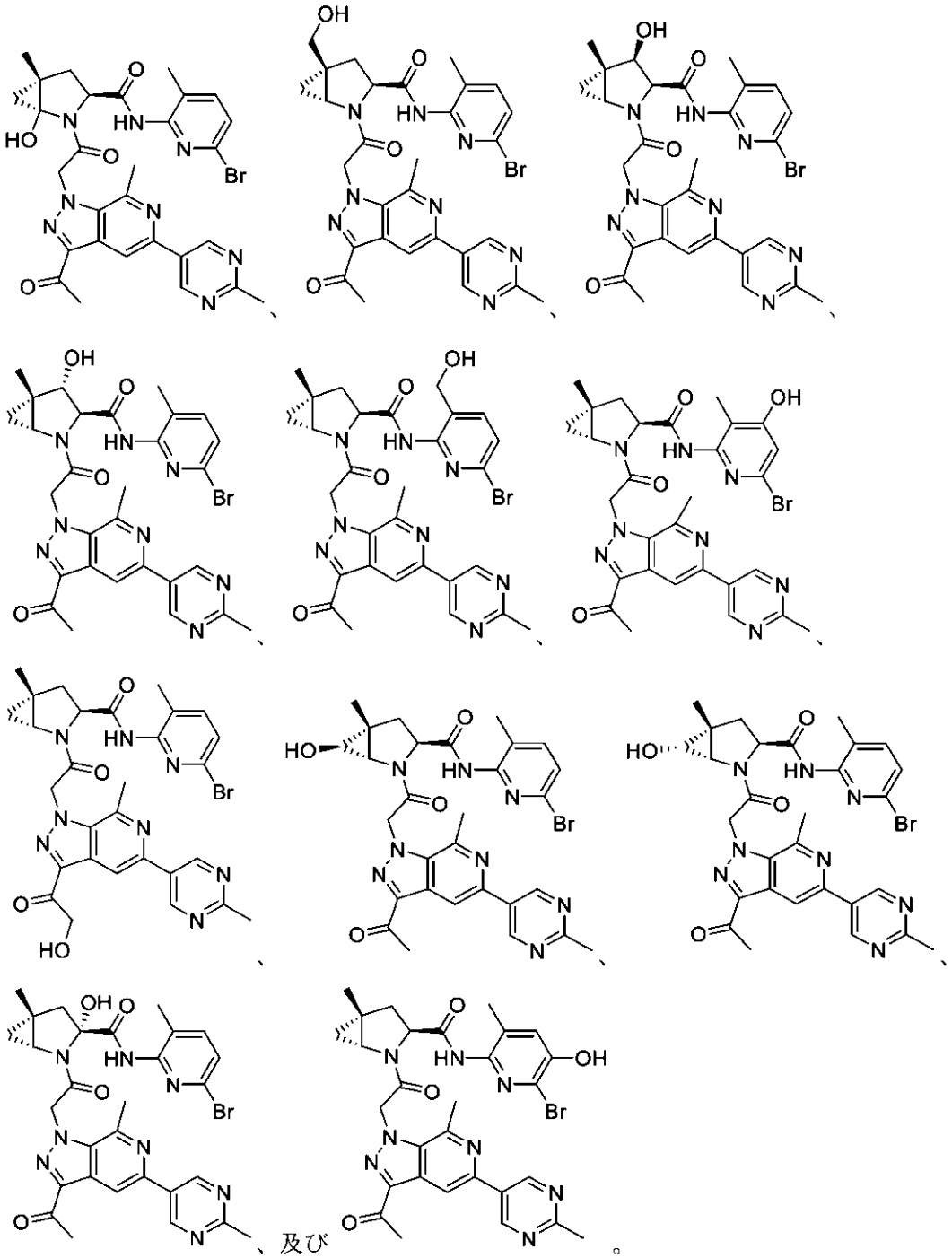
【０２７２】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

【化１９１】


、

、

、

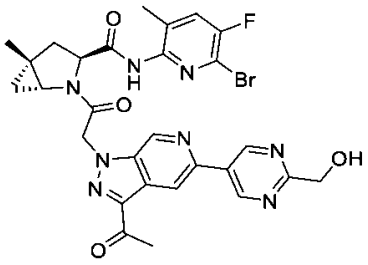
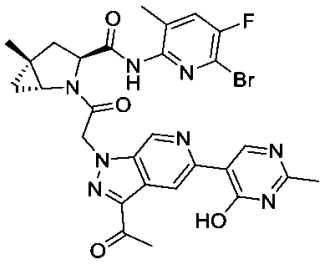
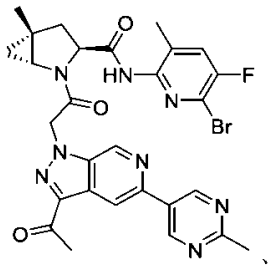
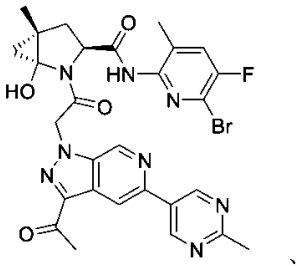
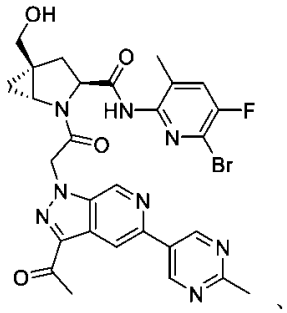
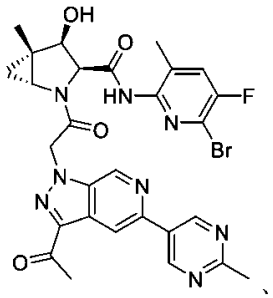
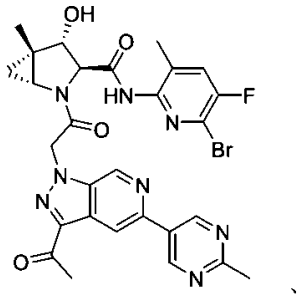
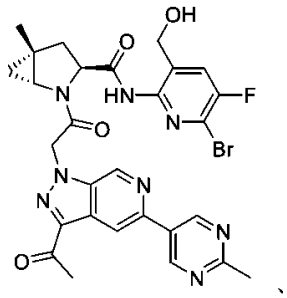
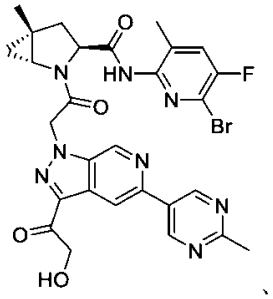
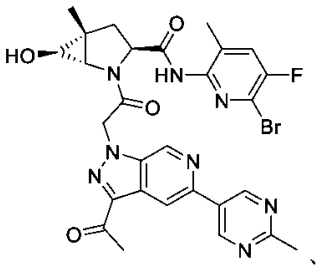
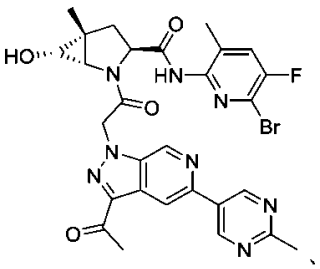
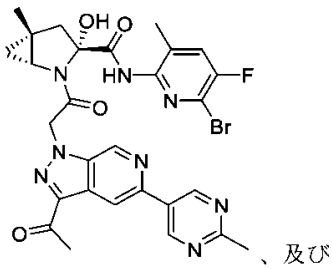
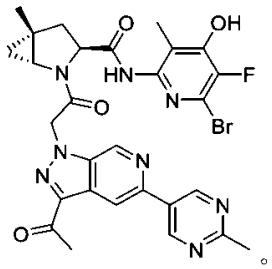
【化１９２】



【０２７３】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

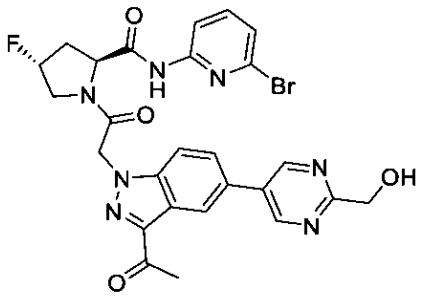
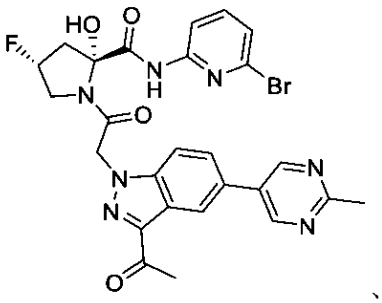
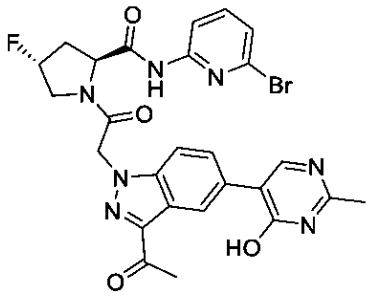
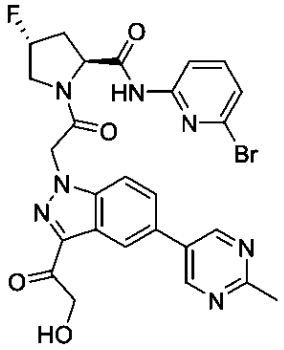
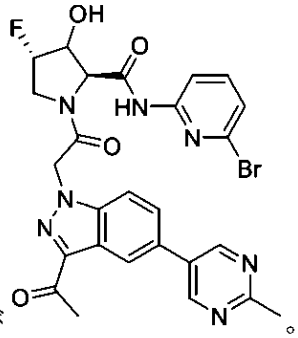
【化１９３】

 、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、  、及び  。

【０２７４】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

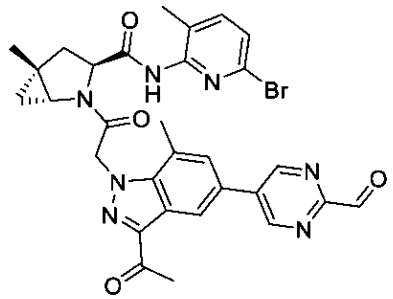
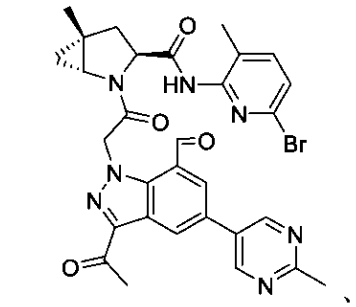
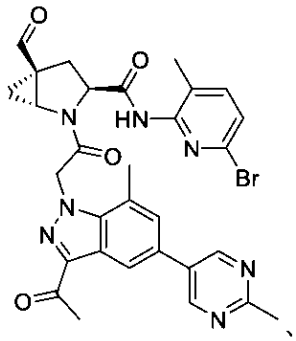
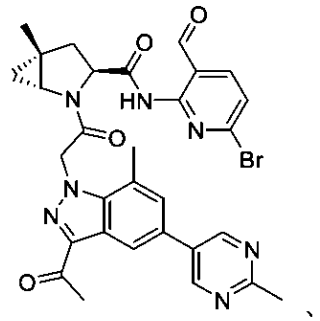
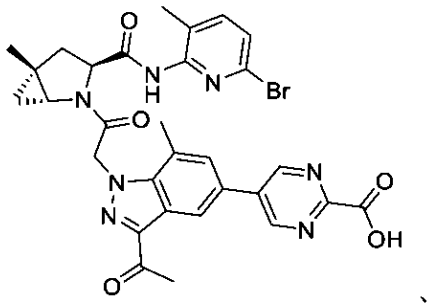
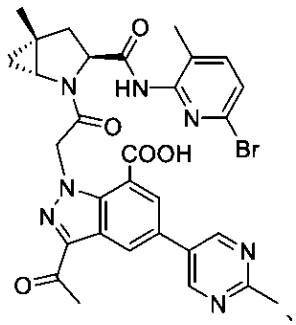
【化１９４】


、

、

、

、及び

。

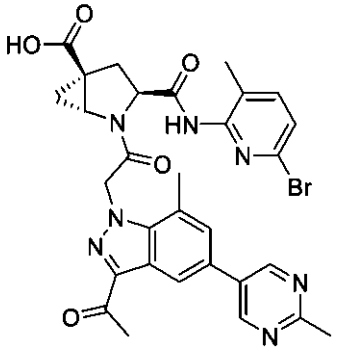
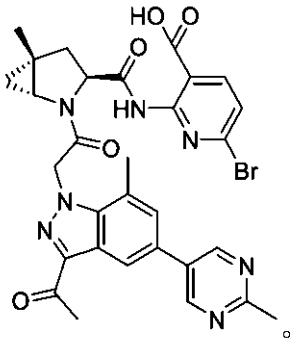
【０２７５】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

【化１９５】


、

、

、

、

、

、

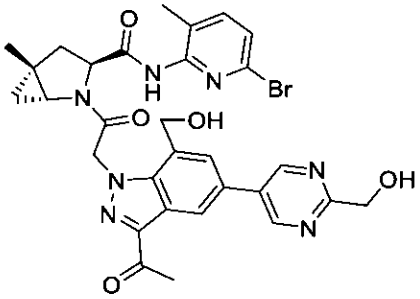
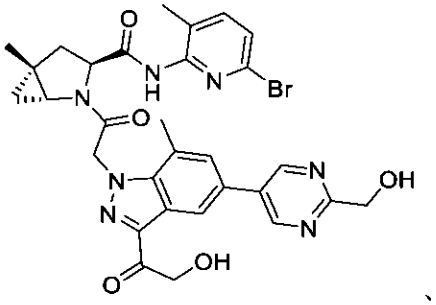
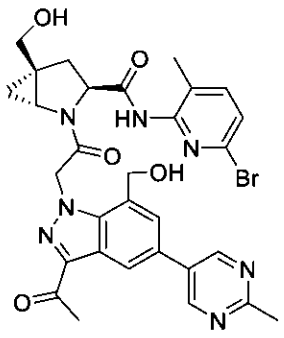
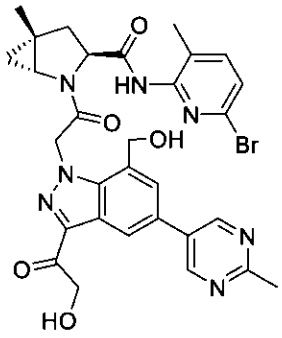
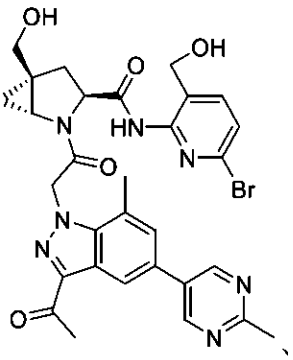
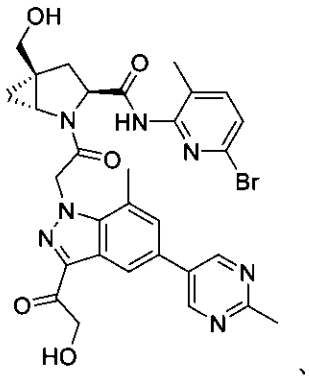
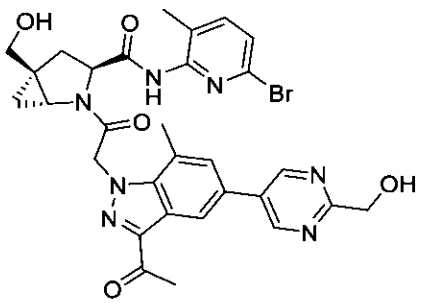
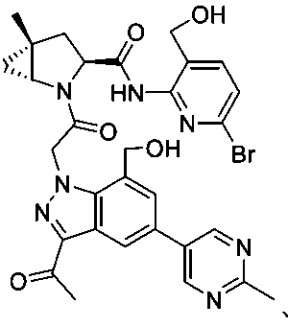
【化１９６】


、及び

。

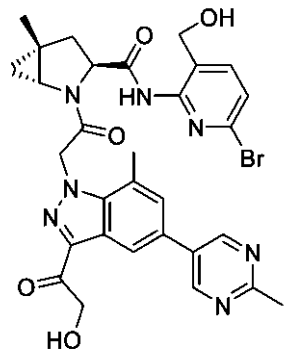
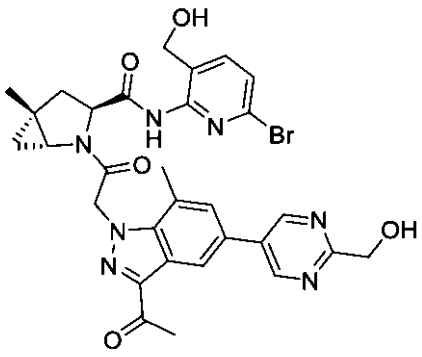
【０２７６】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

【化１９７】


、

、

、

、

、

、

、

、

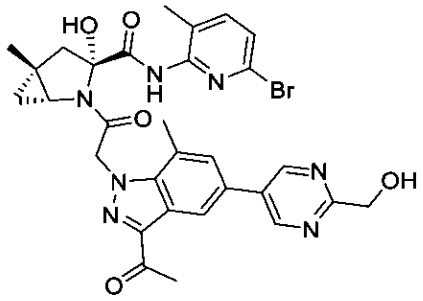
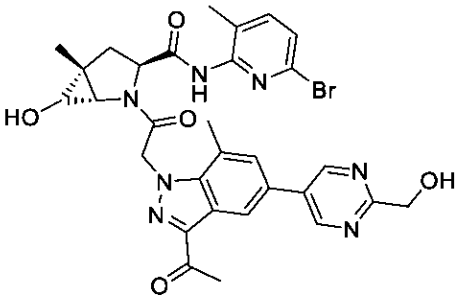
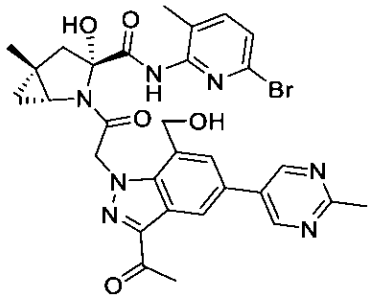
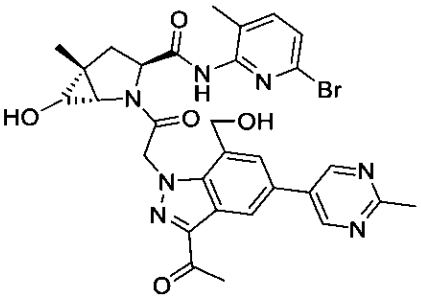
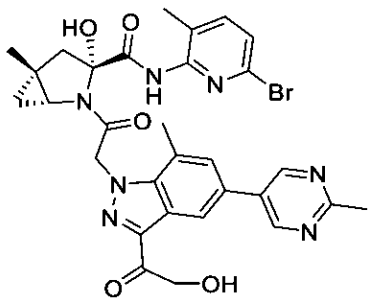
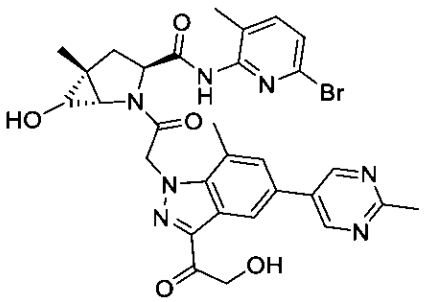
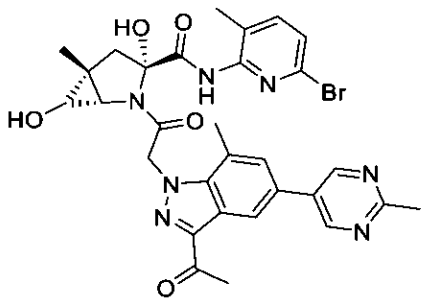
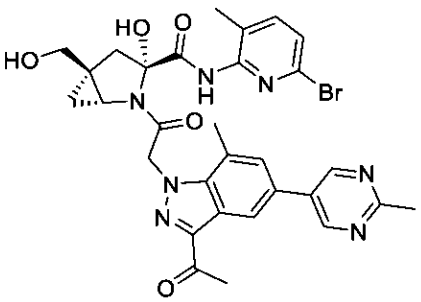
【化１９８】


、及び

。

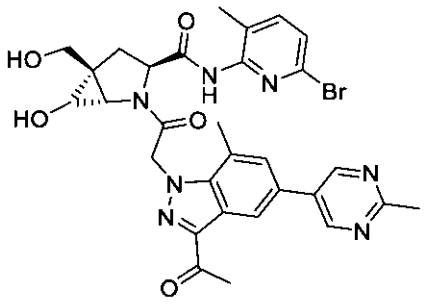
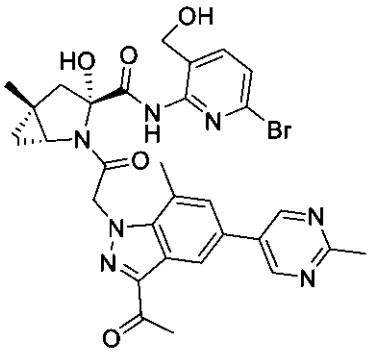
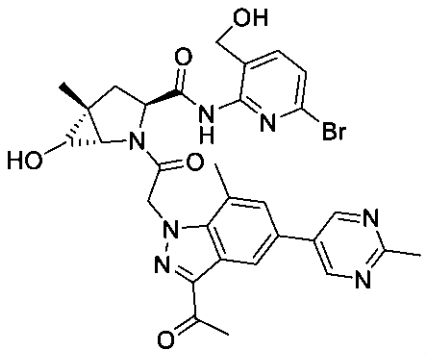
【０２７７】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

【化１９９】


、

、

、

、

、

、

、

、

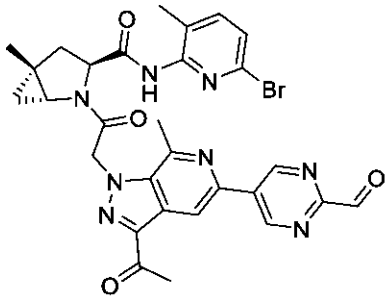
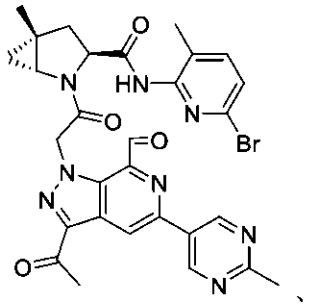
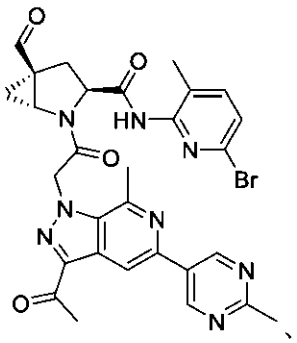
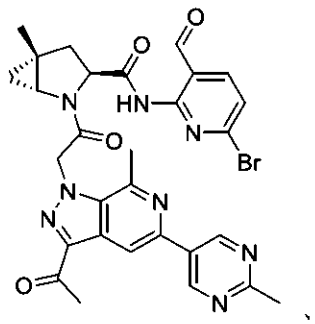
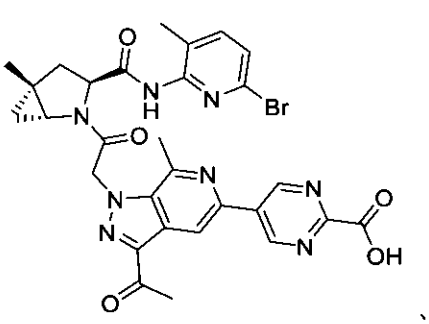
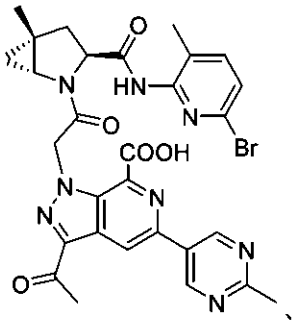
【化２００】


、

、及び

。

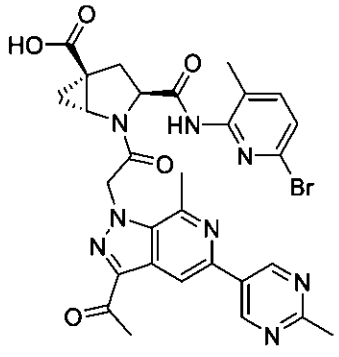
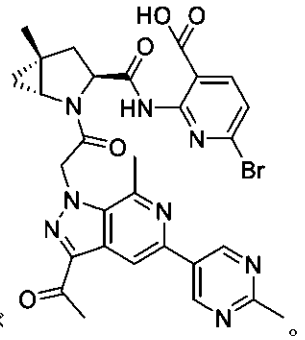
【０２７８】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

【化２０１】


、

、

、

、

、

、

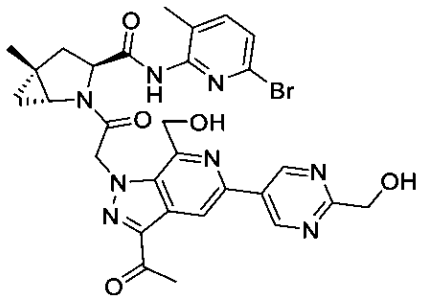
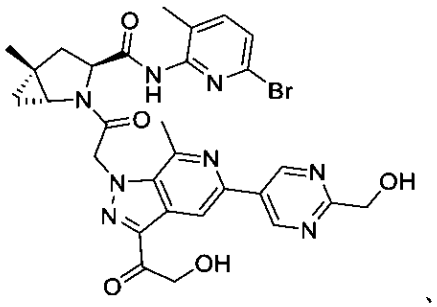
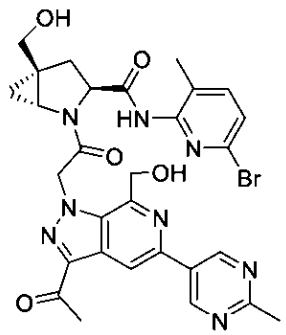
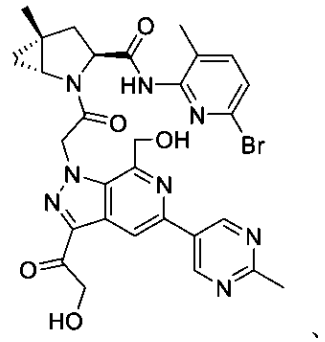
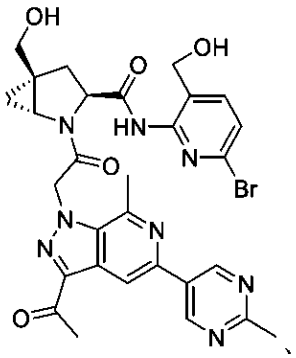
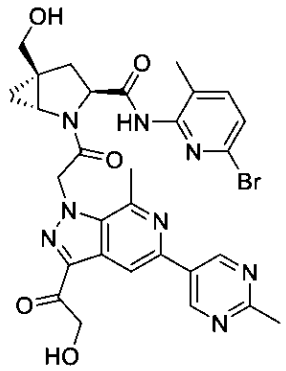
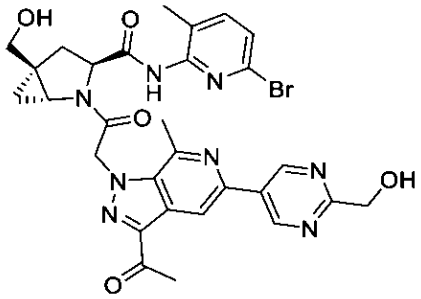
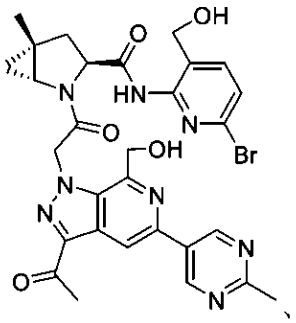
【化２０２】


、及び

。

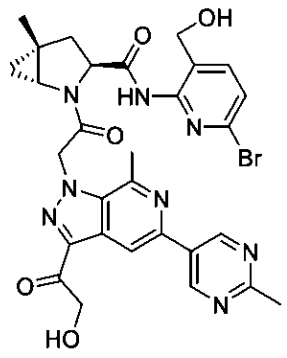
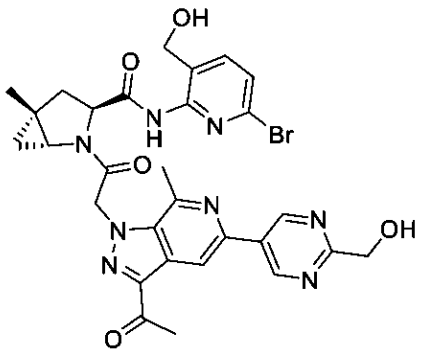
【０２７９】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

【化２０３】


、

、

、

、

、

、

、

、

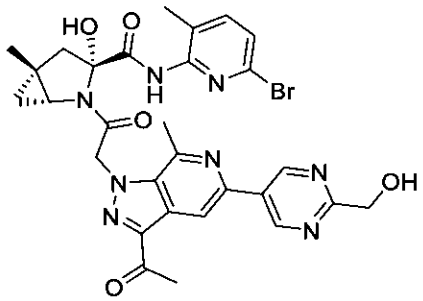
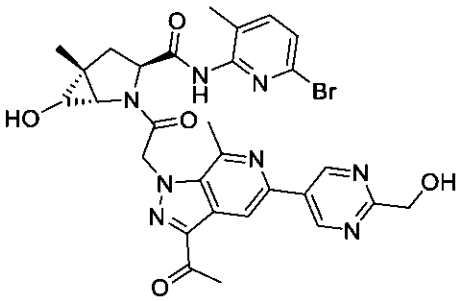
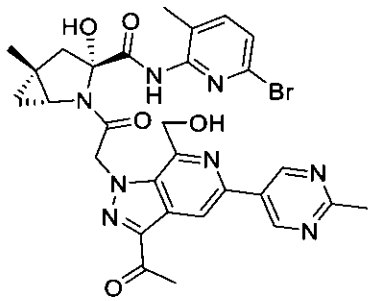
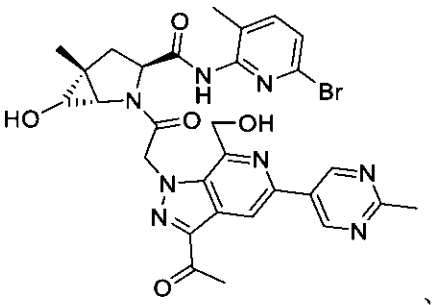
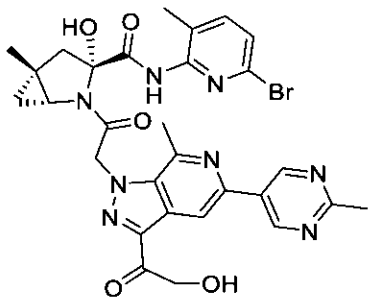
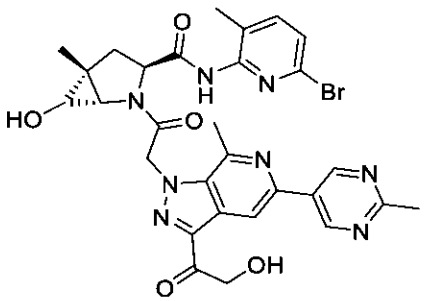
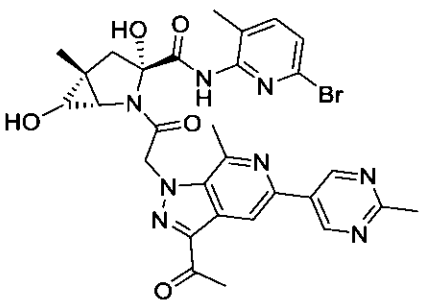
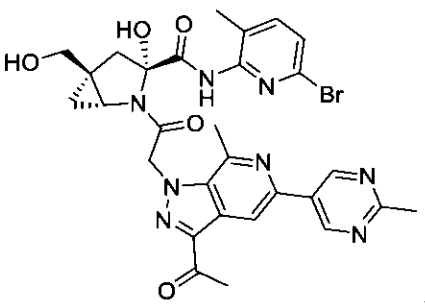
【化２０４】


、及び

。

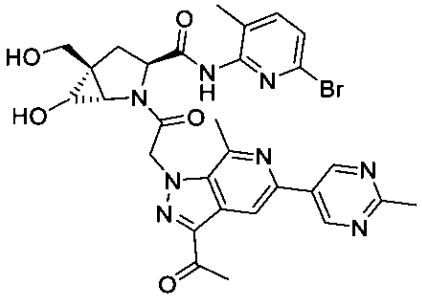
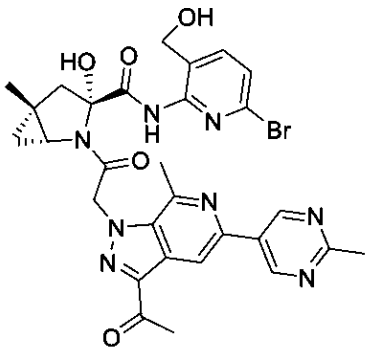
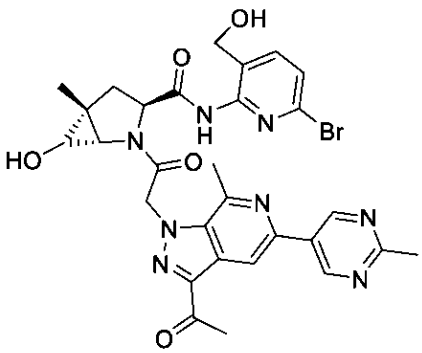
【０２８０】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

【化２０５】


、

、

、

、

、

、

、

、

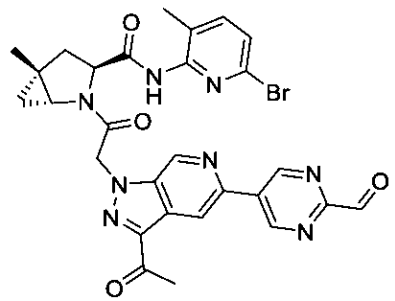
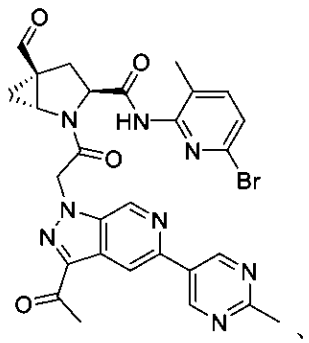
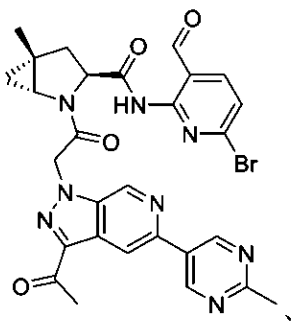
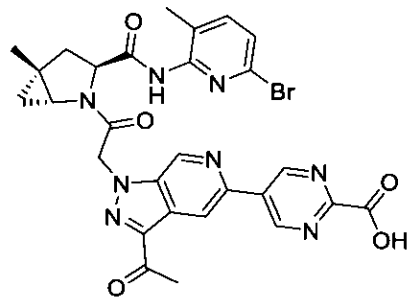
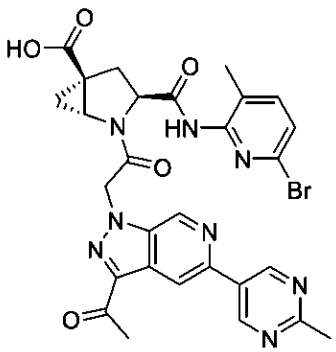
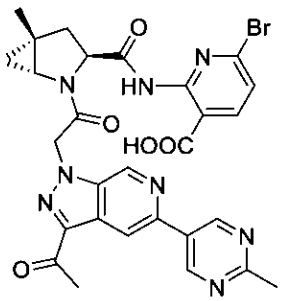
【化２０６】


、

、及び

。

【０２８１】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

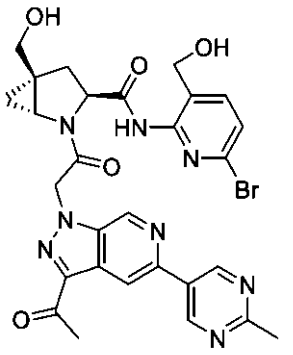
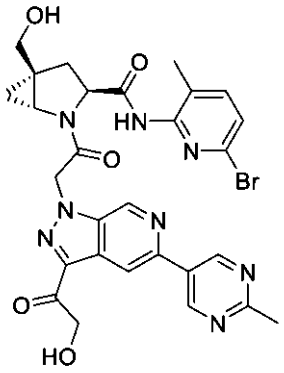
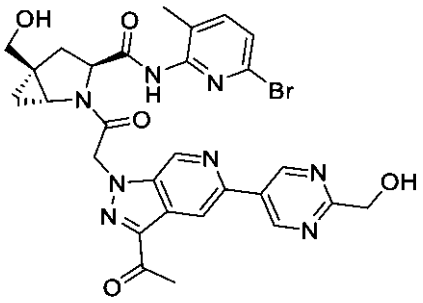
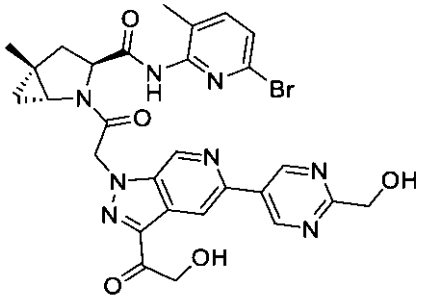
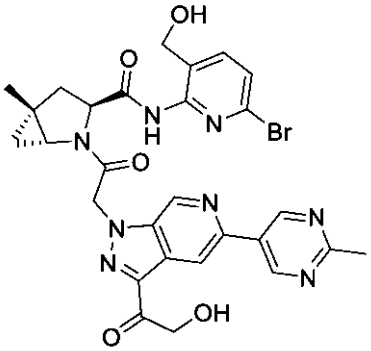
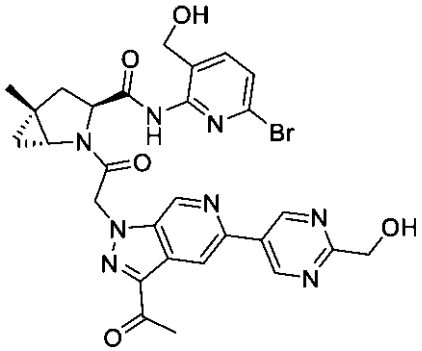
【化２０７】


、

、

、

、

、及び

。

【０２８２】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

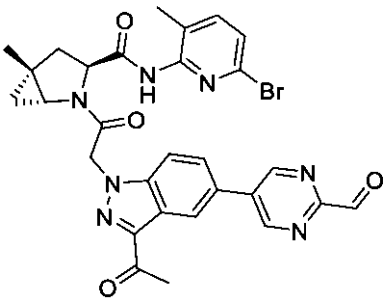
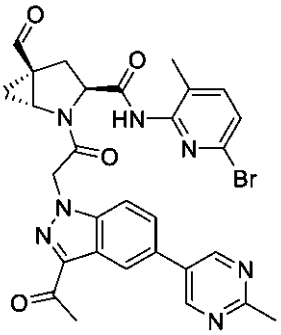
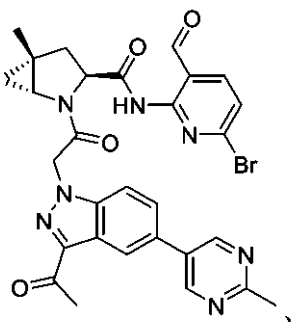
【化２０８】


、

、

、

、

、及び

。

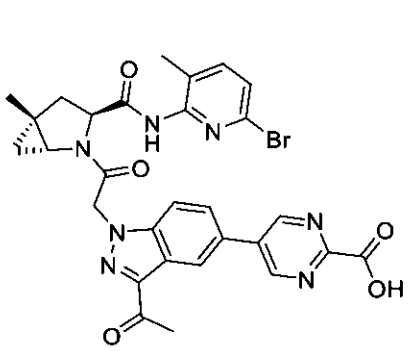
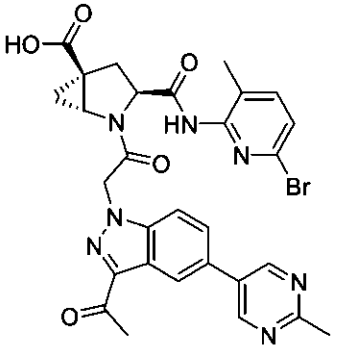
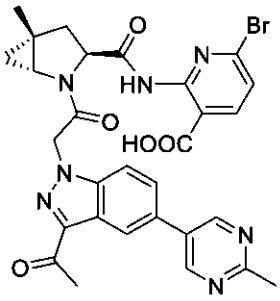
【０２８３】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

【化２０９】


、

、

、

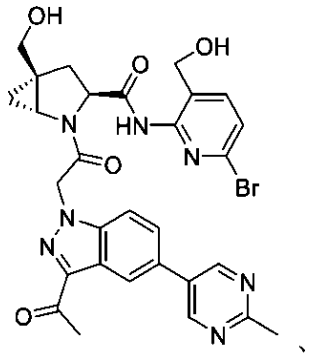
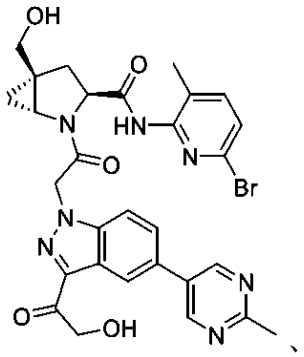
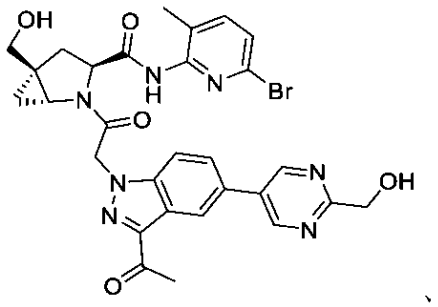
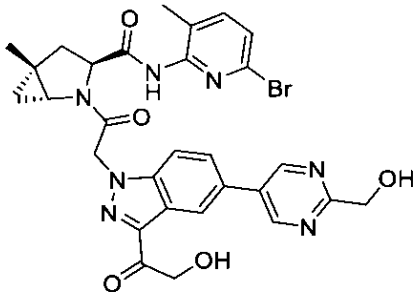
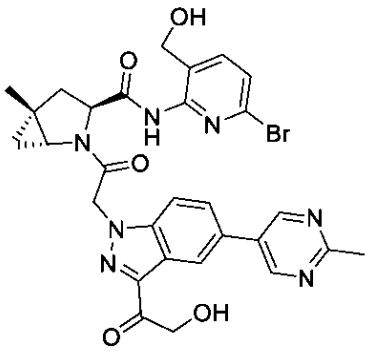
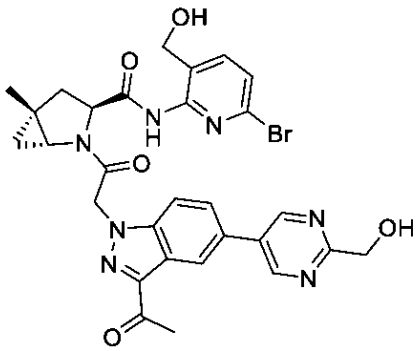
【化２１０】


、

、及び

。

【０２８４】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

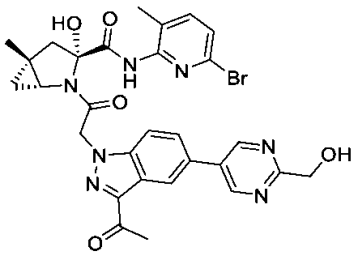
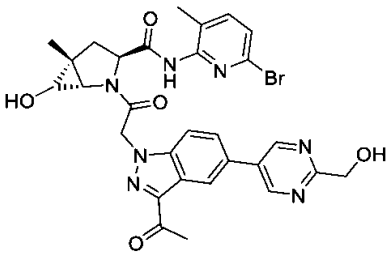
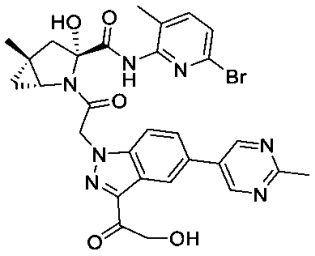
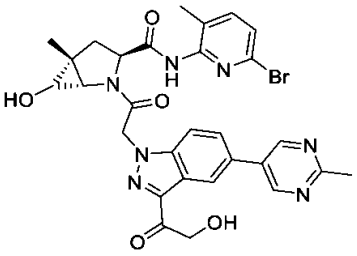
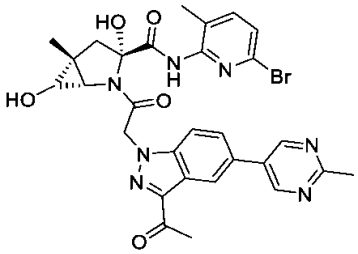
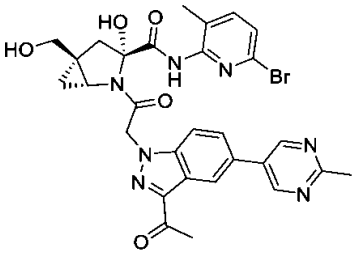
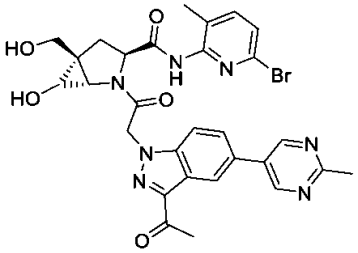
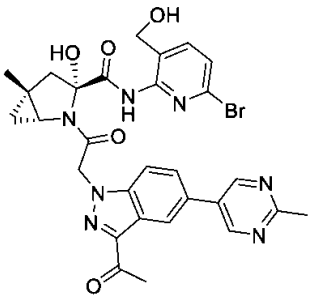
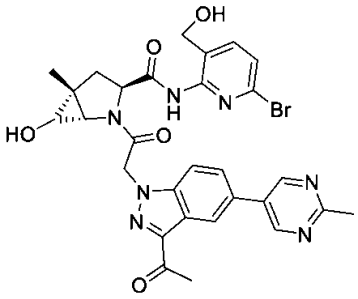
【化２１１】


、

、

、

、

、及び

。

【０２８５】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

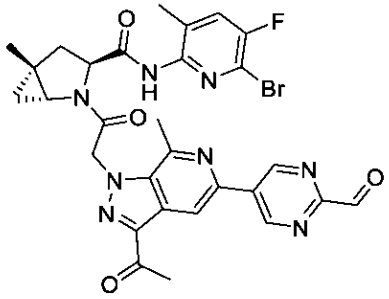
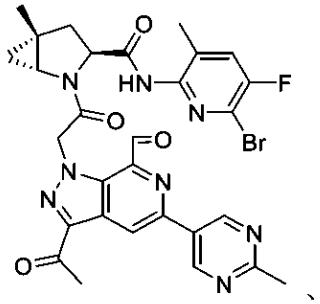
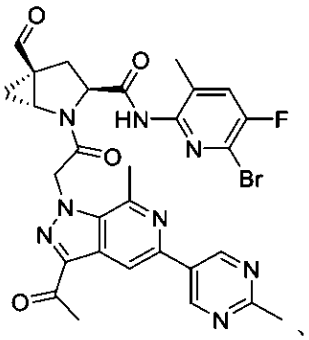
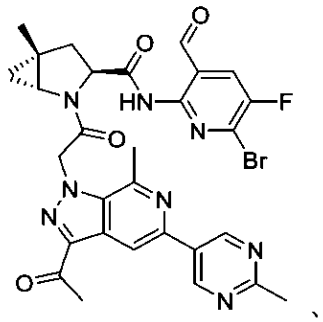
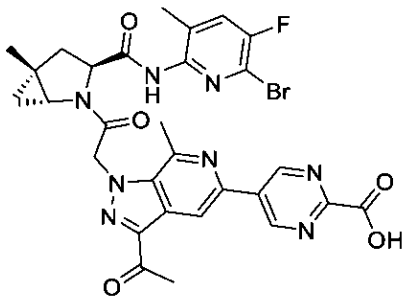
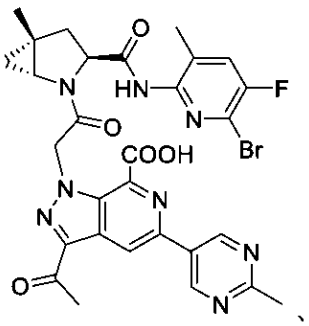
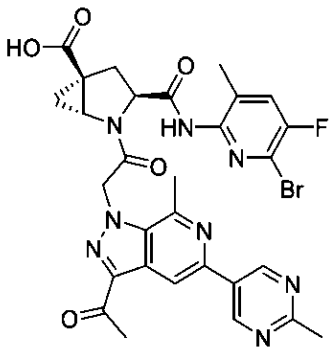
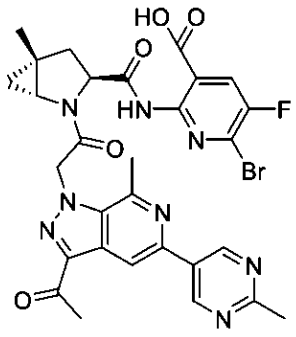
【化２１２】


、

、

、

、

、

、

、

、及び

。

【０２８６】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

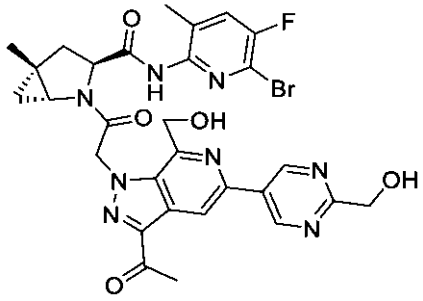
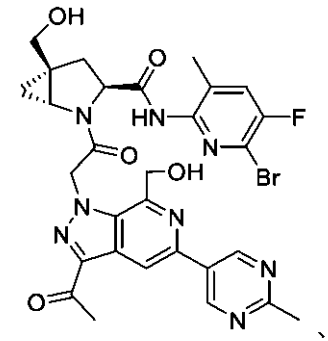
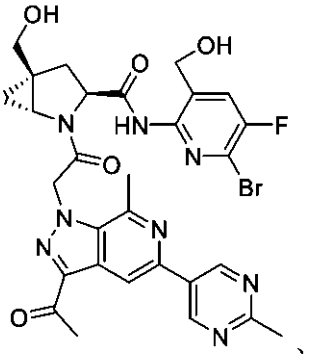
【化２１３】


、

、

、

、

、

、

、及び

。

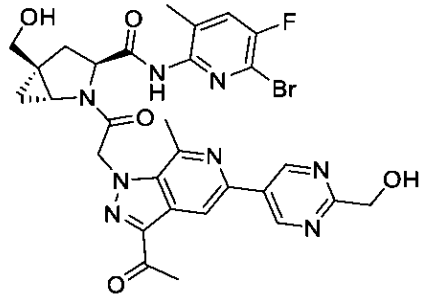
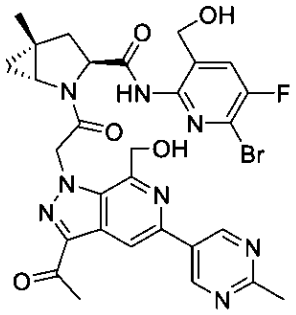
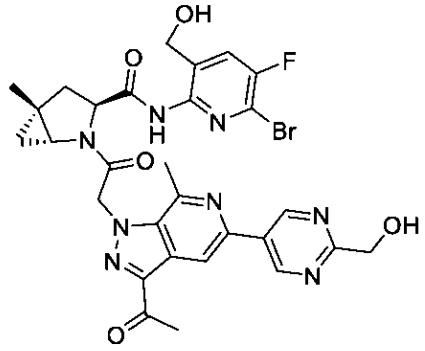
【０２８７】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

【化２１４】


、

、

、

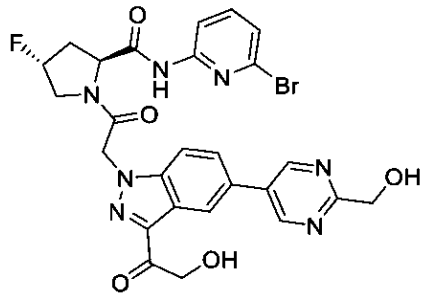
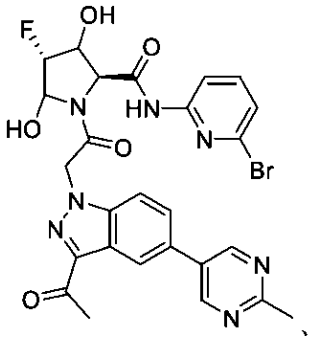
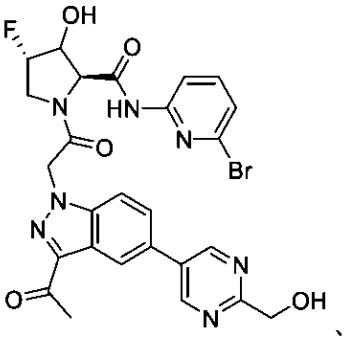
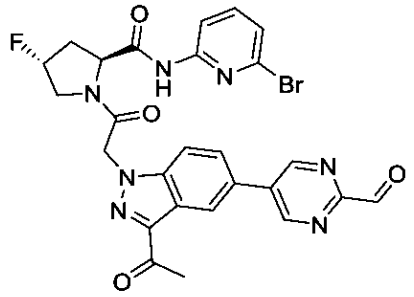
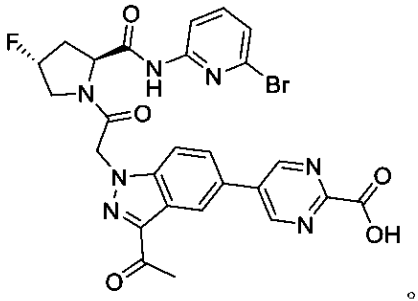
【化２１５】


、

、及び

。

【０２８８】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

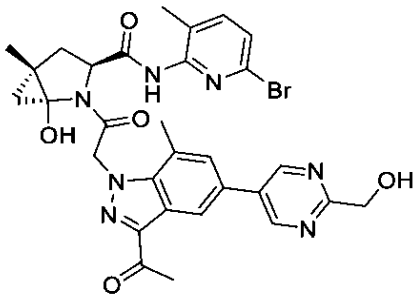
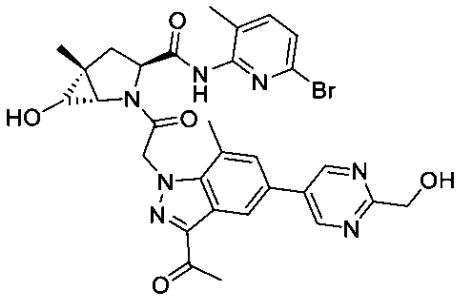
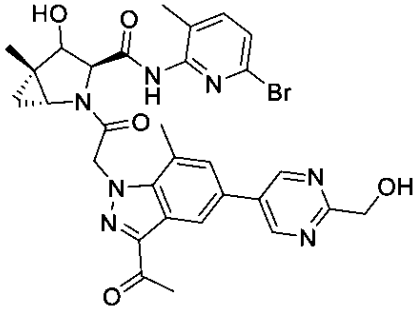
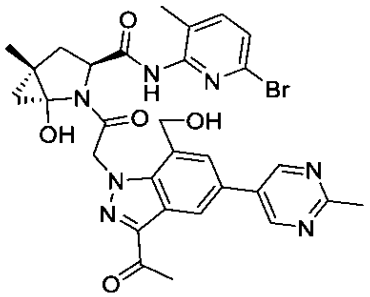
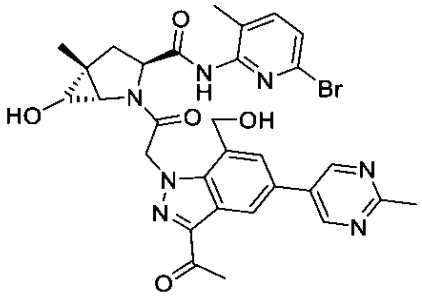
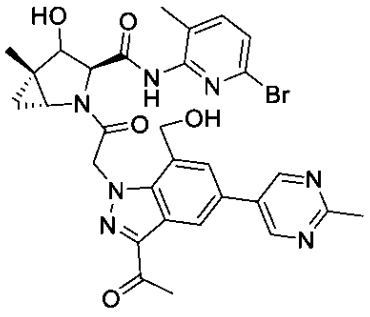
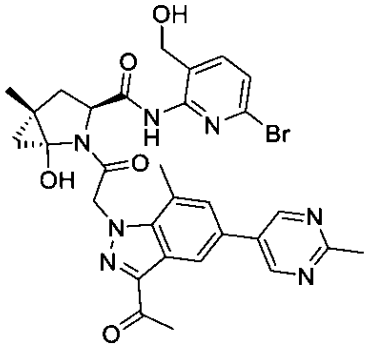
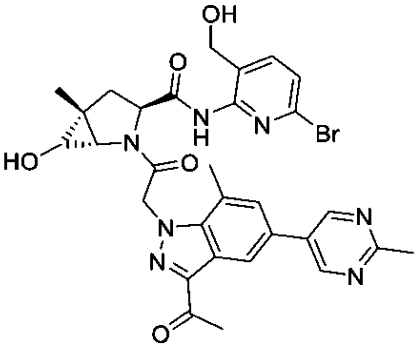
【化２１６】


、

、

、

、及び

。

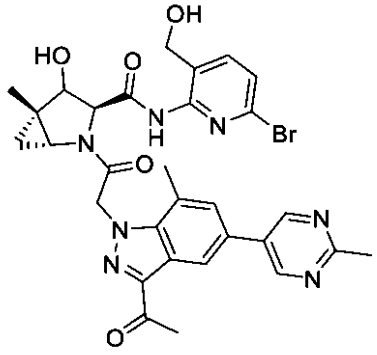
【０２８９】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

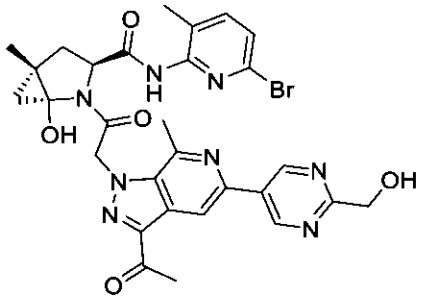
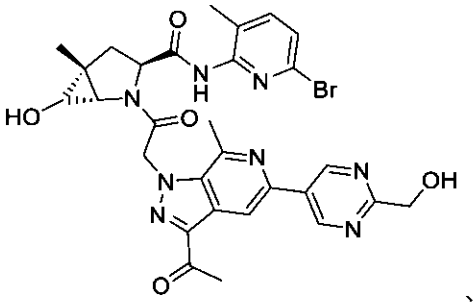
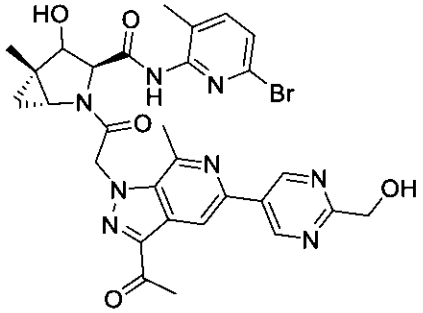
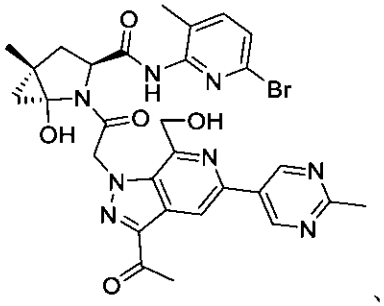
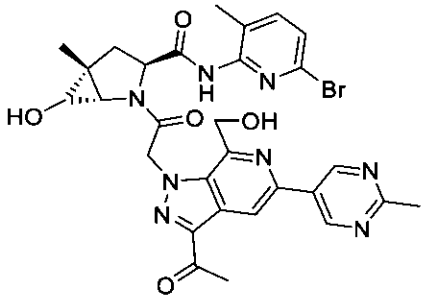
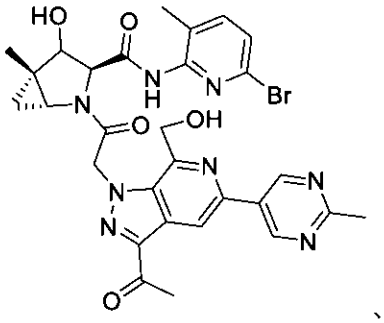
【化２１７】


、

、

、

、

、

、

、

、及び

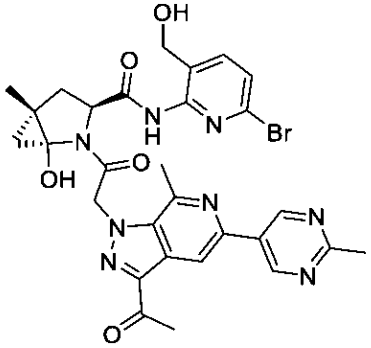
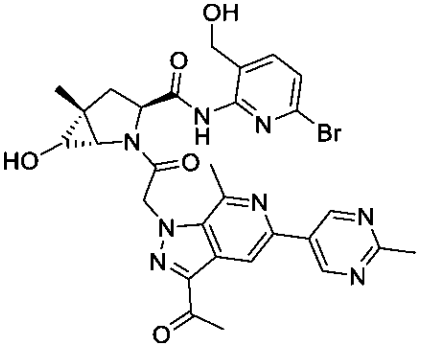
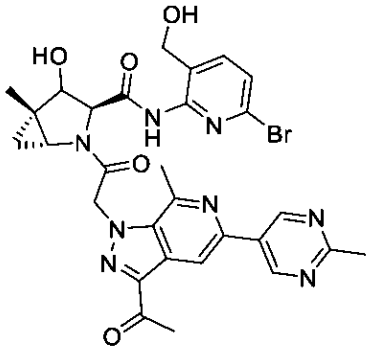
【化２１８】


。

【０２９０】
本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：
【化２１９】


、

、

、

、

、

、

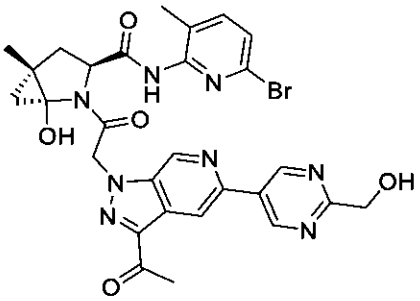
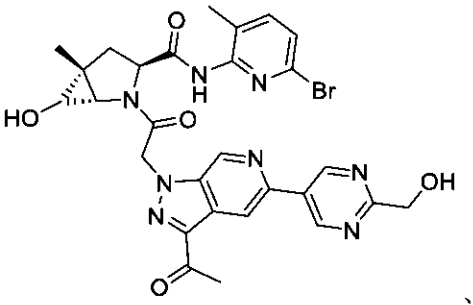
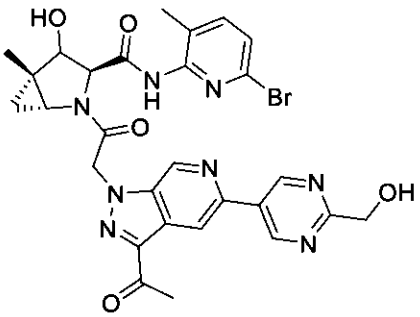
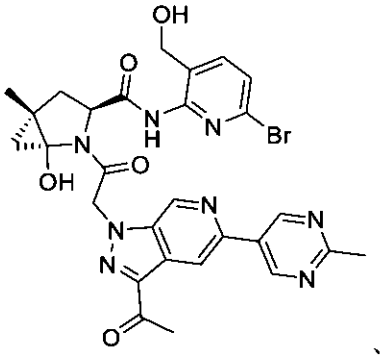
【化２２０】


、

、及び

。

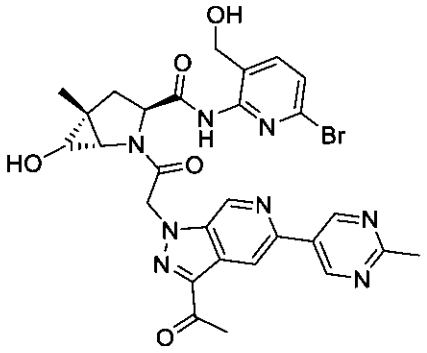
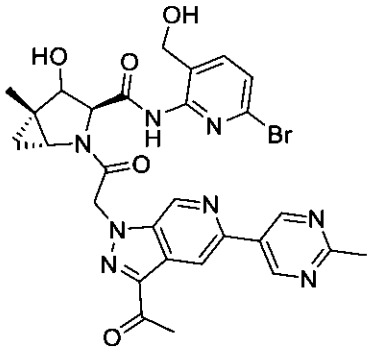
【０２９１】

本発明の別の態様では、化合物は以下から選択される：

【化２２１】


、

、

、

、

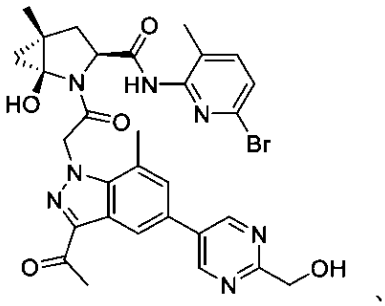
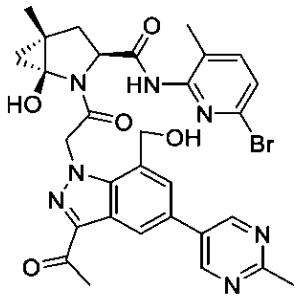
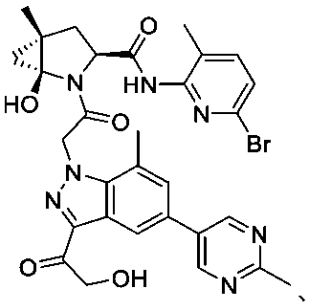
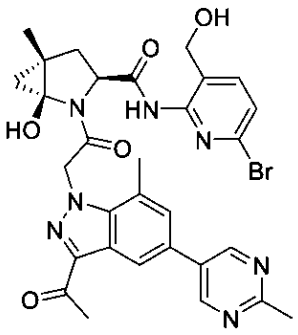
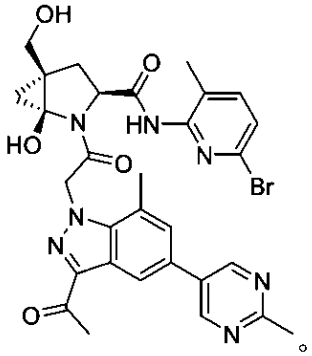
【化２２２】


、及び

。

【０２９２】

一実施形態では、化合物は以下から選択される：

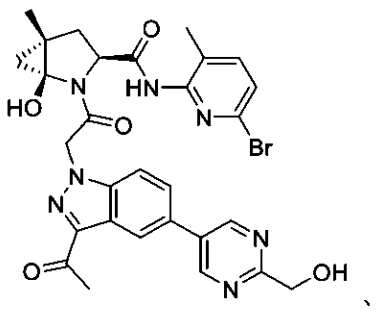
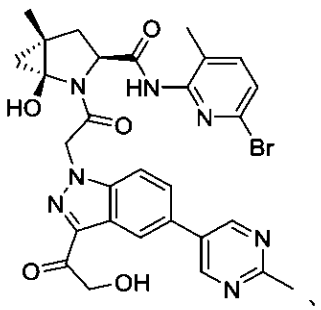
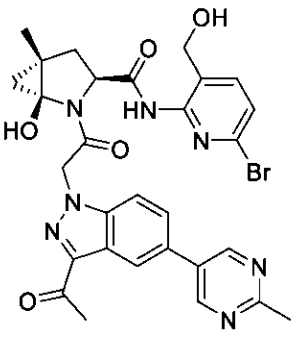
【化２２３】


、

、

、

、及び

。

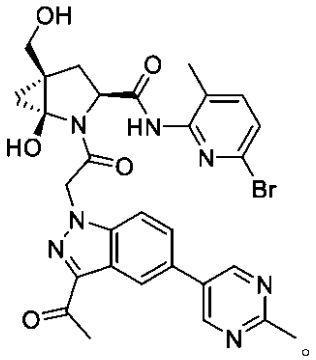
【０２９３】

特定の実施形態では、化合物は以下から選択される：

【化２２４】


、

、

、及び

【化２２５】

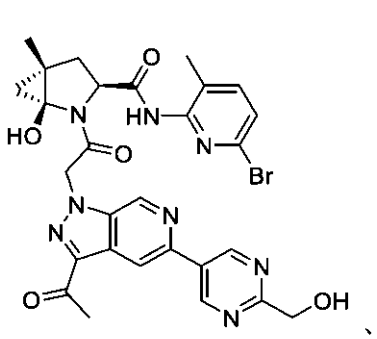


。

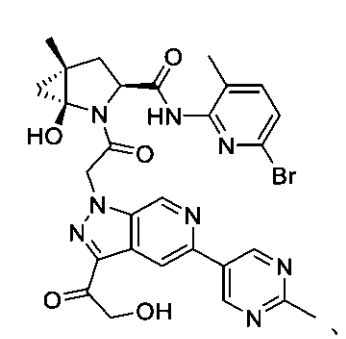
【０２９４】

一実施形態では、化合物は以下から選択される：

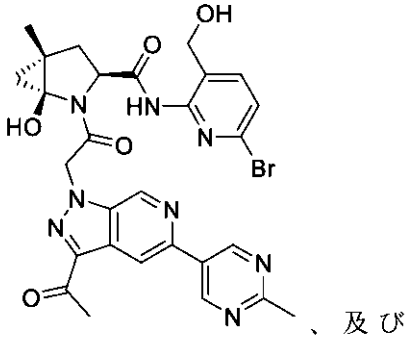
【化２２６】



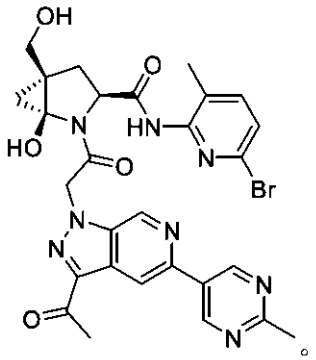
、



、



、及び

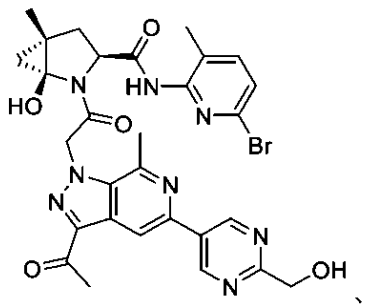


。

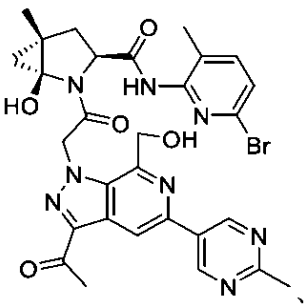
【０２９５】

特定の実施形態では、化合物は以下から選択される：

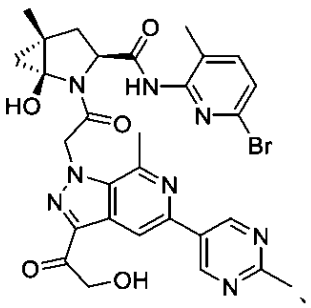
【化２２７】



、

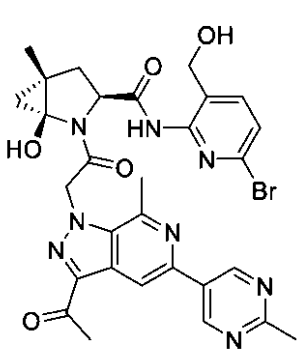
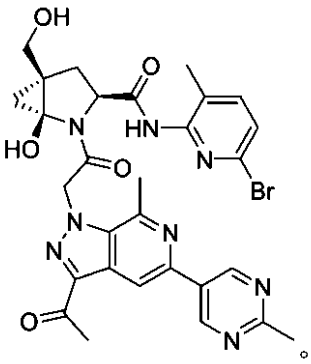


、



、

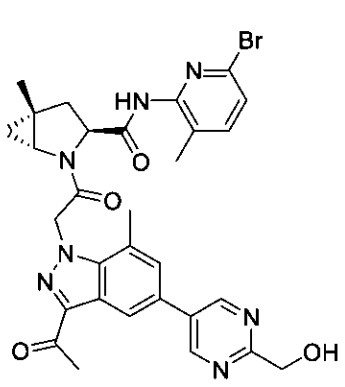
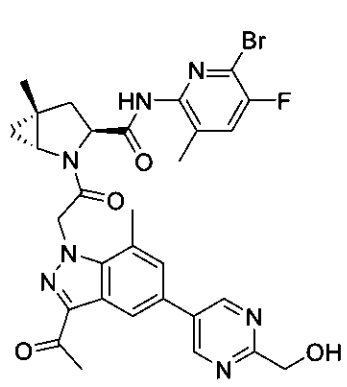
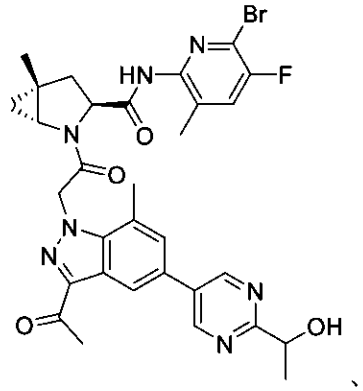
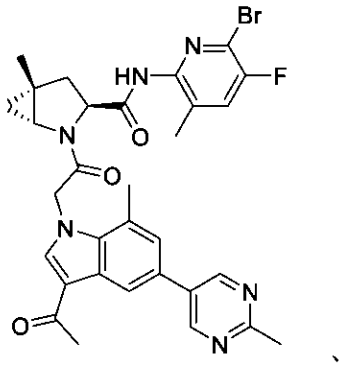
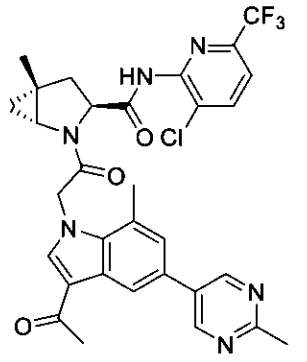
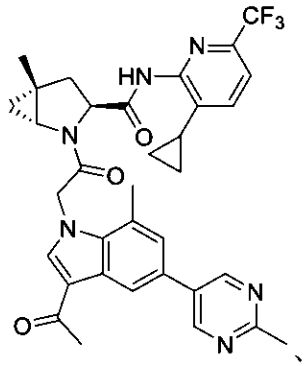
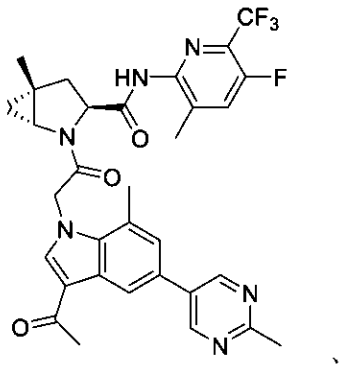
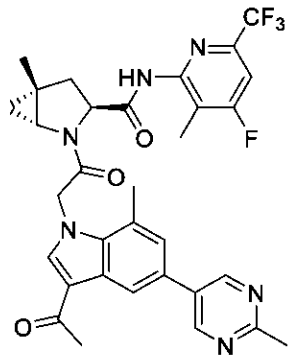
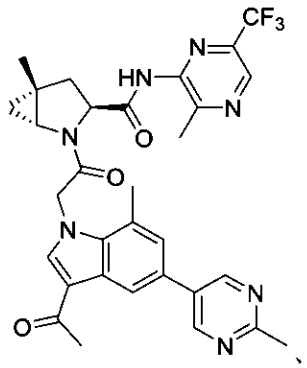
【化２２８】


、及び

。

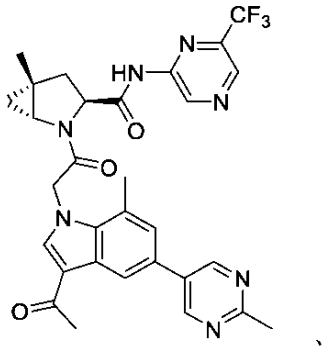
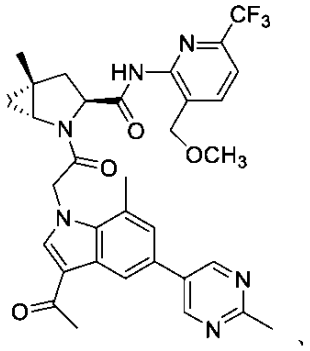
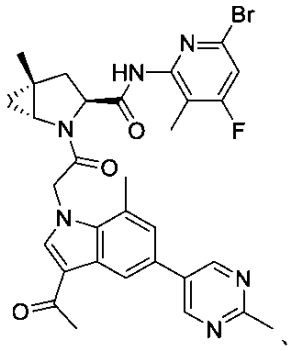
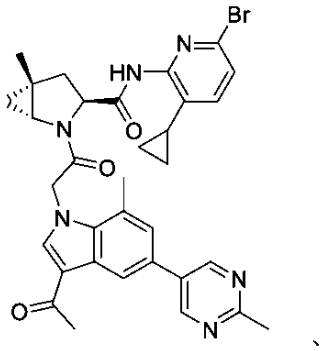
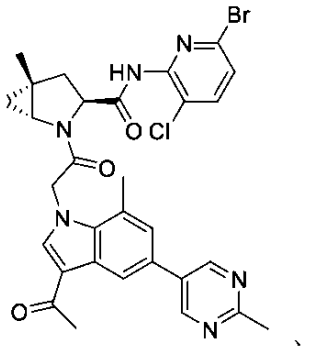
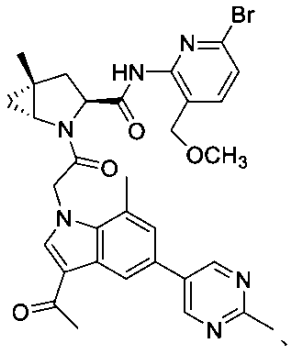
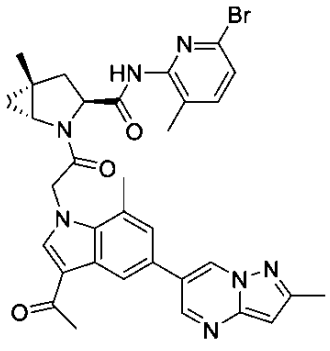
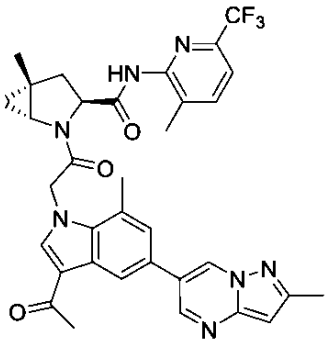
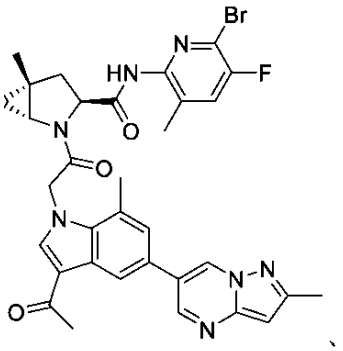
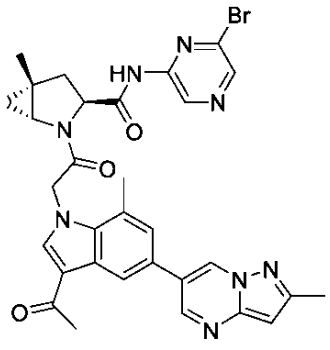
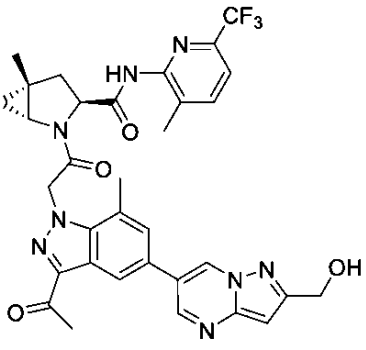
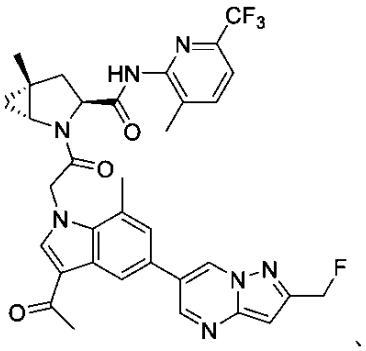
【０２９６】

特定の実施形態では、化合物は以下から選択される：

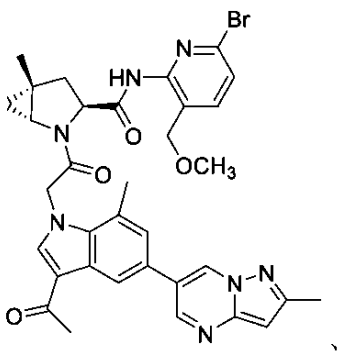
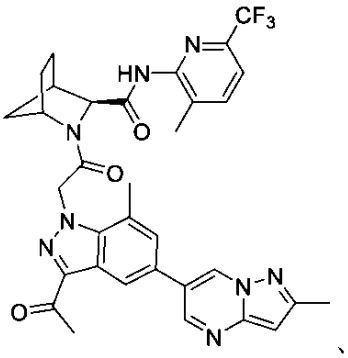
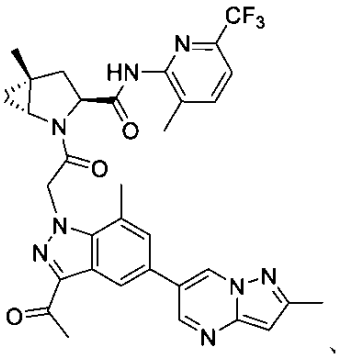
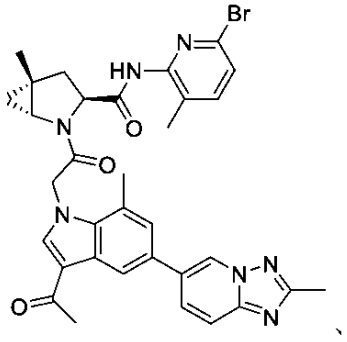
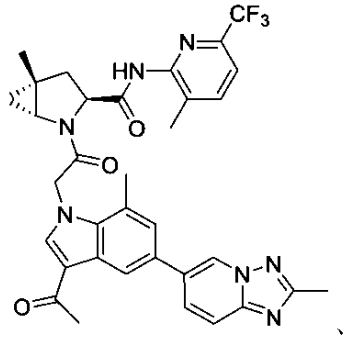
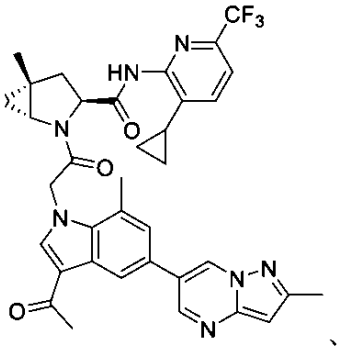
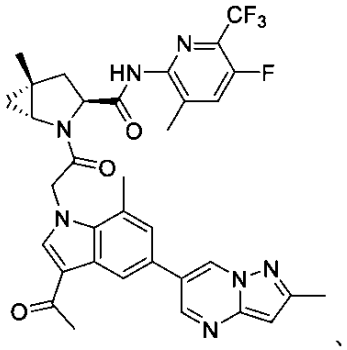
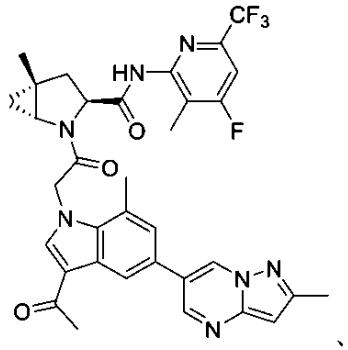
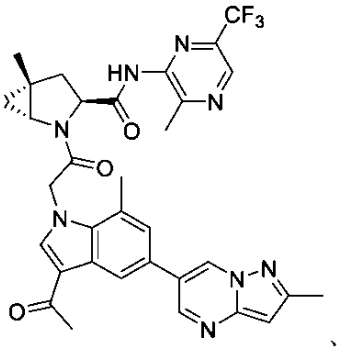
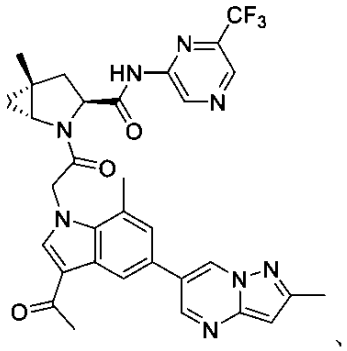
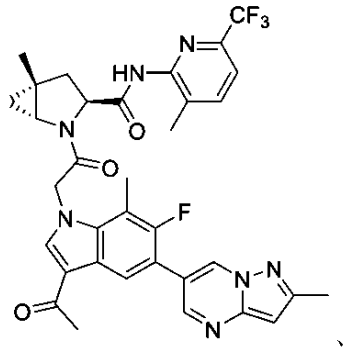
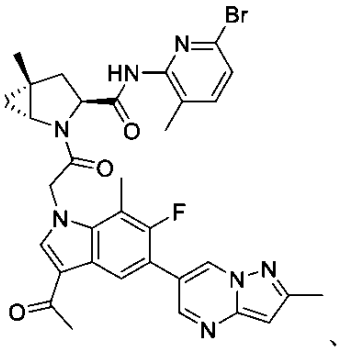
【化２２９】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

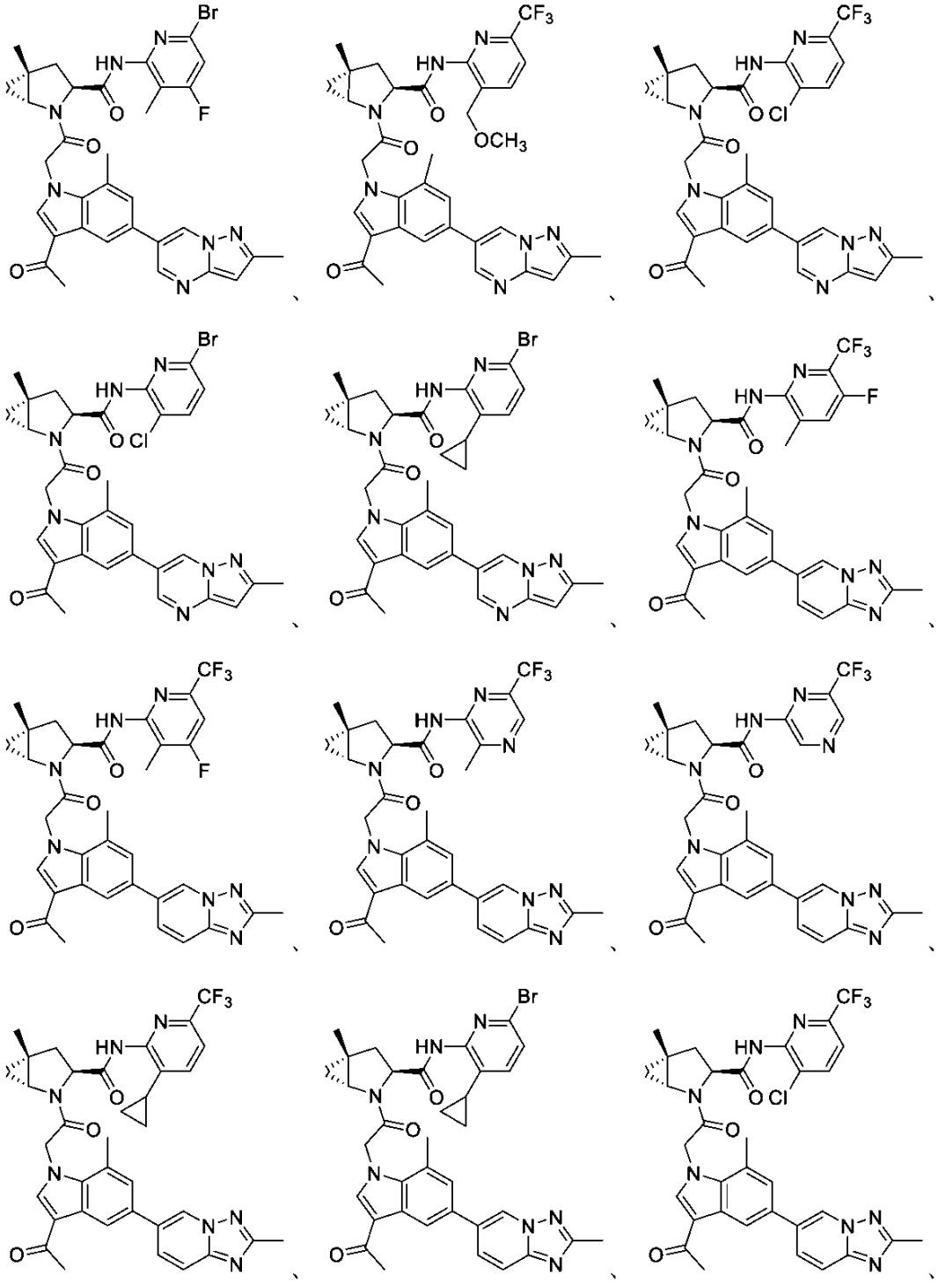
【化２３０】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

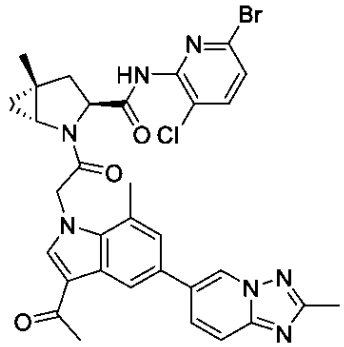
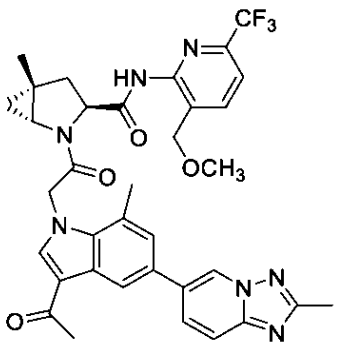
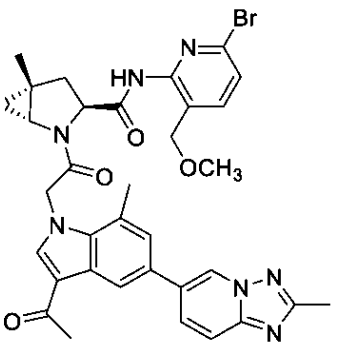
【化２３１】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化２３２】



【化２３３】

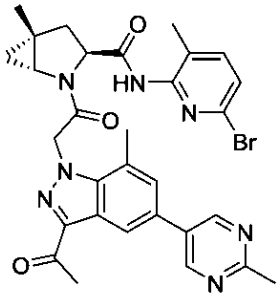

、

、及び

；

またはその薬学的に許容される塩。

【０２９７】

本発明の別の態様では、以下の構造の化合物：

【化２３４】

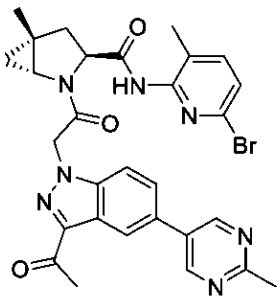


を提供し、式中、１つのＣ－Ｈ結合が、ヒドロキシル基、アルデヒド、またはカルボン酸置換基で置換される。

【０２９８】

本発明の別の態様では、以下の構造の化合物：

【化２３５】

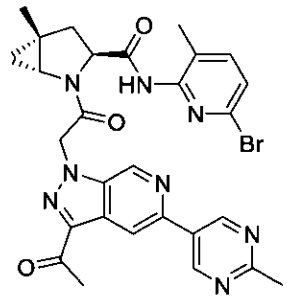


を提供し、式中、１つのＣ－Ｈ結合が、ヒドロキシル基、アルデヒド、またはカルボン酸置換基で置換される。

【０２９９】

本発明の別の態様では、以下の構造の化合物：

【化２３６】

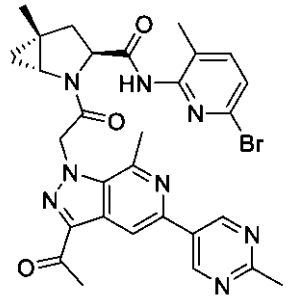


を提供し、式中、１つのＣ－Ｈ結合が、ヒドロキシル基、アルデヒド、またはカルボン酸置換基で置換される。

【０３００】

本発明の別の態様では、以下の構造の化合物：

【化２３７】

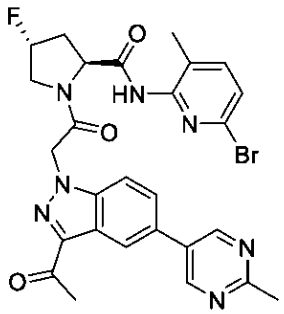


を提供し、式中、１つのＣ－Ｈ結合が、ヒドロキシル基、アルデヒド、またはカルボン酸置換基で置換される。

【０３０１】

本発明の別の態様では、以下の構造の化合物：

【化２３８】

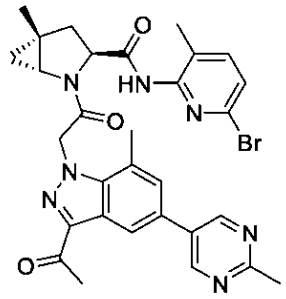


を提供し、式中、１つのＣ－Ｈ結合が、ヒドロキシル基、アルデヒド、またはカルボン酸置換基で置換される。

【０３０２】

本発明の別の態様では、以下の構造の化合物：

【化２３９】

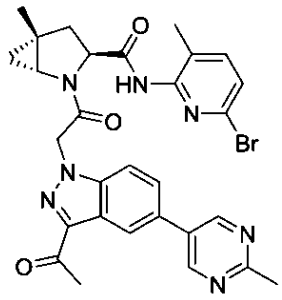


を提供し、式中、２つのＣ－Ｈ結合が、独立して、ヒドロキシル基、アルデヒド、またはカルボン酸置換基で置換される。

【０３０３】

本発明の別の態様では、以下の構造の化合物：

【化２４０】

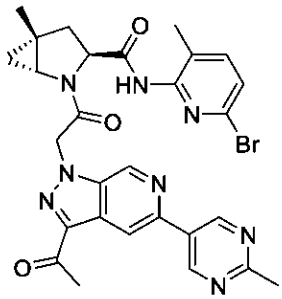


を提供し、式中、２つのＣ－Ｈ結合が、独立して、ヒドロキシル基、アルデヒド、またはカルボン酸置換基で置換される。

【０３０４】

本発明の別の態様では、以下の構造の化合物：

【化２４１】

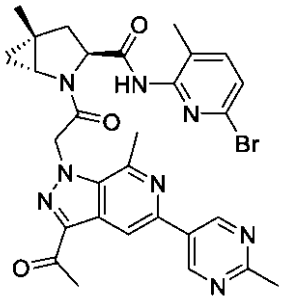


を提供し、式中、２つのＣ－Ｈ結合が、独立して、ヒドロキシル基、アルデヒド、またはカルボン酸置換基で置換される。

【０３０５】

本発明の別の態様では、以下の構造の化合物：

【化２４２】

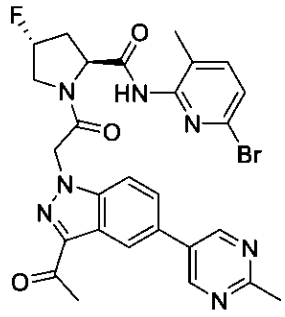


を提供し、式中、２つのＣ－Ｈ結合が、独立して、ヒドロキシル基、アルデヒド、またはカルボン酸置換基で置換される。

【０３０６】

本発明の別の態様では、以下の構造の化合物：

【化２４３】



を提供し、式中、２つのＣ－Ｈ結合が、独立して、ヒドロキシル基、アルデヒド、またはカルボン酸置換基で置換される。

【０３０７】

Ｒ^{３０１}の実施形態

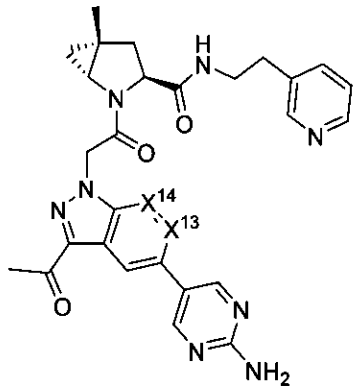
本発明の一態様では、式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、式ＸＸＩ、式ＸＸＩＩ、または式ＸＸＩＩＩの化合物を提供し、式中、１つのＮＨまたはＯ－Ｈ結合が、Ｒ^{３０１}基で置換され；Ｒ^{３０１}が、以下から選択される：

ｉ．脂肪酸残基。例として、３、４、または５個の脂肪族炭素を有する短鎖脂肪酸、６、７、８、９、１０、１１または１２個の炭素の脂肪族尾部を有する中鎖脂肪酸、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１または２２個の炭素の脂肪族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族炭素を有する超長鎖脂肪酸がある。脂肪族鎖は、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することができ、オレイン酸、リノール酸などのω６脂肪酸、α－リノレン酸などのω３脂肪酸、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、ｔ－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が、これらに限定されない。本発明のプロドラッグを提供するために使用することができ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。
ｉｉ．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、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、グルタミン酸、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、アミノ酸を、Ｄ配置で、またはＬ配置とＤ配置の混合物で使用することができる。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、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、ｔ－ロイシン、α－アミノヘプタン酸、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－γ－アミノ酪酸が挙げられる。
ｉｉｉ．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することができる、アミノ基とカルボン酸との間の長さが延長された非天然アミノ酸残基。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）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。
ｉｖ．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）　Ａｎａｌｏｇ　Ｓｅｍａｇｌｕｔｉｄｅ”，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することもできる。
【０３０８】

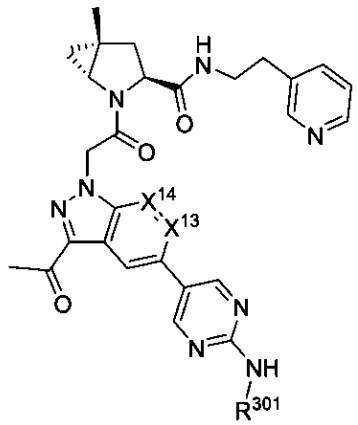
例えば、R^{301}置換基を有する

【化２４４】



を

【化２４５】

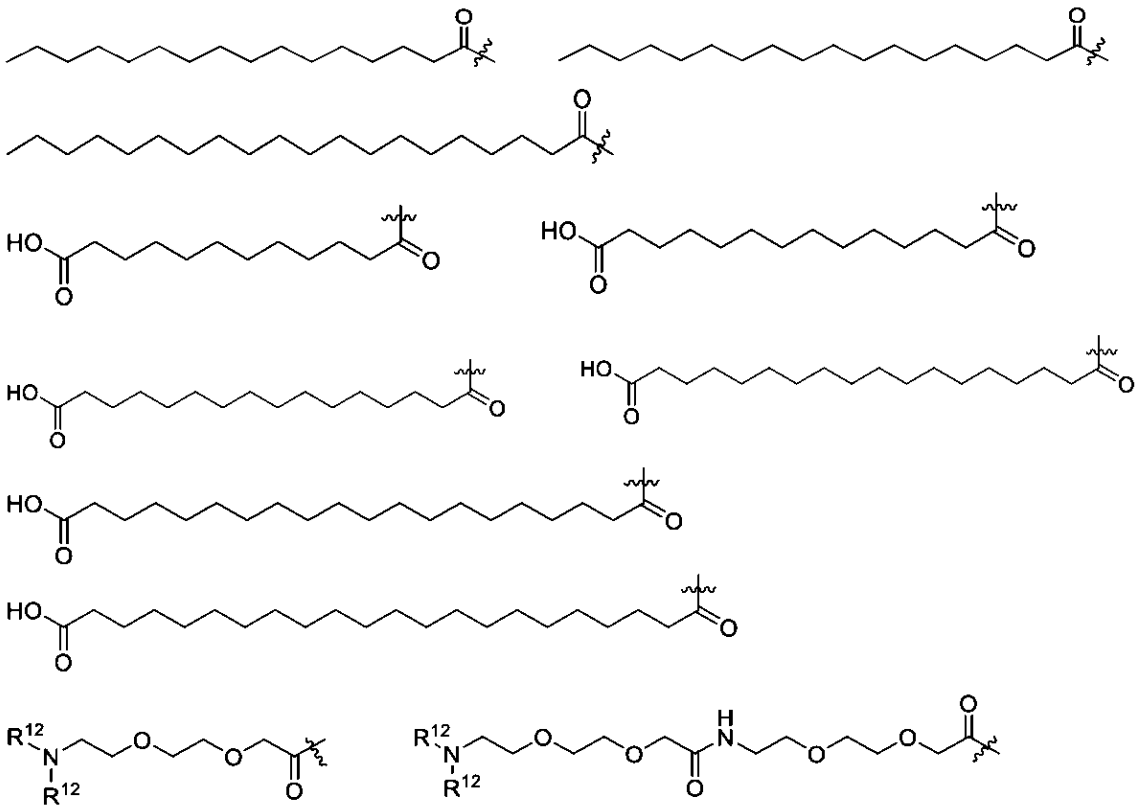


とすることができる。

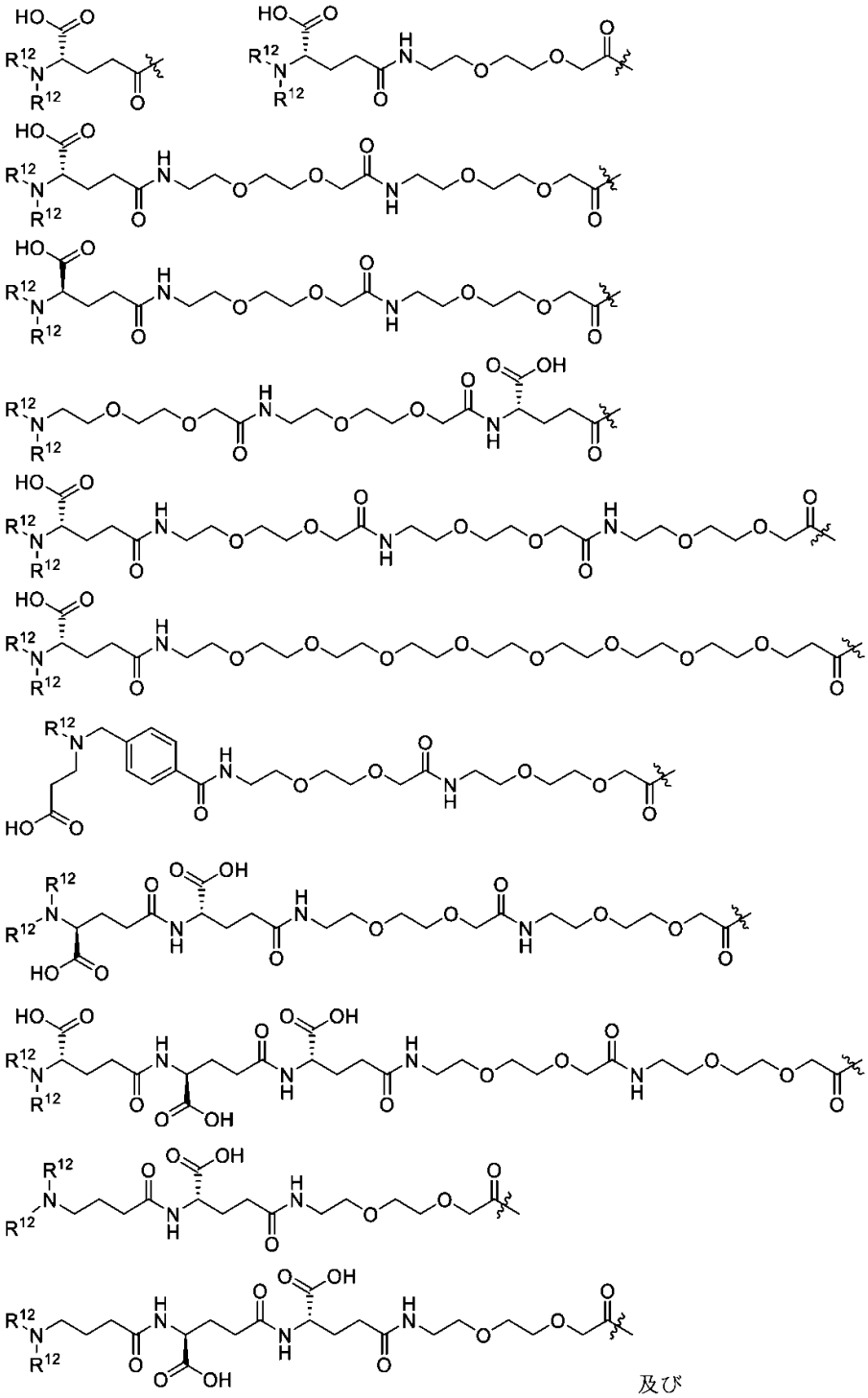
【０３０９】

一実施形態では、R^{301}は、以下から選択される：

【化２４６】

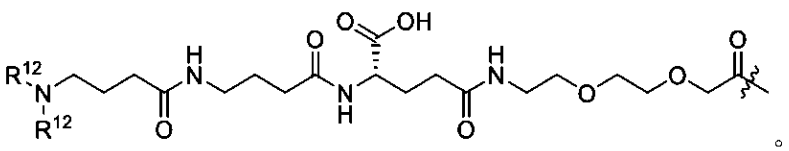


【化２４７】



及び

【化２４８】

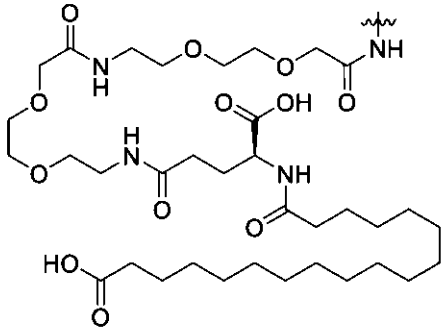
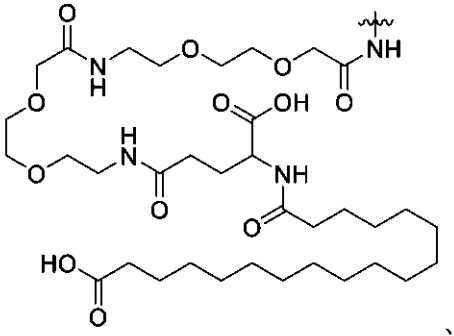
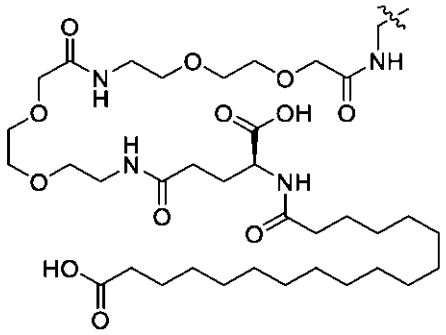
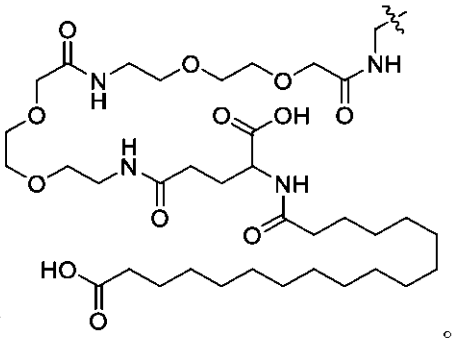


。

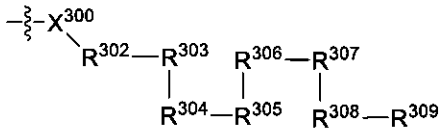
【０３１０】

一実施形態では、Ｒ３０１は、以下から選択される：

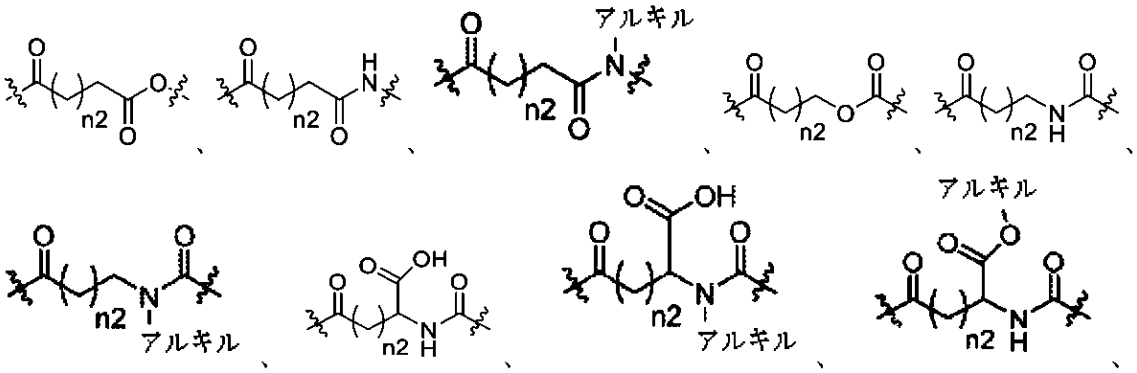
【化２４９】


、

、


、及び。

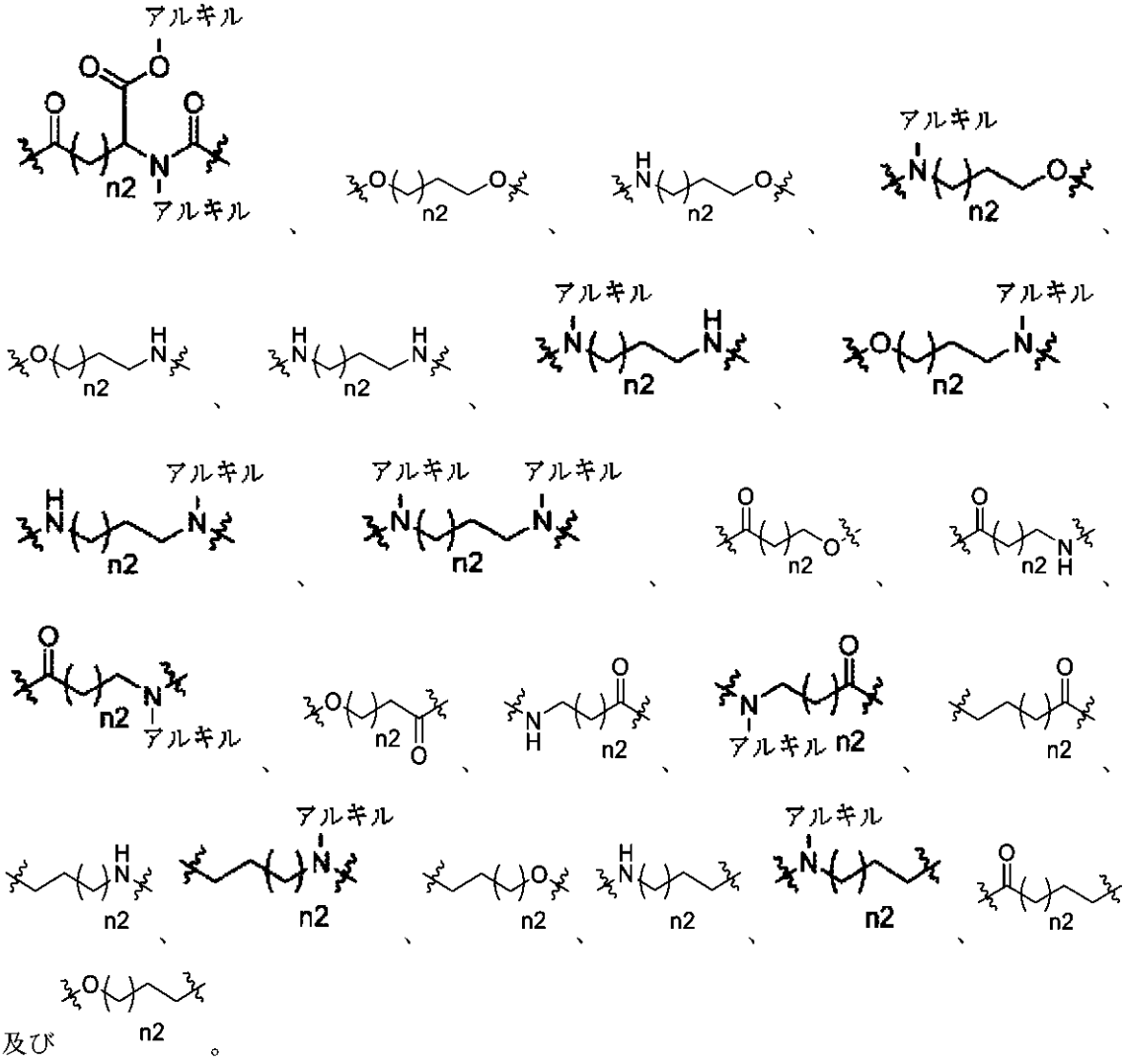
【０３１１】
一実施形態では、Ｒ３０１は、
【化２５０】



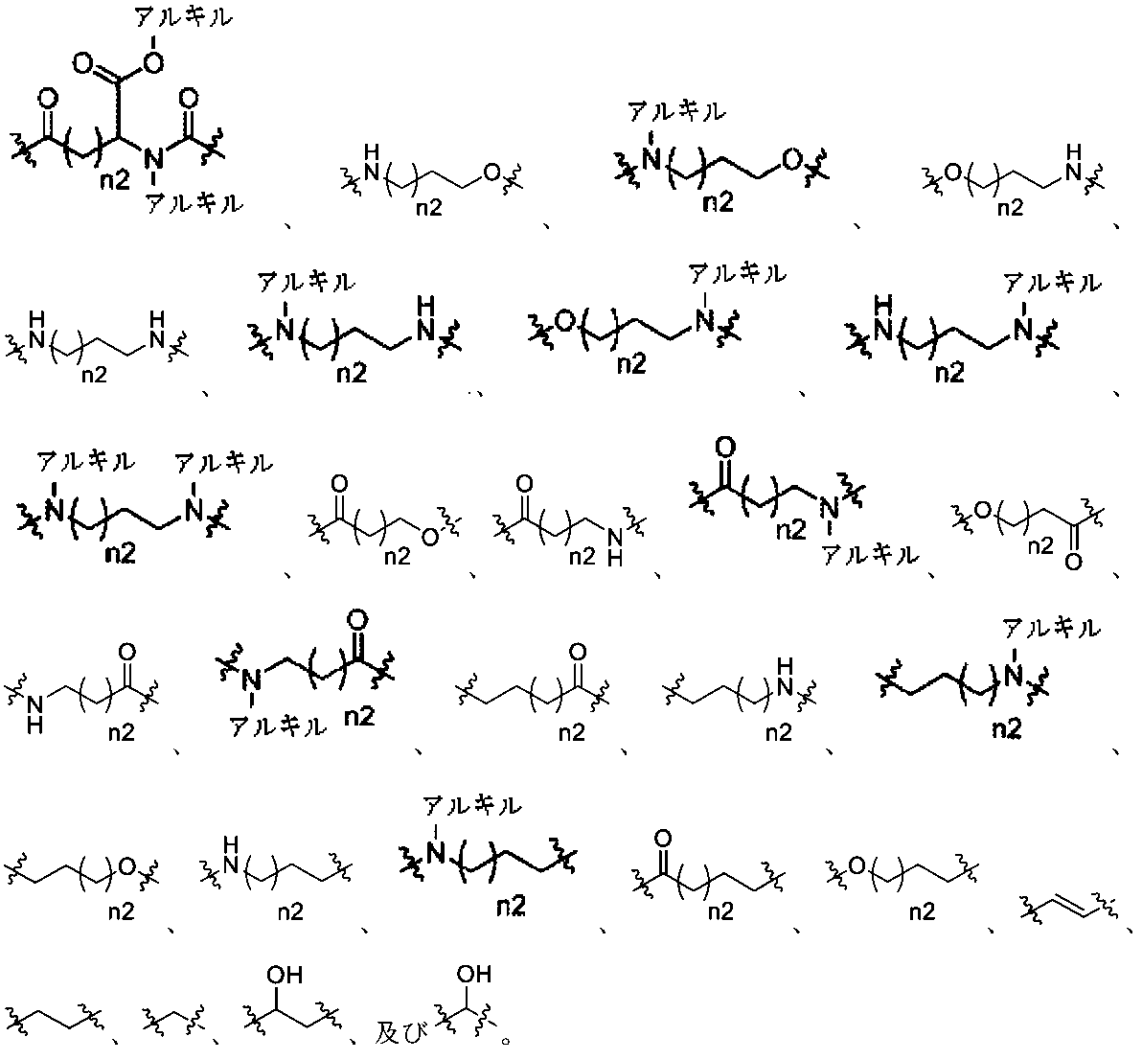
であり；
式中、Ｒ３０２、Ｒ３０３、Ｒ３０４、Ｒ３０５、Ｒ３０６、Ｒ３０７、及びＲ３０８は、独立して、以下から選択される：結合、ポリエチレングリコール、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、
【化２５１】



【化２５２】


アルキル
n2
アルキル
、
、
アルキル
、
アルキル
、
アルキル

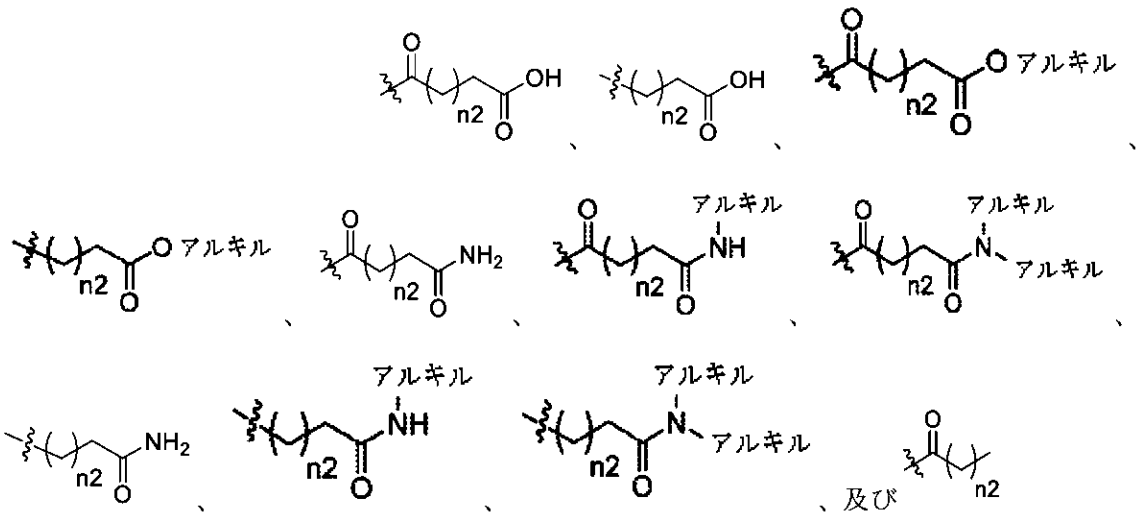
【化２５４】



【０３１３】

Ｒ３０９は：アルキル、水素、

【化２５５】



から選択され；

ｎ２が、それぞれ独立して、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}が、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。

【０３１４】
一実施形態では、Ｒ^{３０２}、Ｒ^{３０３}、Ｒ^{３０４}、Ｒ^{３０５}、Ｒ^{３０６}、Ｒ^{３０７}、及びＲ^{３０８}のうちの１つ、２つ、３つ、４つ、または５つのみを、結合させるために選択する。

【０３１５】
一実施形態では、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。

【０３１６】
一実施形態では、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、結合させるために選択する。

【０３１７】
一実施形態では、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、結合させるために選択する。

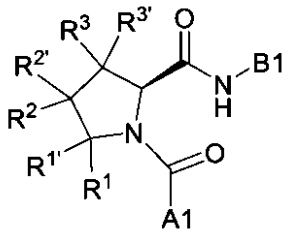
【０３１８】
一実施形態では、Ｒ^{３０２}、Ｒ^{３０３}、Ｒ^{３０４}、Ｒ^{３０５}、Ｒ^{３０６}、Ｒ^{３０７}、及びＲ^{３０８}のうちの３つのみを、結合させるために選択する。

【０３１９】
一実施形態では、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、結合させるために選択する。

【０３２０】
一実施形態では、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、結合させるために選択する。

【０３２１】
一実施形態では、化合物は、

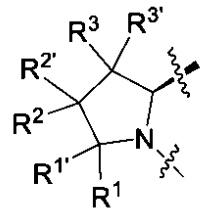
【化２５６】



から選択され、式中、１つの置換基が、Ｒ^{３０１}基で置換される。

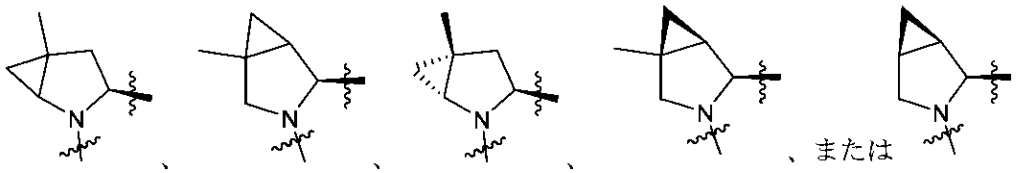
【０３２２】
セントラルコアの実施形態
一実施形態では、

【化２５７】



は、

【化２５８】



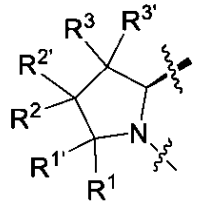
、または

である。

【０３２３】

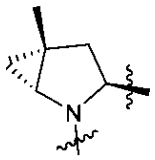
一実施形態では、

【化２５９】



は

【化２６０】

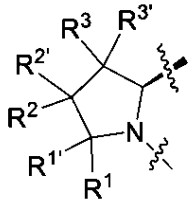


である。

【０３２４】

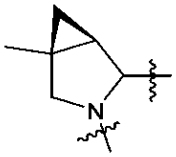
一実施形態では、

【化２６１】



は

【化２６２】

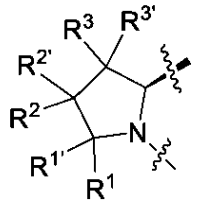


である。

【０３２５】

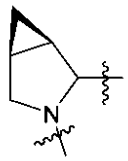
一実施形態では、

【化２６３】



は

【化２６４】

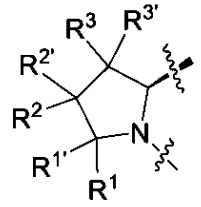


である。

【０３２６】

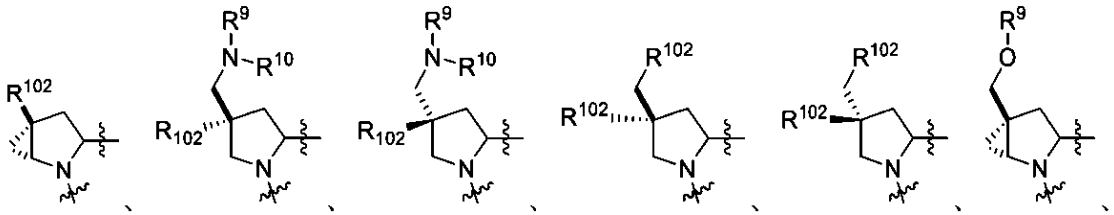
別の実施形態では、

【化２６５】

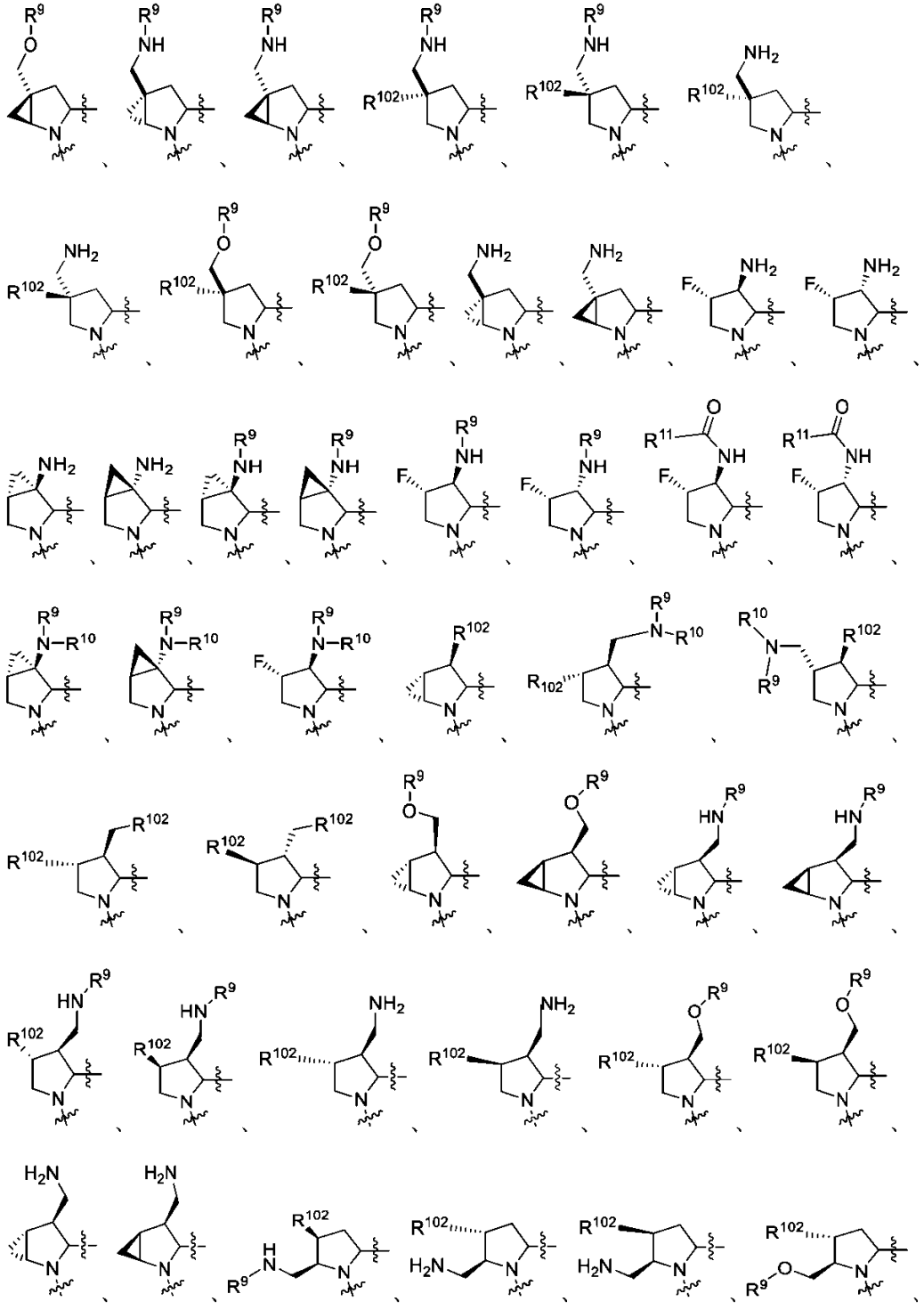


は、以下から選択され：

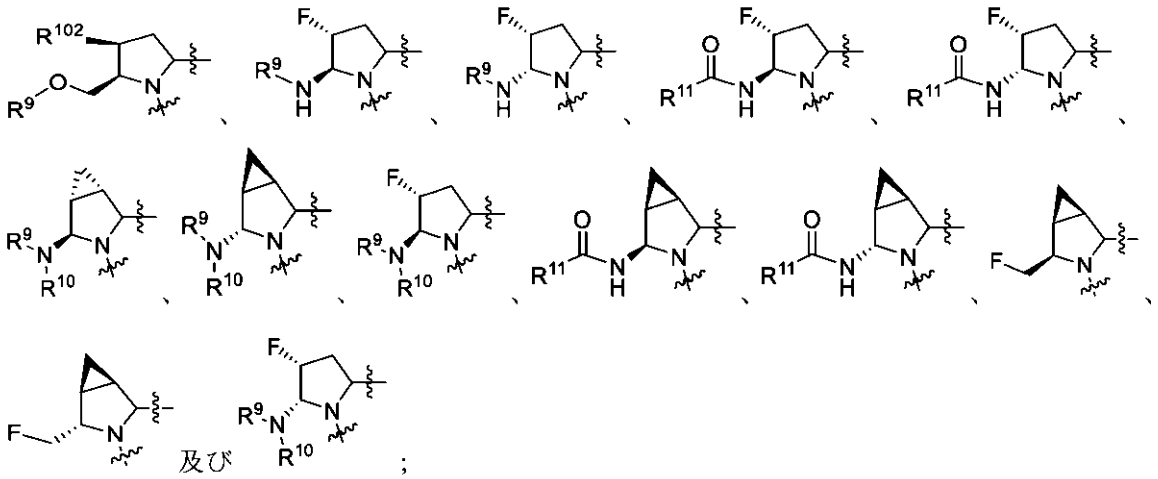
【化２６６】



【化２６７】



【化２６８】



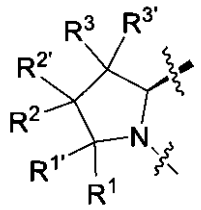
式中：

Ｒ１０２が、Ｃ１－Ｃ４アルキル、フッ素、塩素、または臭素である。

【０３２７】

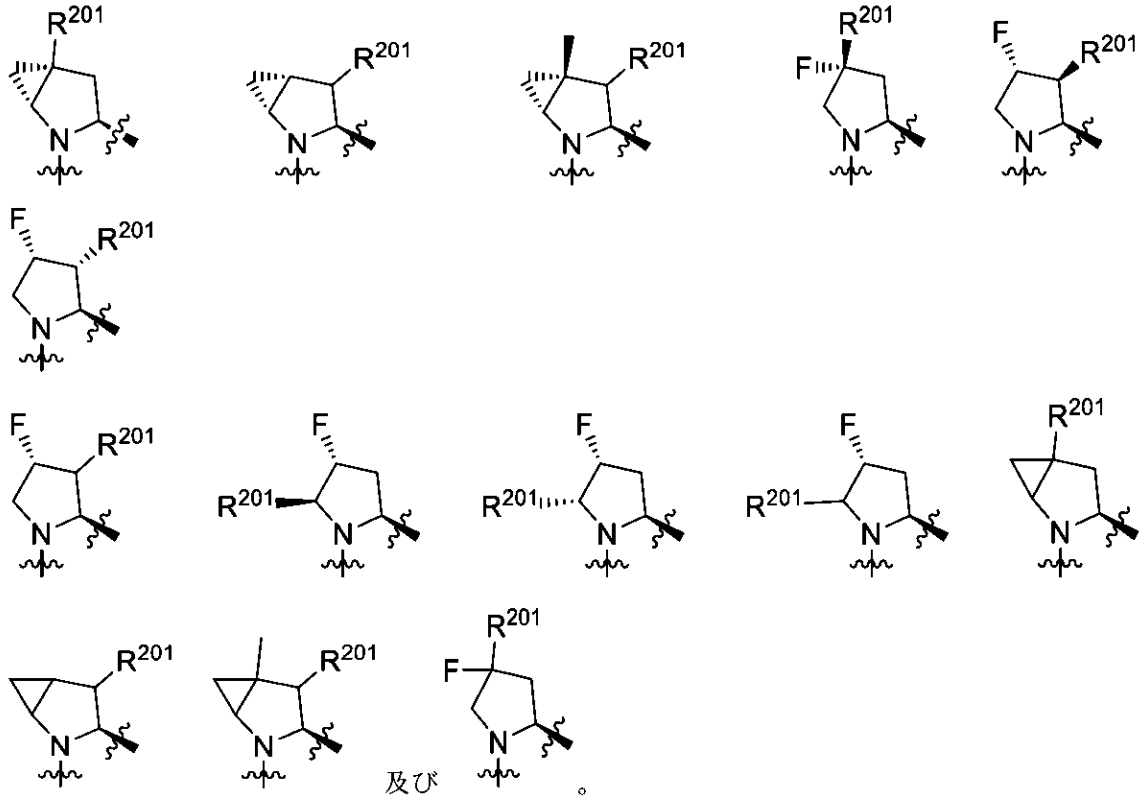
一実施形態では、

【化２６９】



は、以下から選択される：

【化２７０】

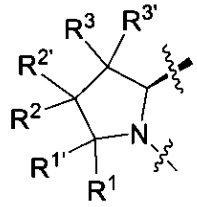


及び 。

【０３２８】

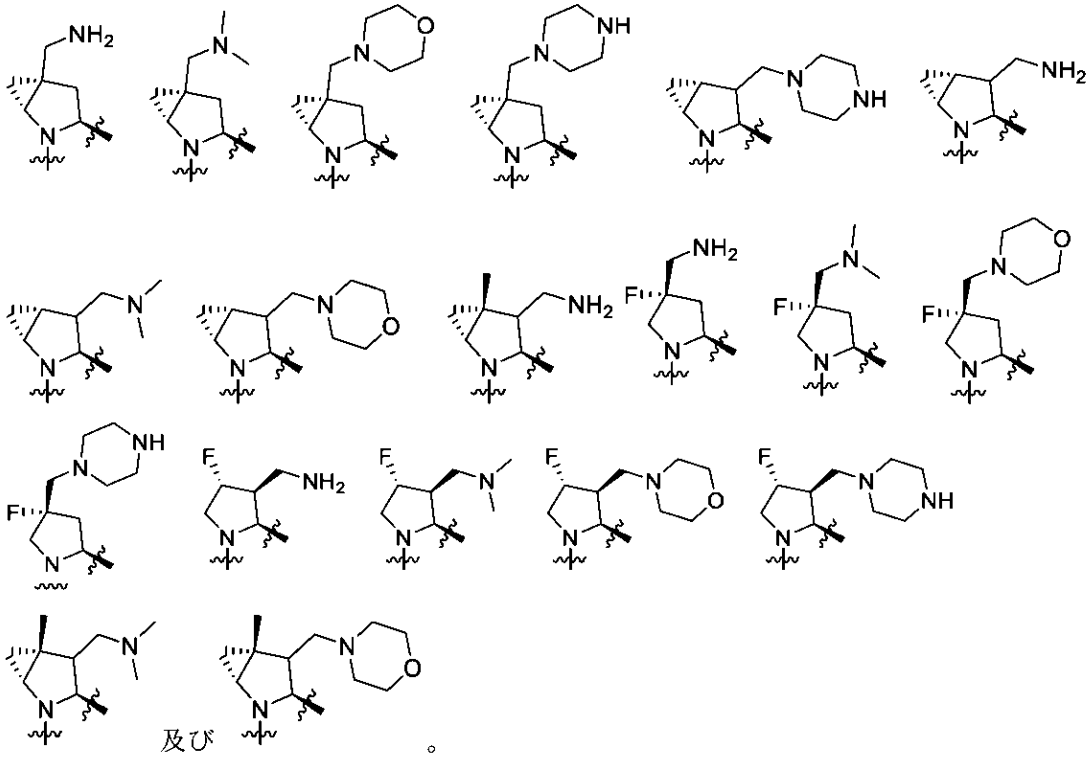
一実施形態では、

【化２７１】



は、以下から選択される：

【化２７２】

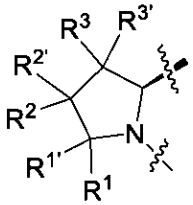


及び 。

【０３２９】

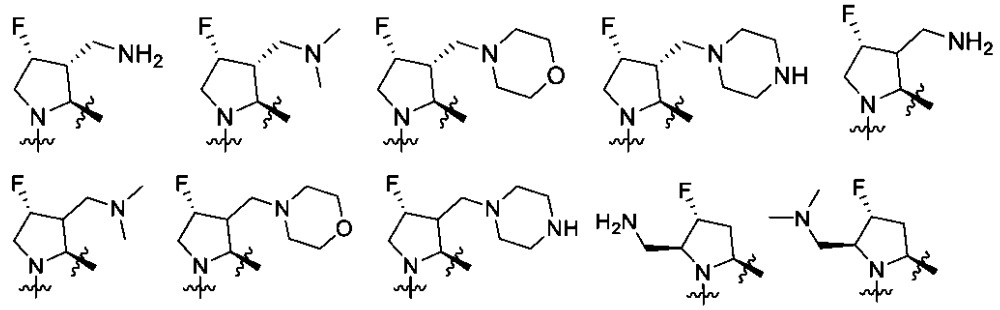
一実施形態では、

【化２７３】

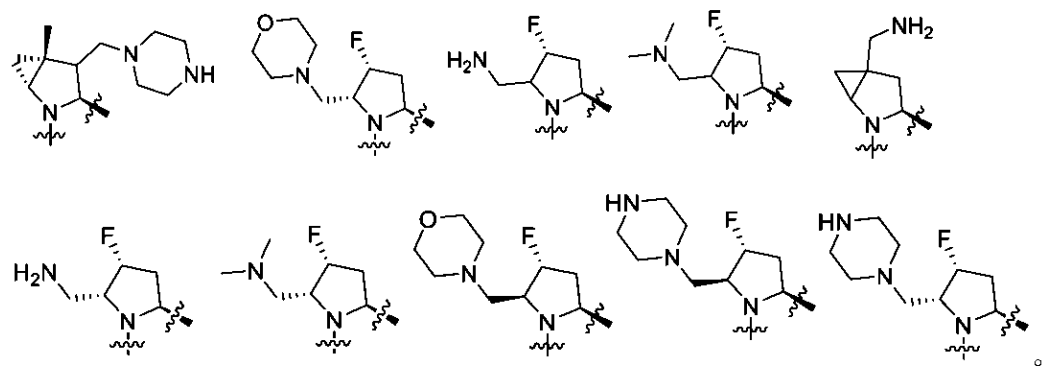


は、以下から選択される：

【化２７４】



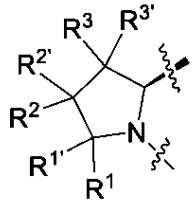
【化２７５】



【０３３０】

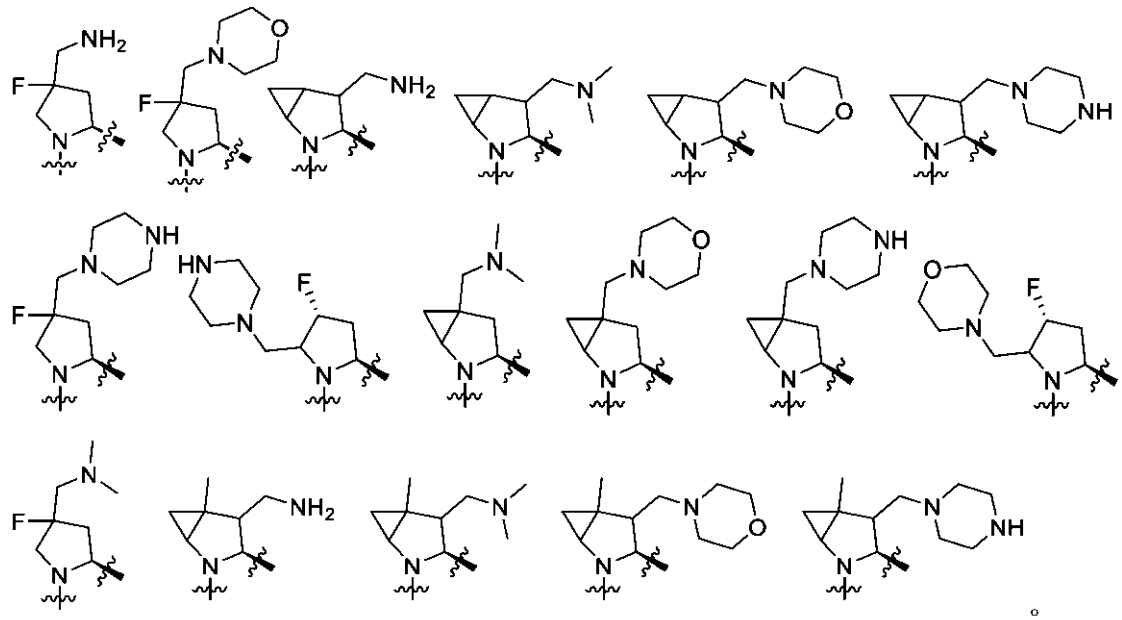
一実施形態では、

【化２７６】



は、以下から選択される：

【化２７７】



【０３３１】

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。

【０３３２】

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。

【０３３３】

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。

【０３３４】

特定の実施形態では、R^2は水素である。

【０３３５】

特定の実施形態では、$R^{2'}$は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、及びC_1－C_6アルキルから選択される。

【０３３６】

特定の実施形態では、$R^{2'}$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。

【０３３７】

特定の実施形態では、$R^{2'}$は、C_1－C_6アルキルから選択される。

【０３３８】

特定の実施形態では、$R^{2'}$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。

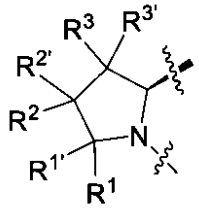
【０３３９】

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。

【０３４０】

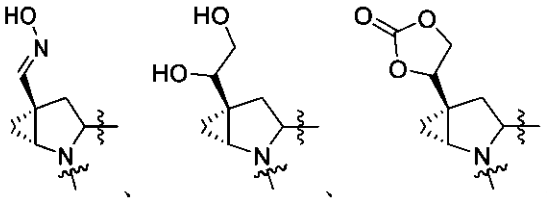
代替の実施形態では、

【化２７８】

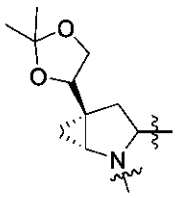


は、

【化２７９】



、及び



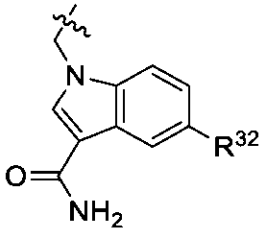
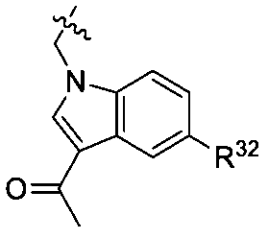
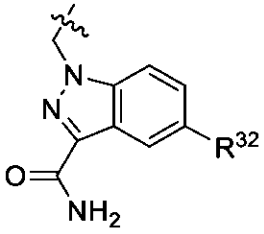
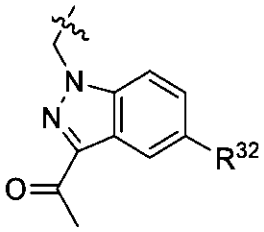
から選択される。

【０３４１】

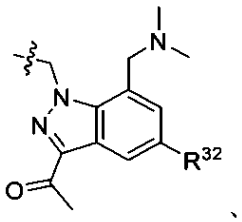
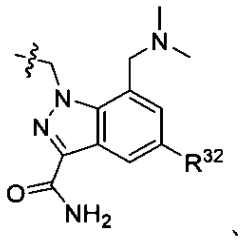
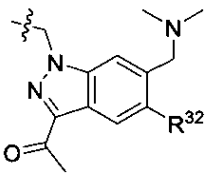
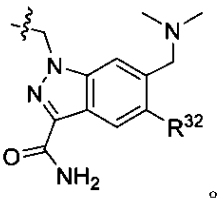
Ａの実施形態

Ａ１の非限定的な例として、以下が挙げられる：

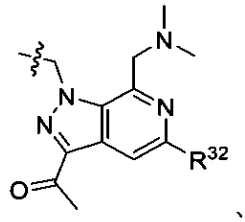
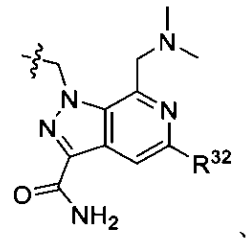
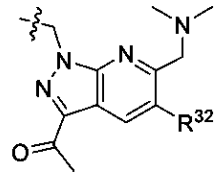
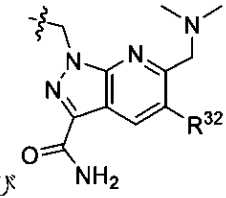
【化２８０】


、

、

及び

。

【０３４２】
Ａ１のさらなる非限定的な例として、以下が挙げられる：
【化２８１】

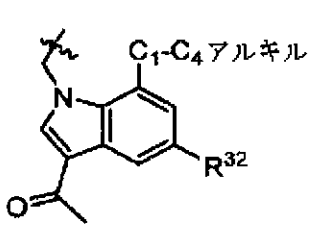

、

、

、及び

。

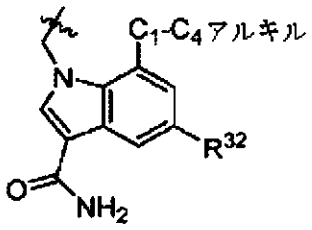
【０３４３】
Ａ１のさらなる非限定的な例として、以下が挙げられる：
【化２８２】

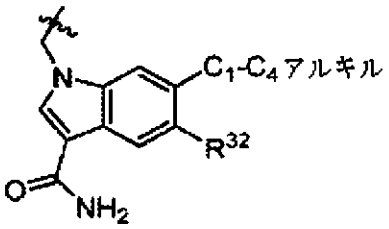

、

、

、及び

。

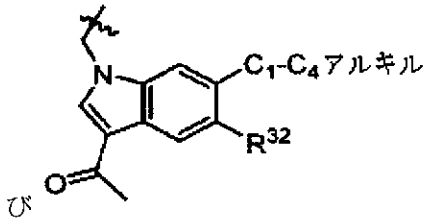
【０３４４】
一実施形態では、Ａ１は、以下から選択される：

【化２８３】



、


、


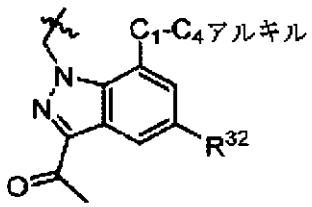
、及び


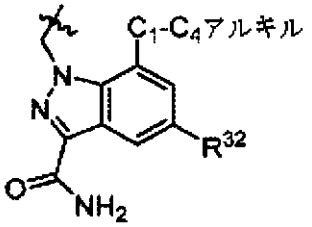
。

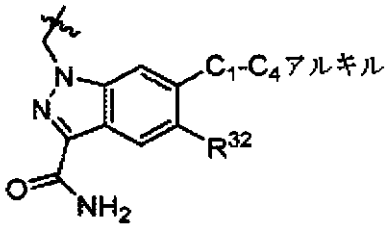
【０３４５】

一実施形態では、Ａ１は、以下から選択される：

【化２８４】

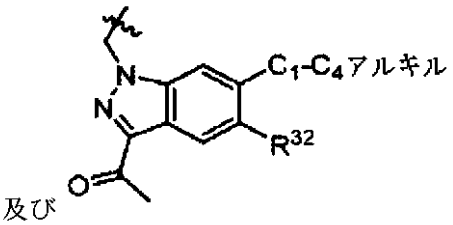


、


、


、

【化２８５】

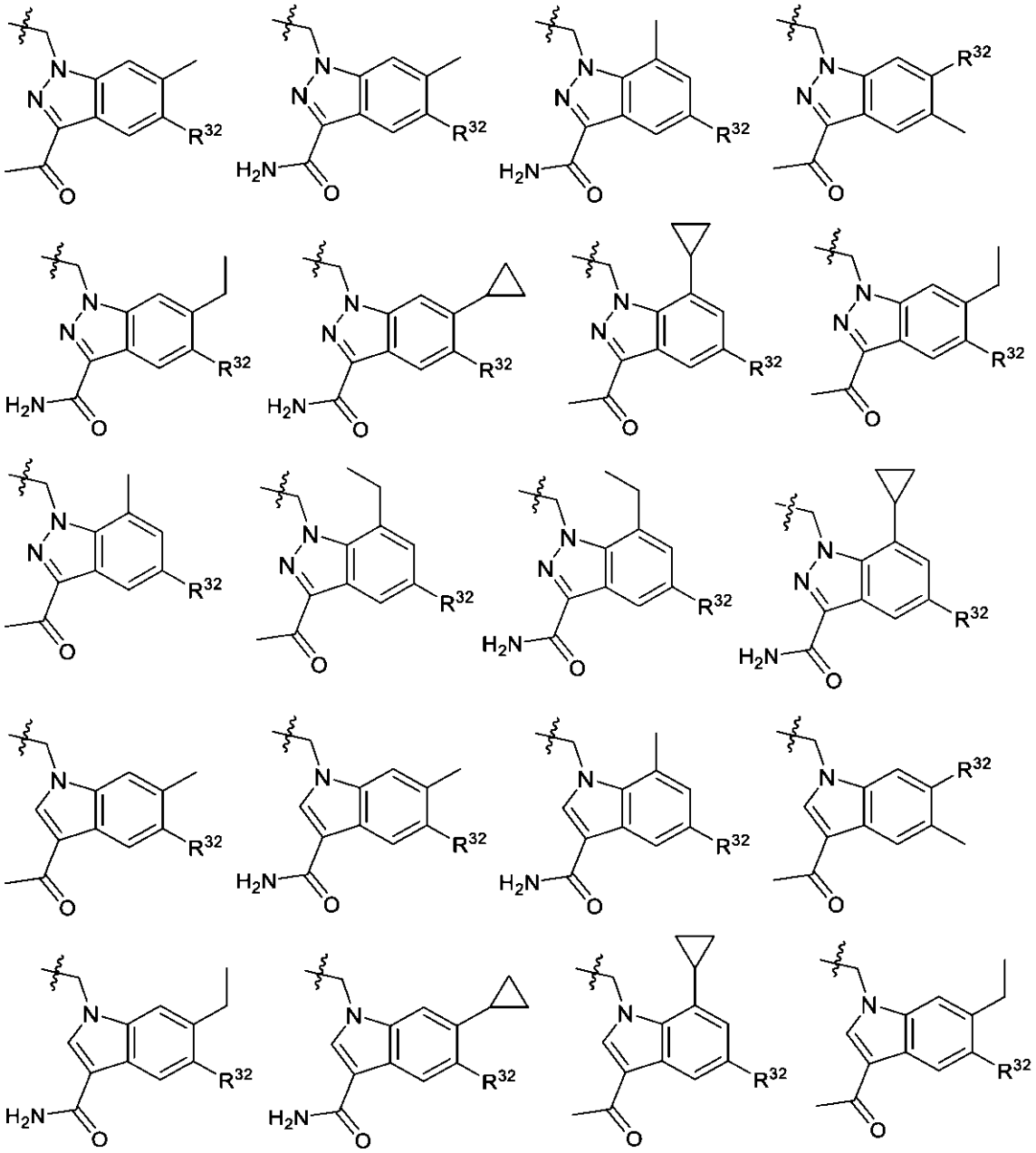


及び
。

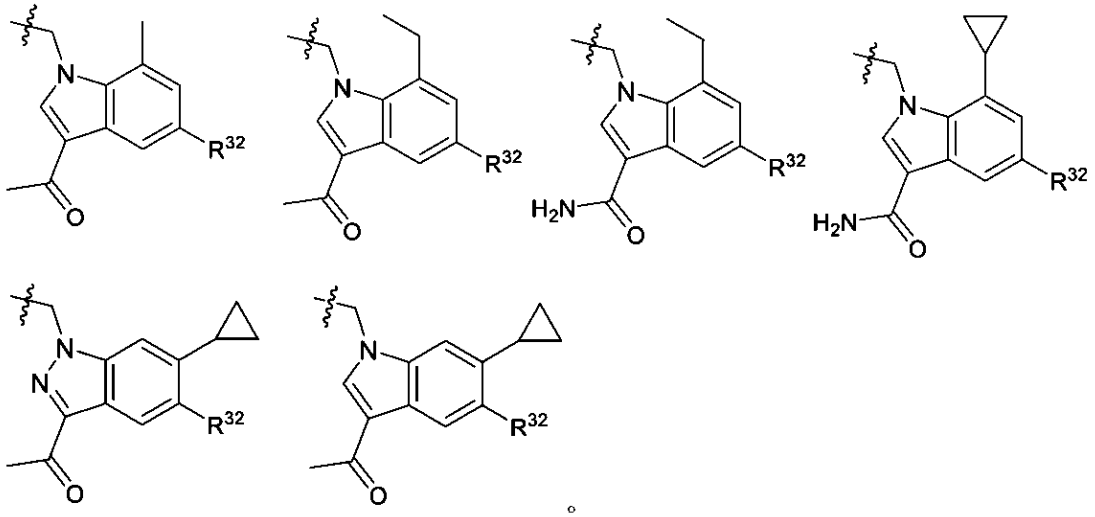
【０３４６】

別の実施形態では、Ａ１は、以下から選択される：

【化２８６】



【化２８７】

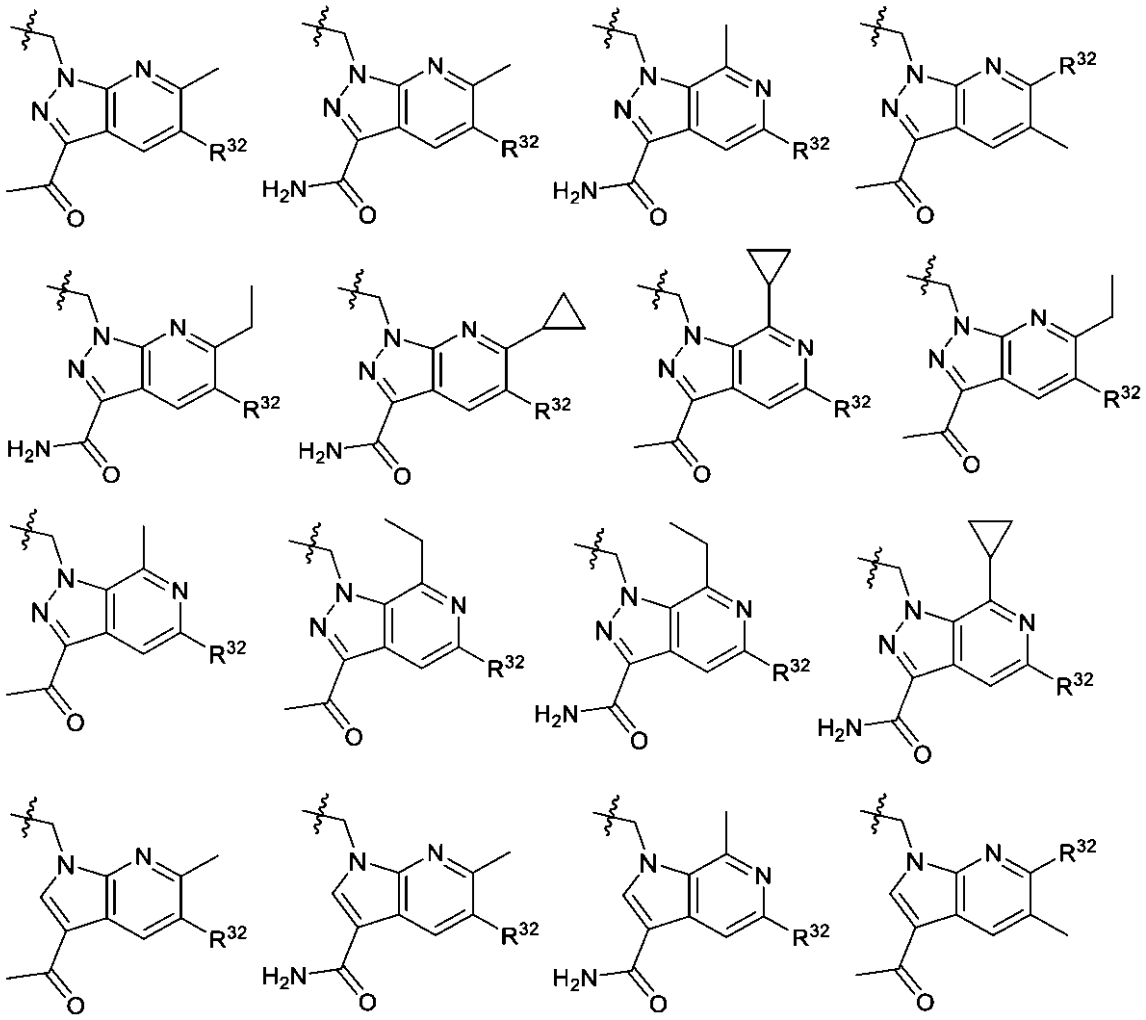


。

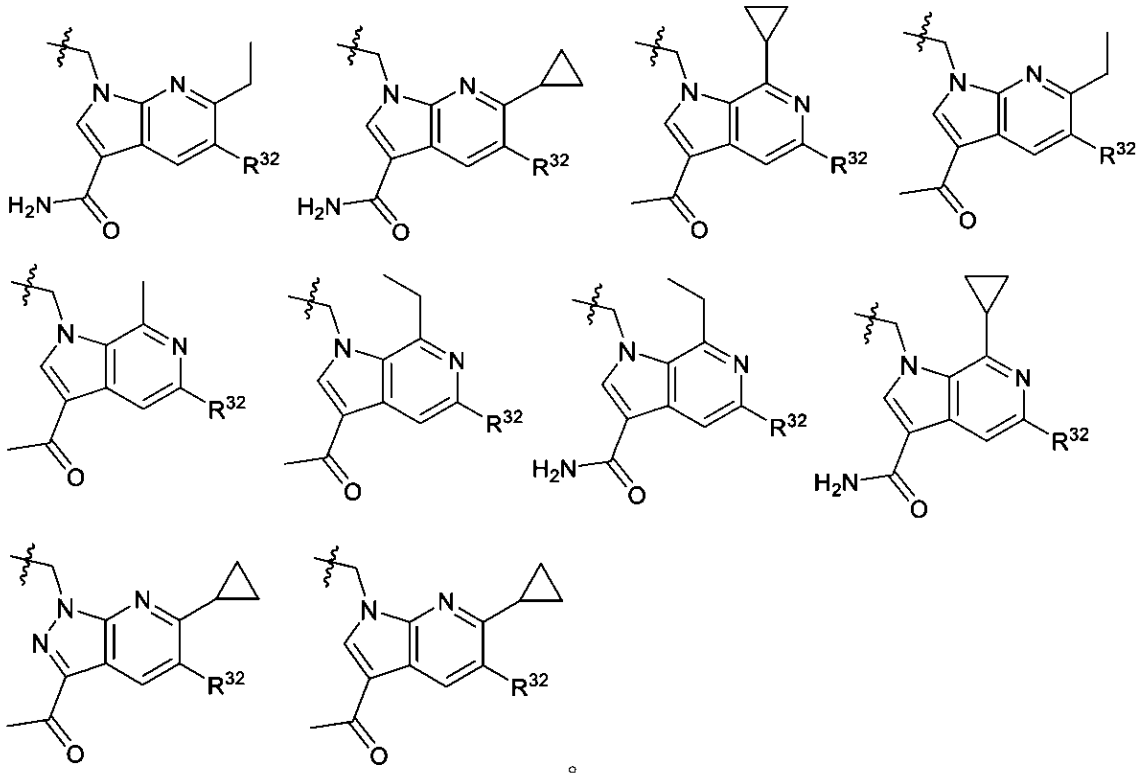
【０３４７】

別の実施形態では、Ａ１は、以下から選択される：

【化２８８】



【化２８９】



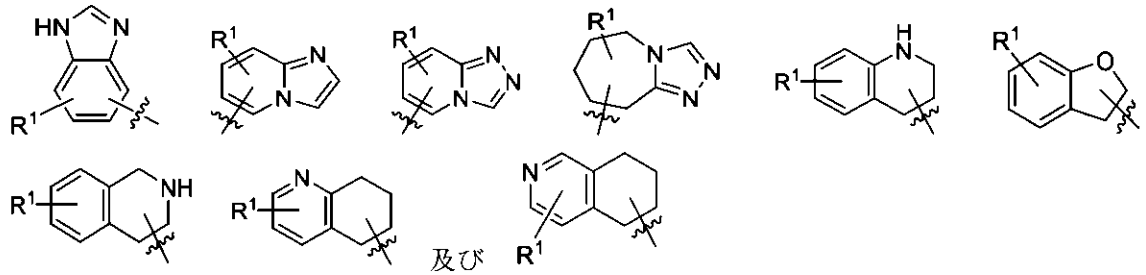
。

【０３４８】

Ｂの実施形態

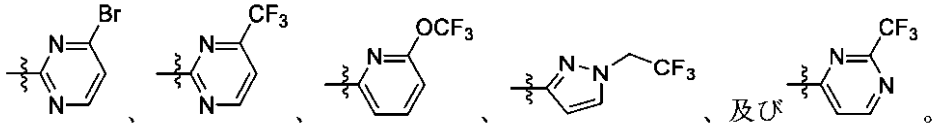
一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化２９０】



別の実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化２９１】

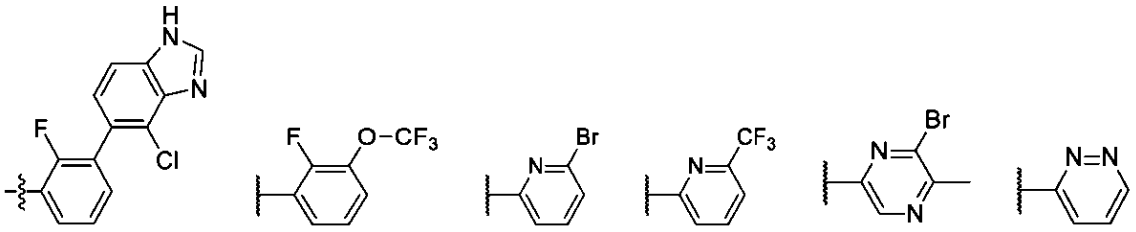


。

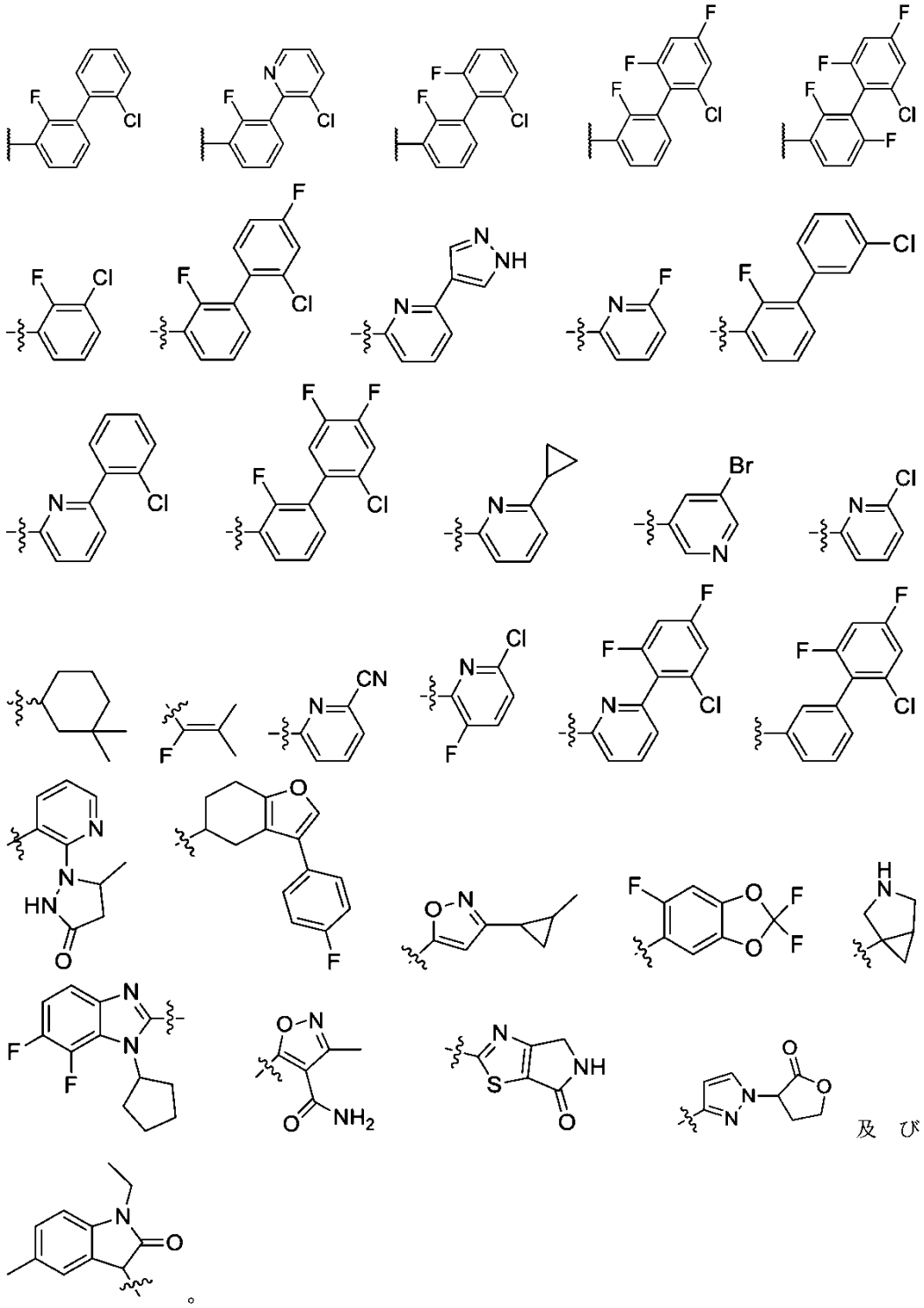
【０３４９】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化２９２】



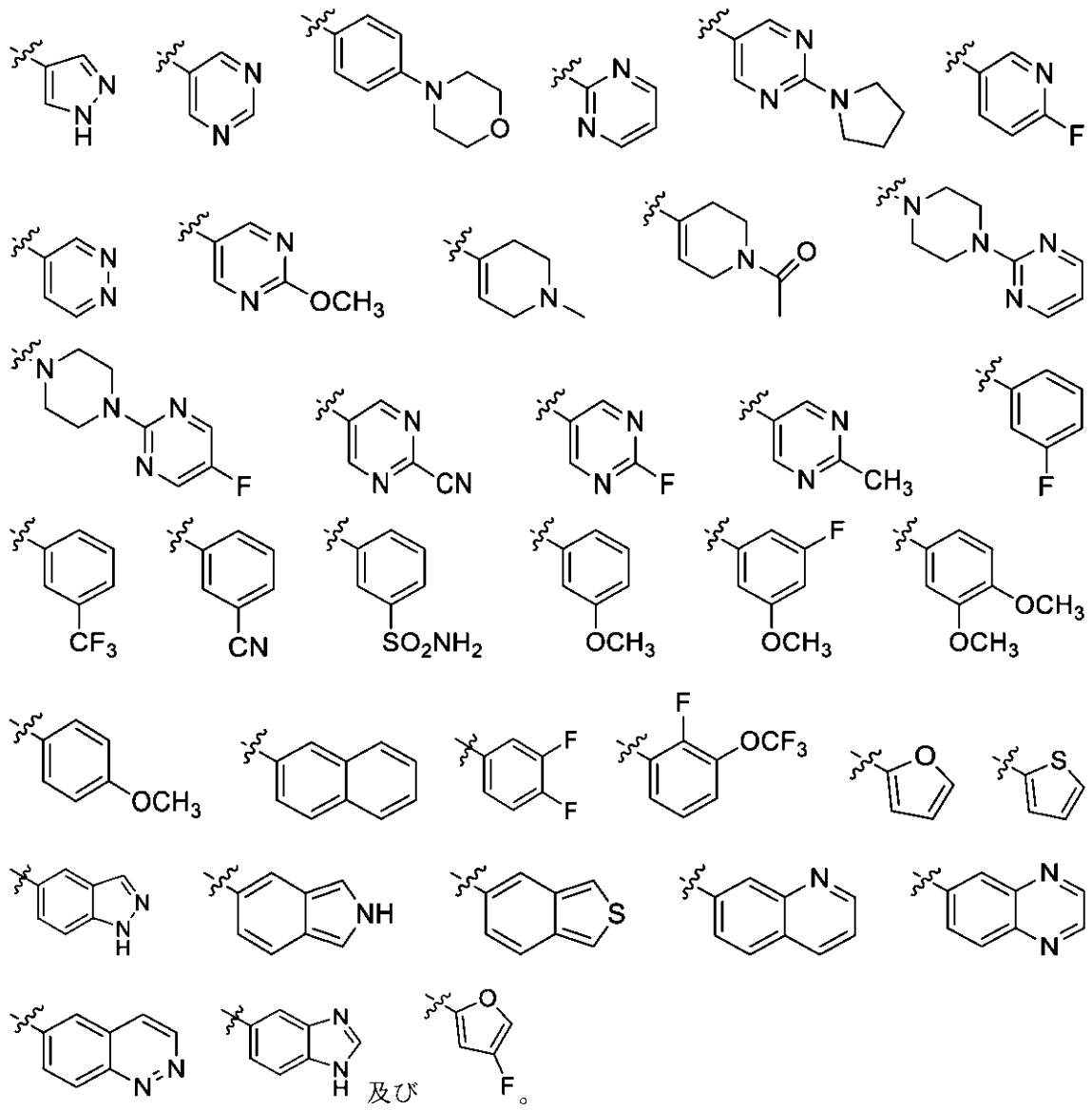
【化２９３】



及び

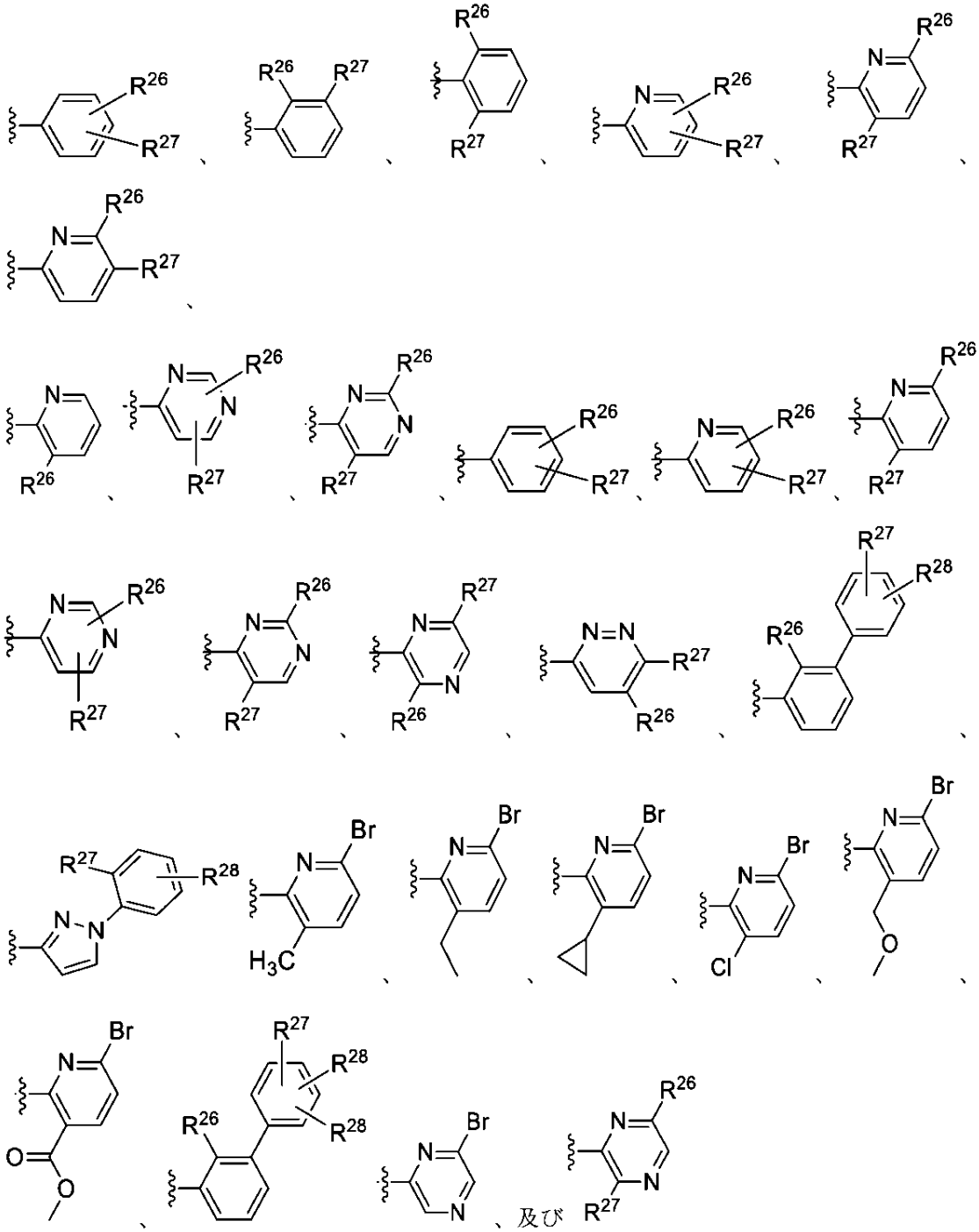
。

【０３５０】
一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：
【化２９４】



【０３５１】
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}、及びR^{28}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^{11}、及びC_1－C_6ハロアルコキシから選択される。
【０３５２】
一実施形態では、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、及びC_1－C_3ハロアルキルから選択される。
【０３５３】
Ｂ１部分の例として、

【化２９５】

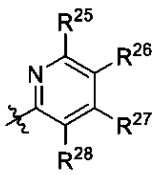


が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３５４】

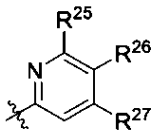
一実施形態では、Ｂ１は

【化２９６】

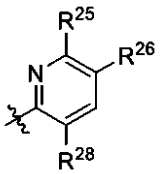


である。

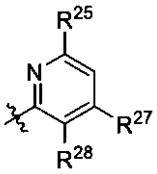
【０３５５】
一実施形態では、Ｂ１は
【化２９７】



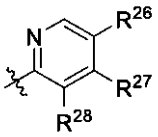
である。
【０３５６】
一実施形態では、Ｂ１は
【化２９８】



である。
【０３５７】
一実施形態では、Ｂ１は
【化２９９】

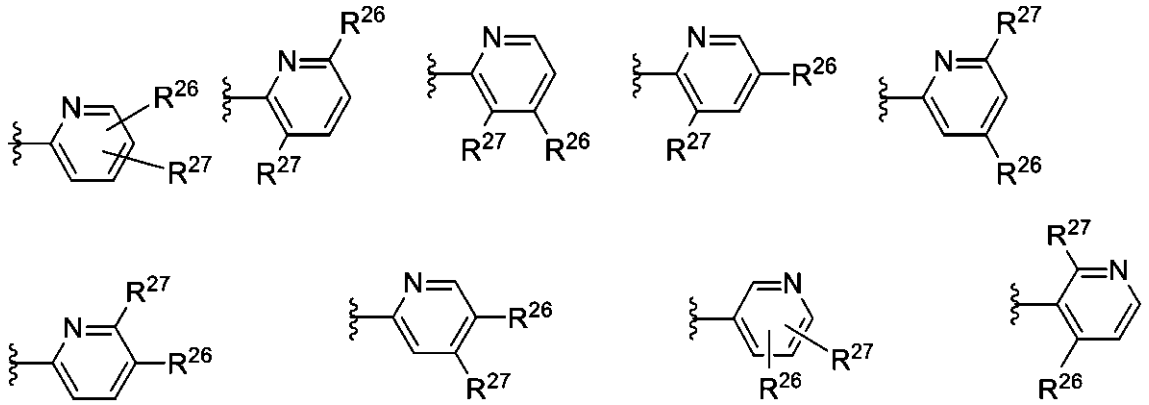


である。
【０３５８】
一実施形態では、Ｂ１は
【化３００】

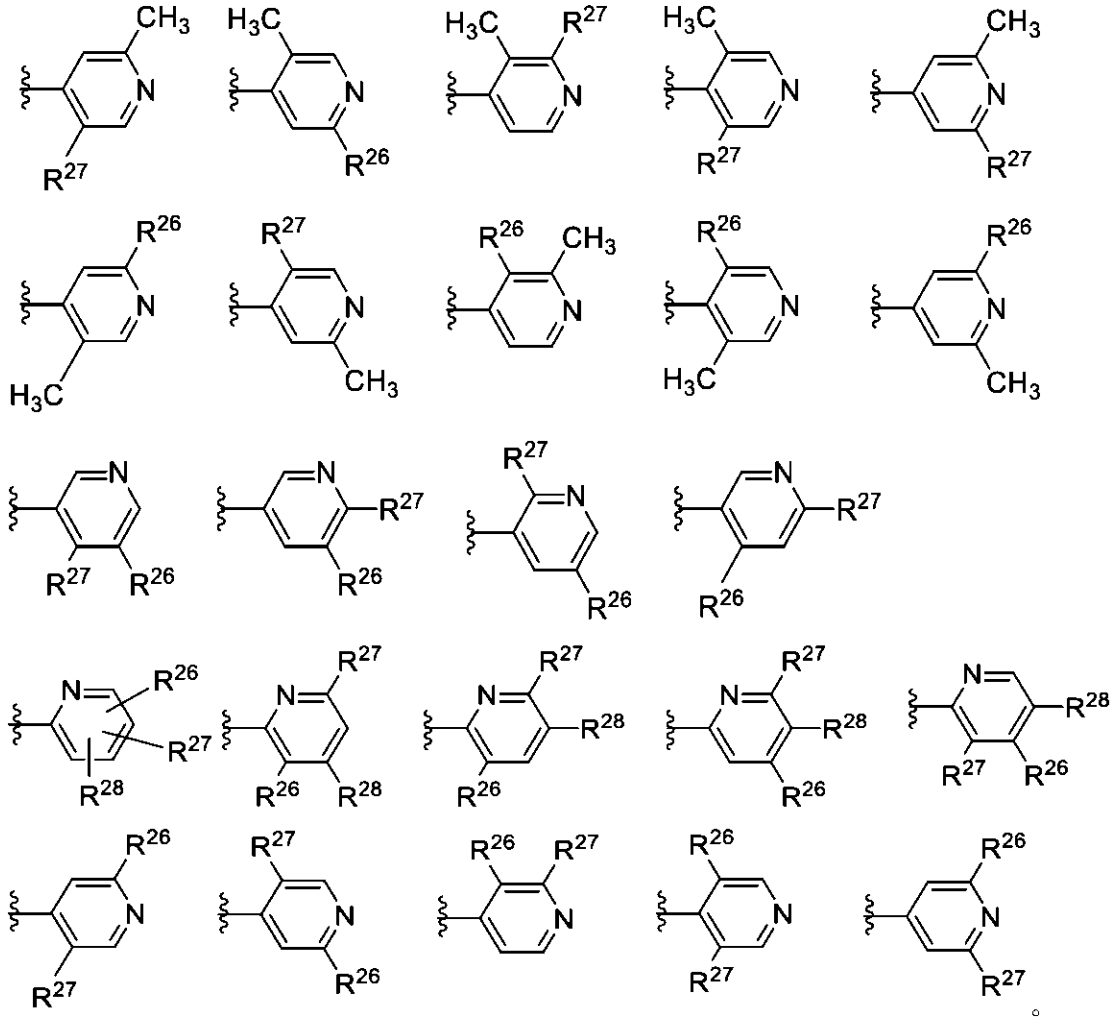


である。
【０３５９】
一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３０１】



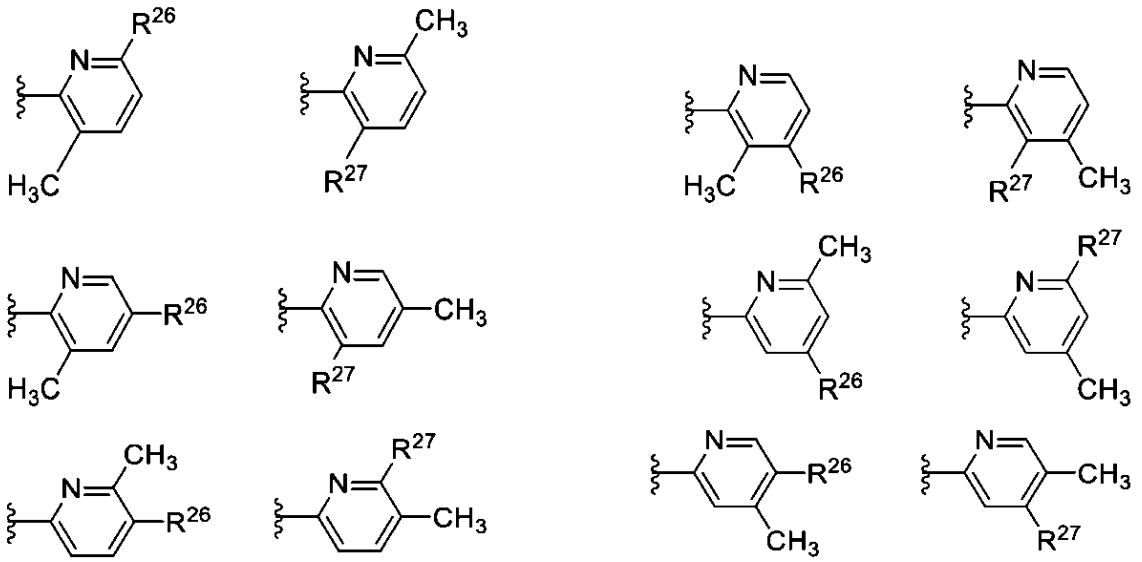
【化３０２】



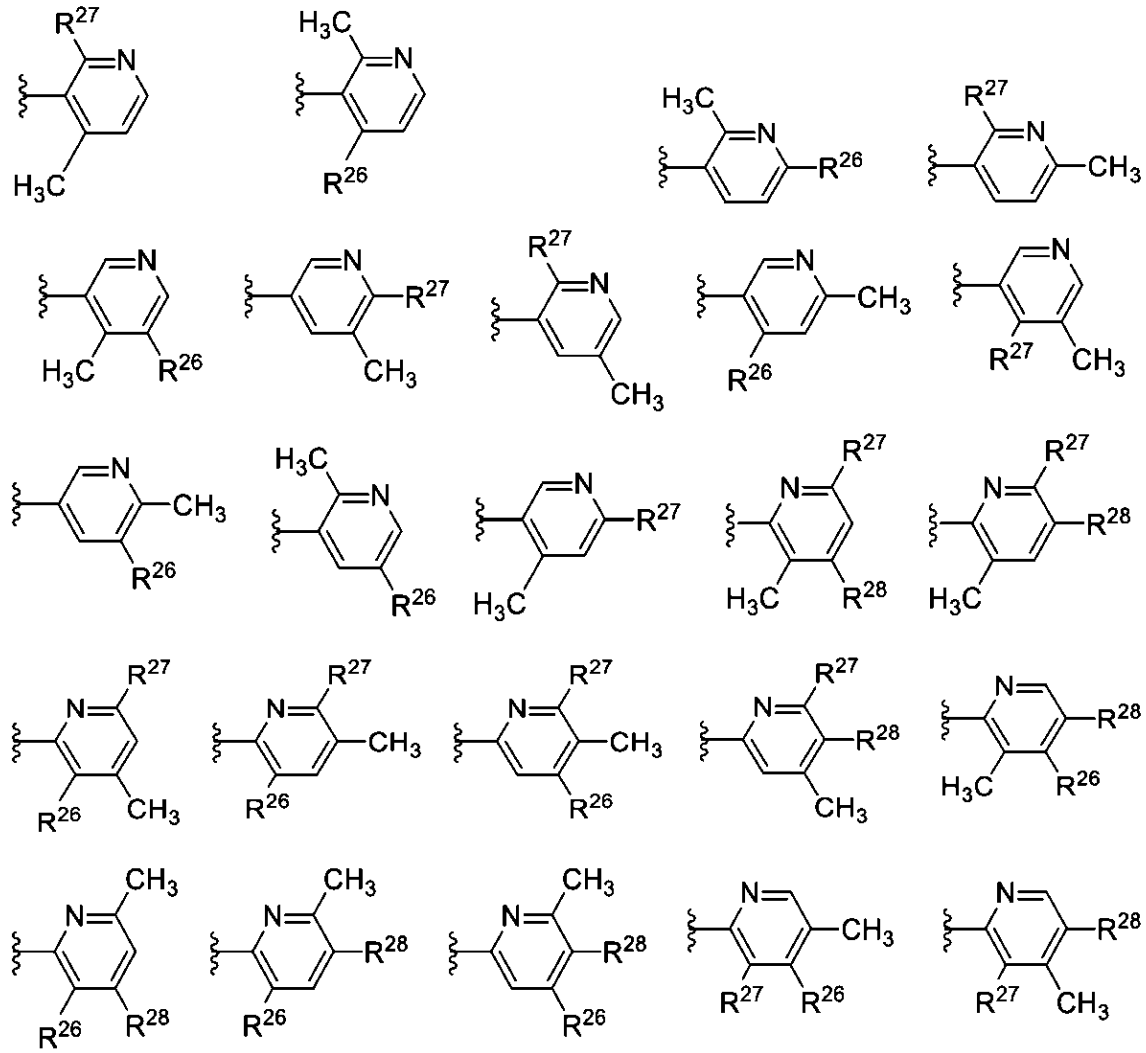
【０３６０】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３０３】



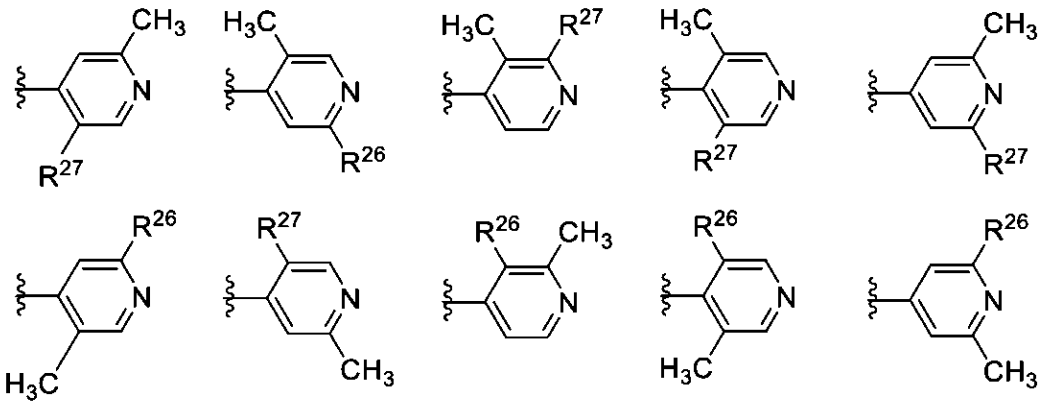
【化３０４】



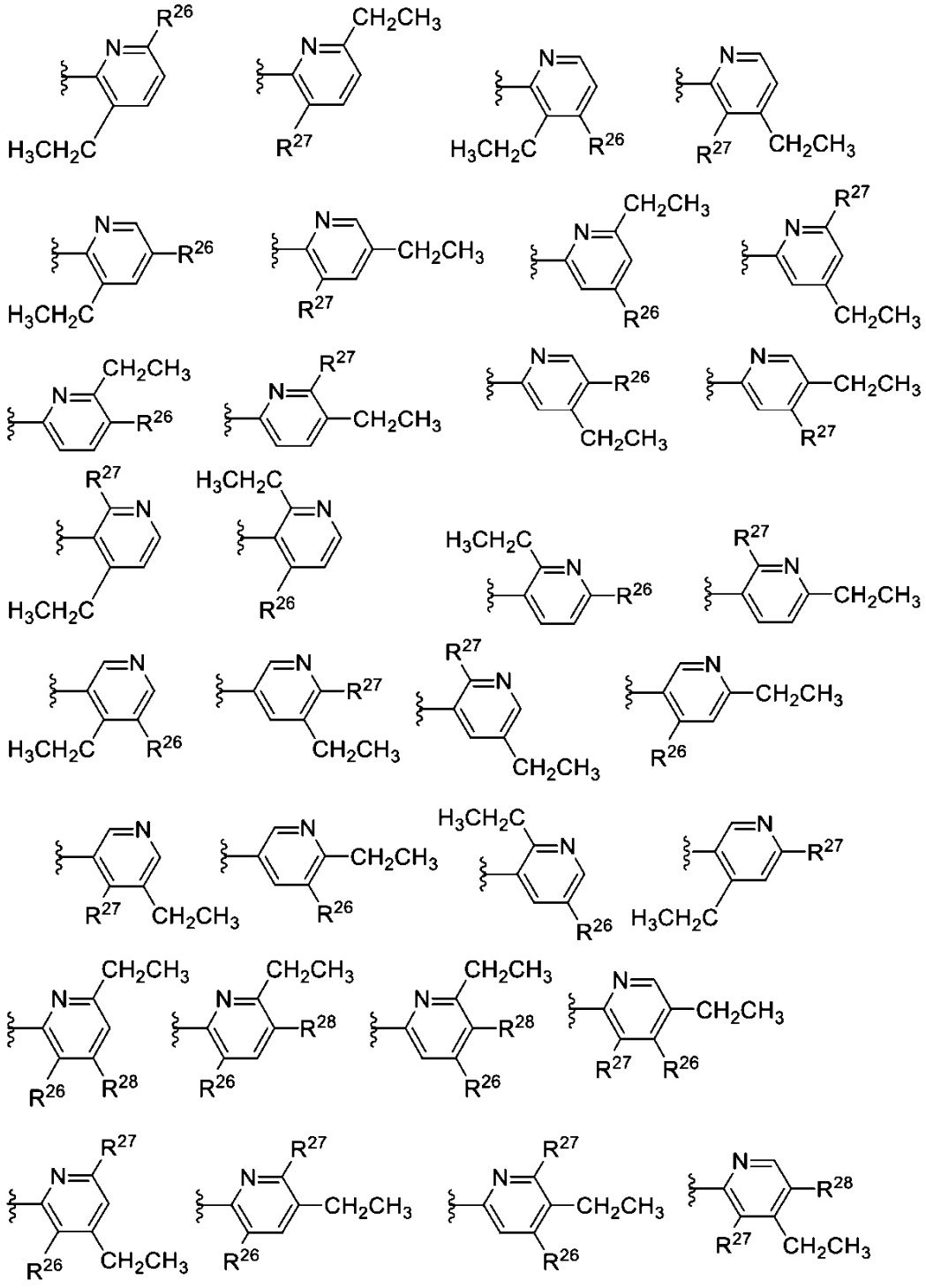
【０３６１】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

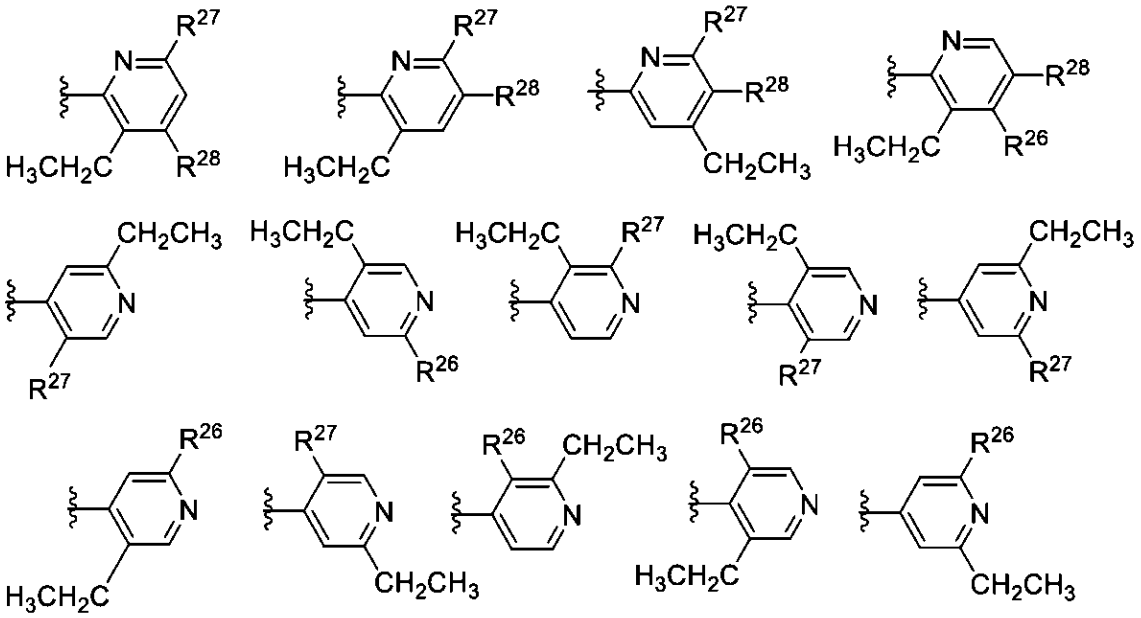
【化３０５】



【化３０６】



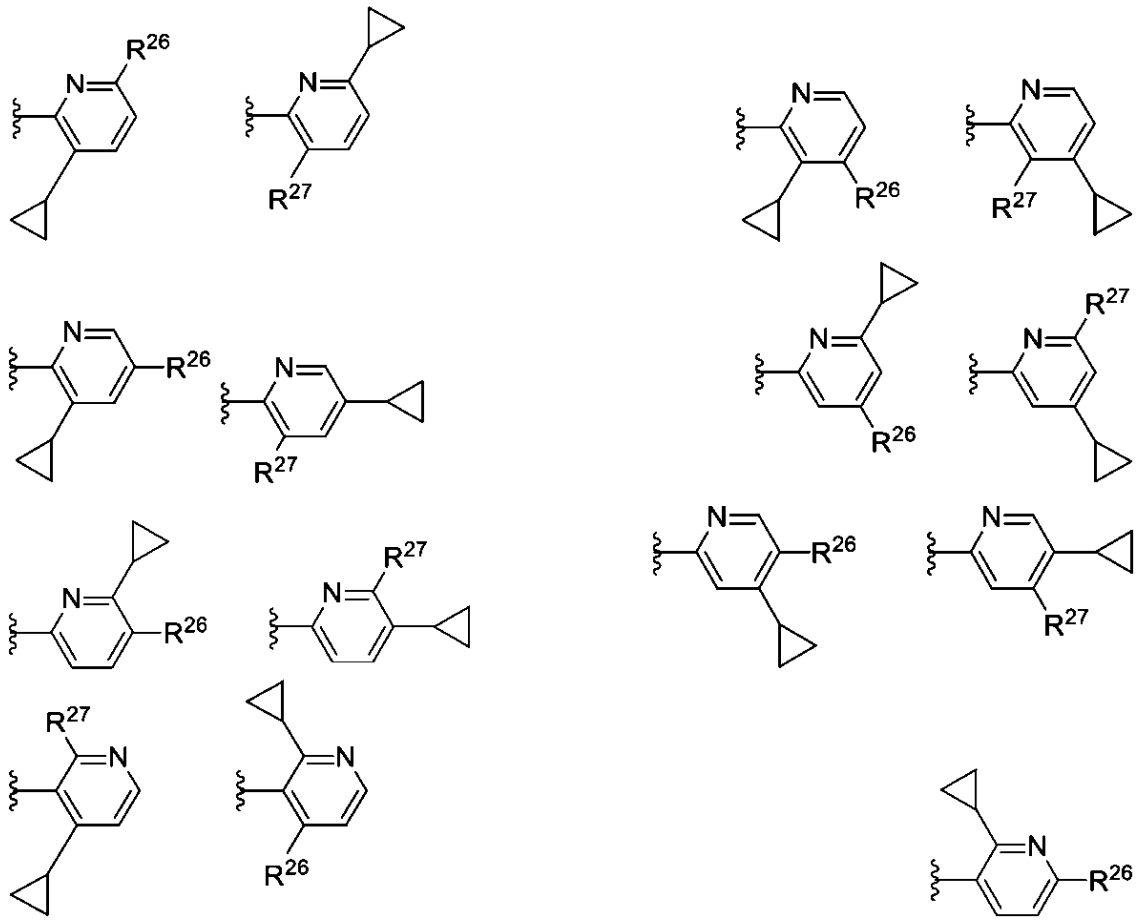
【化３０７】



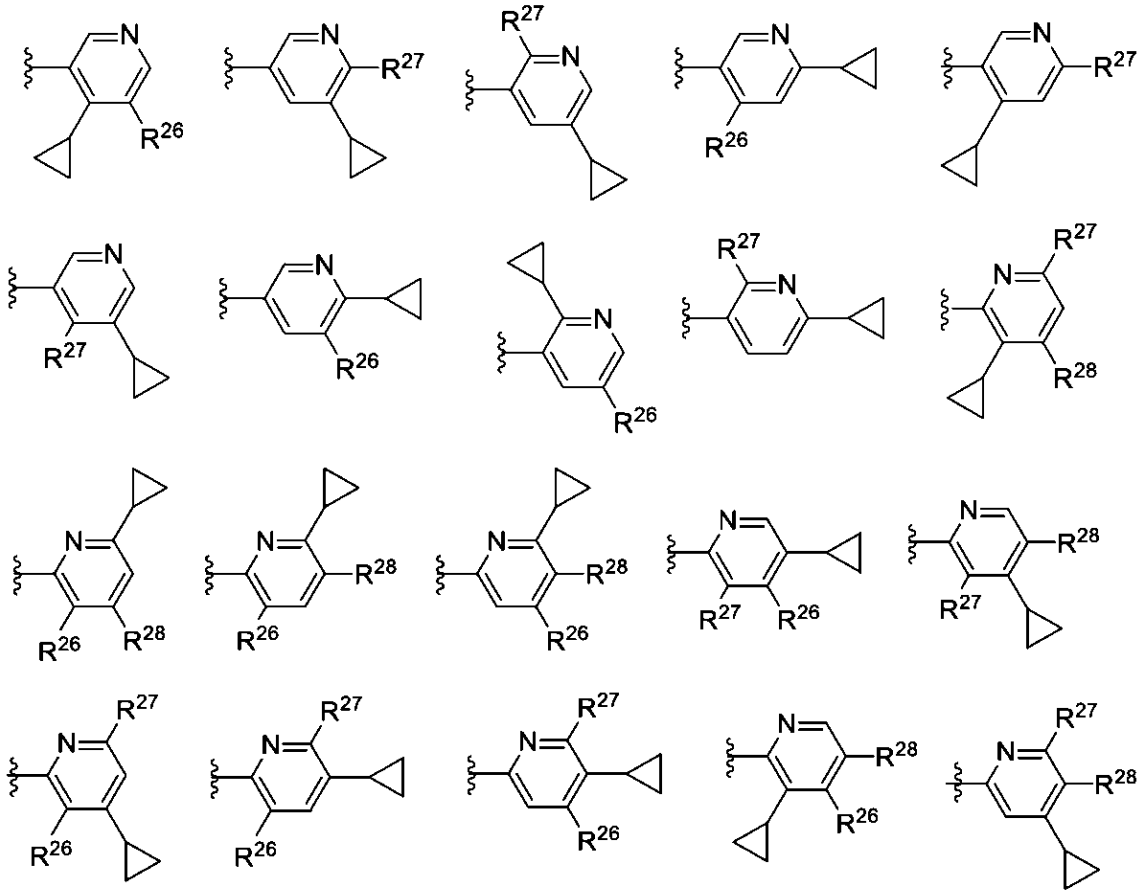
【０３６２】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３０８】



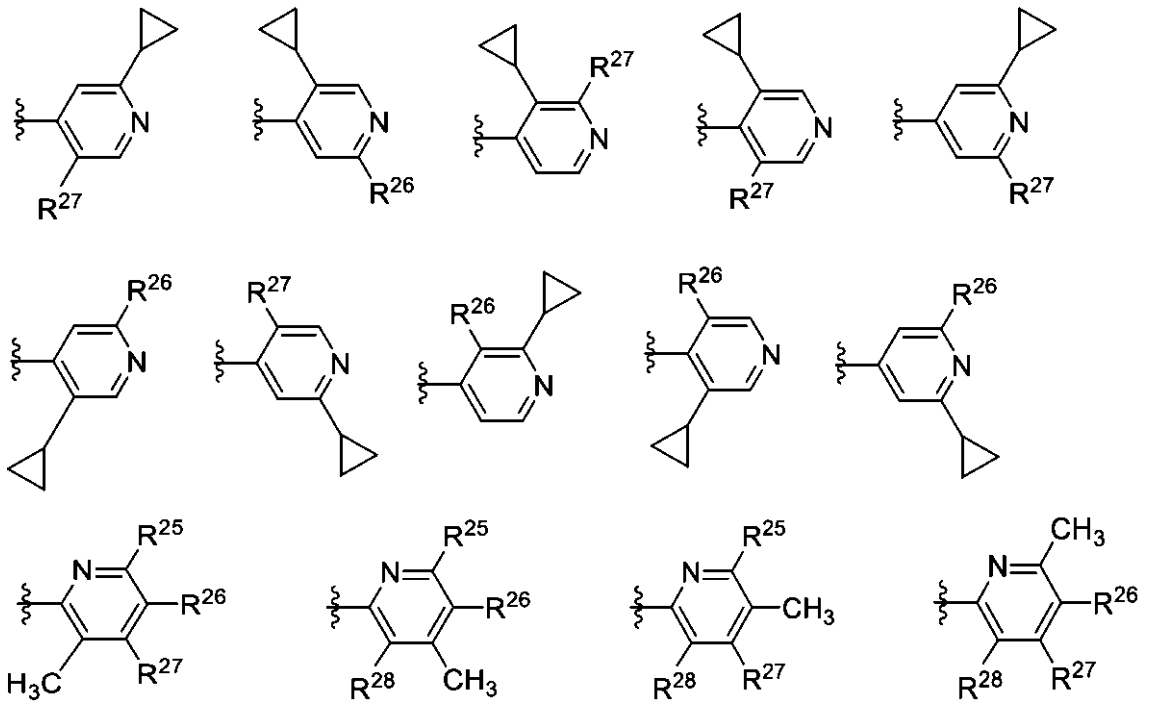
【化３０９】



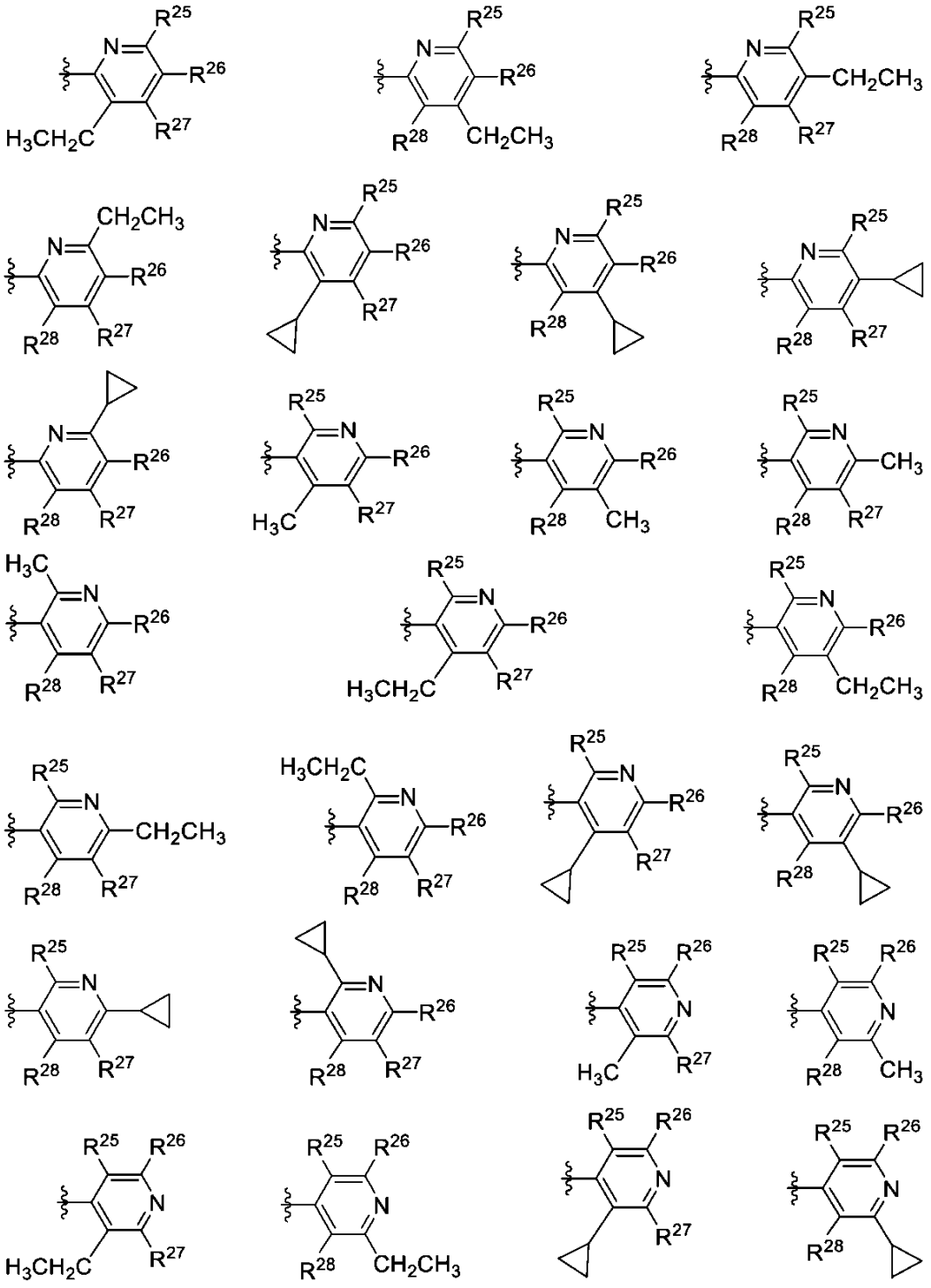
【０３６３】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

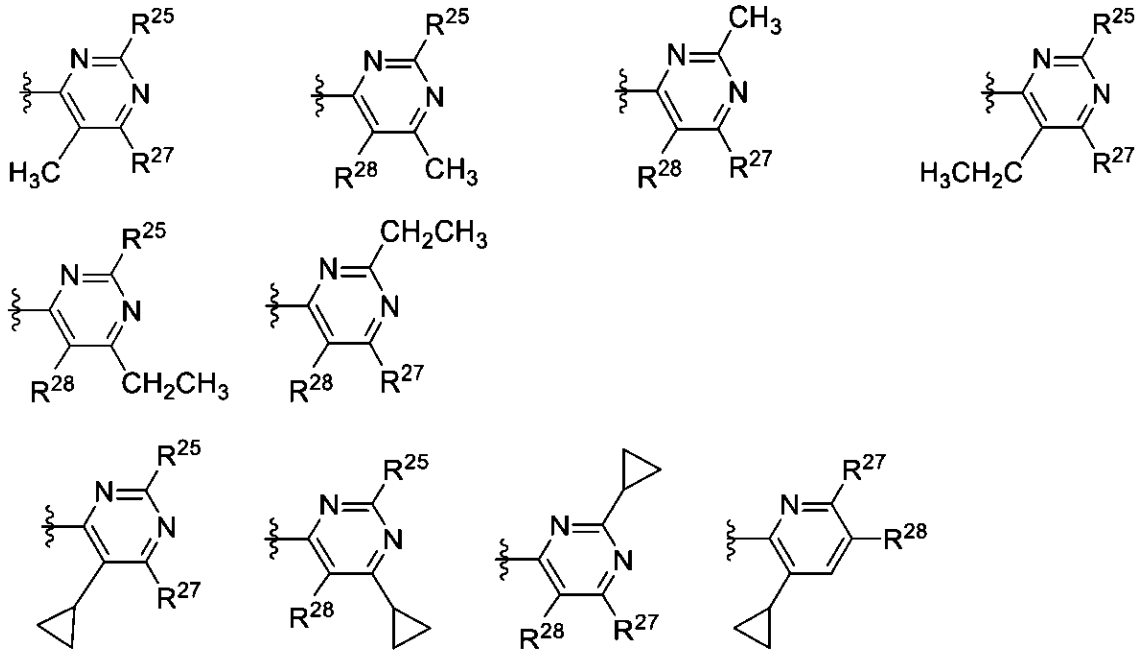
【化３１０】



【化３１１】



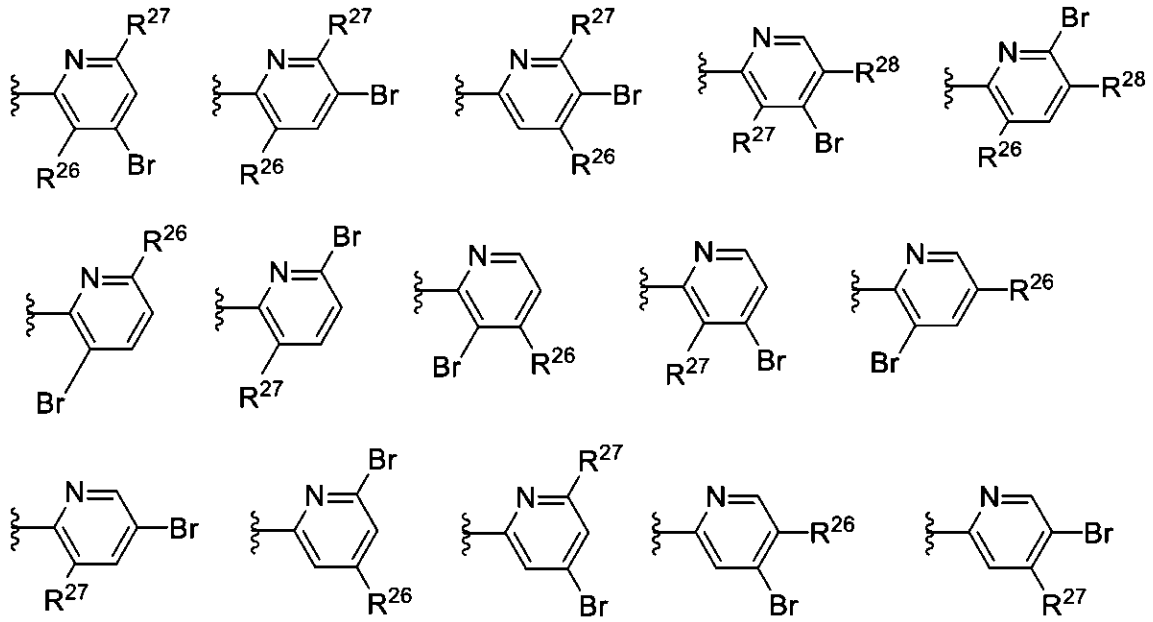
【化３１２】



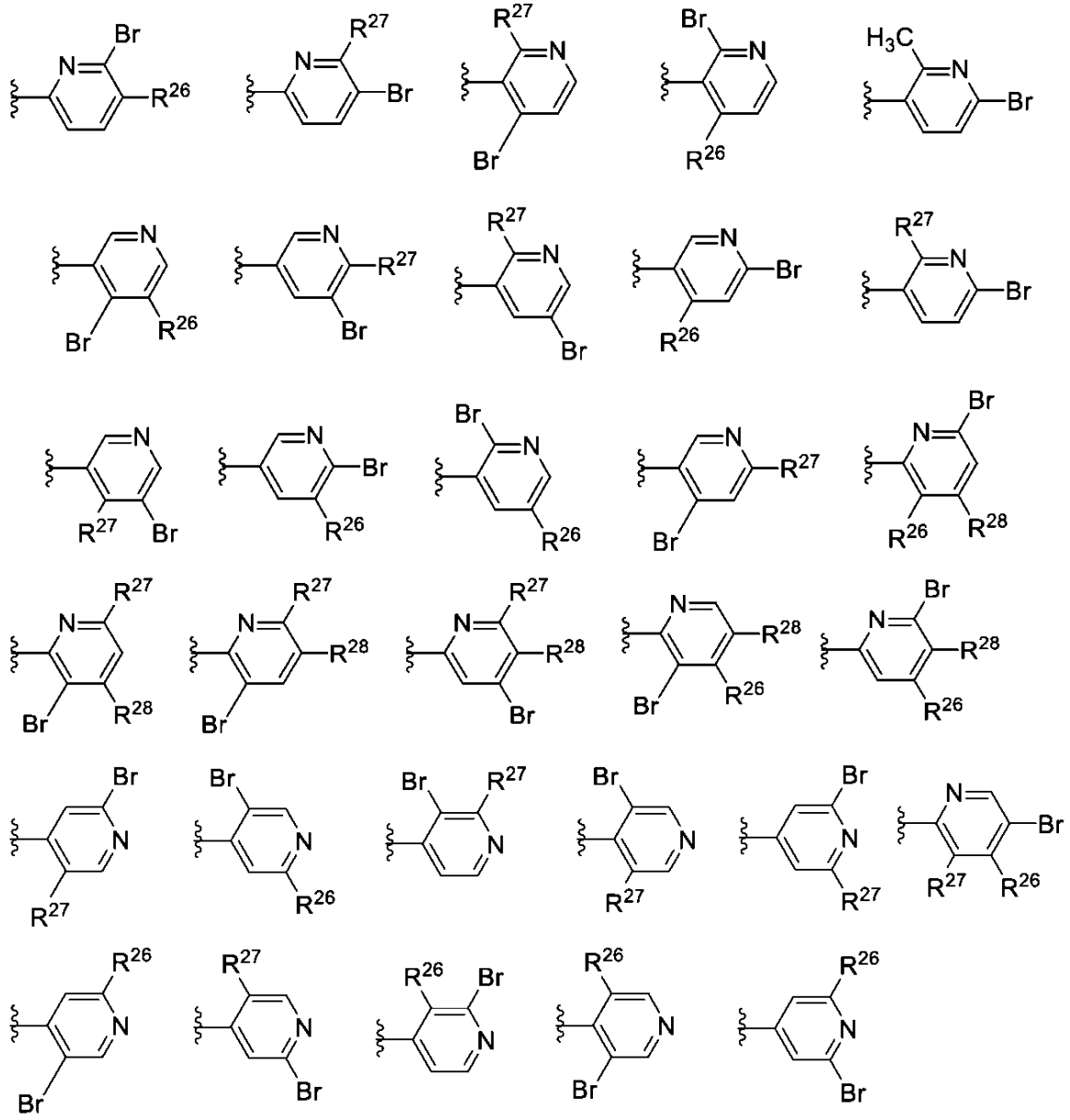
【０３６４】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３１３】



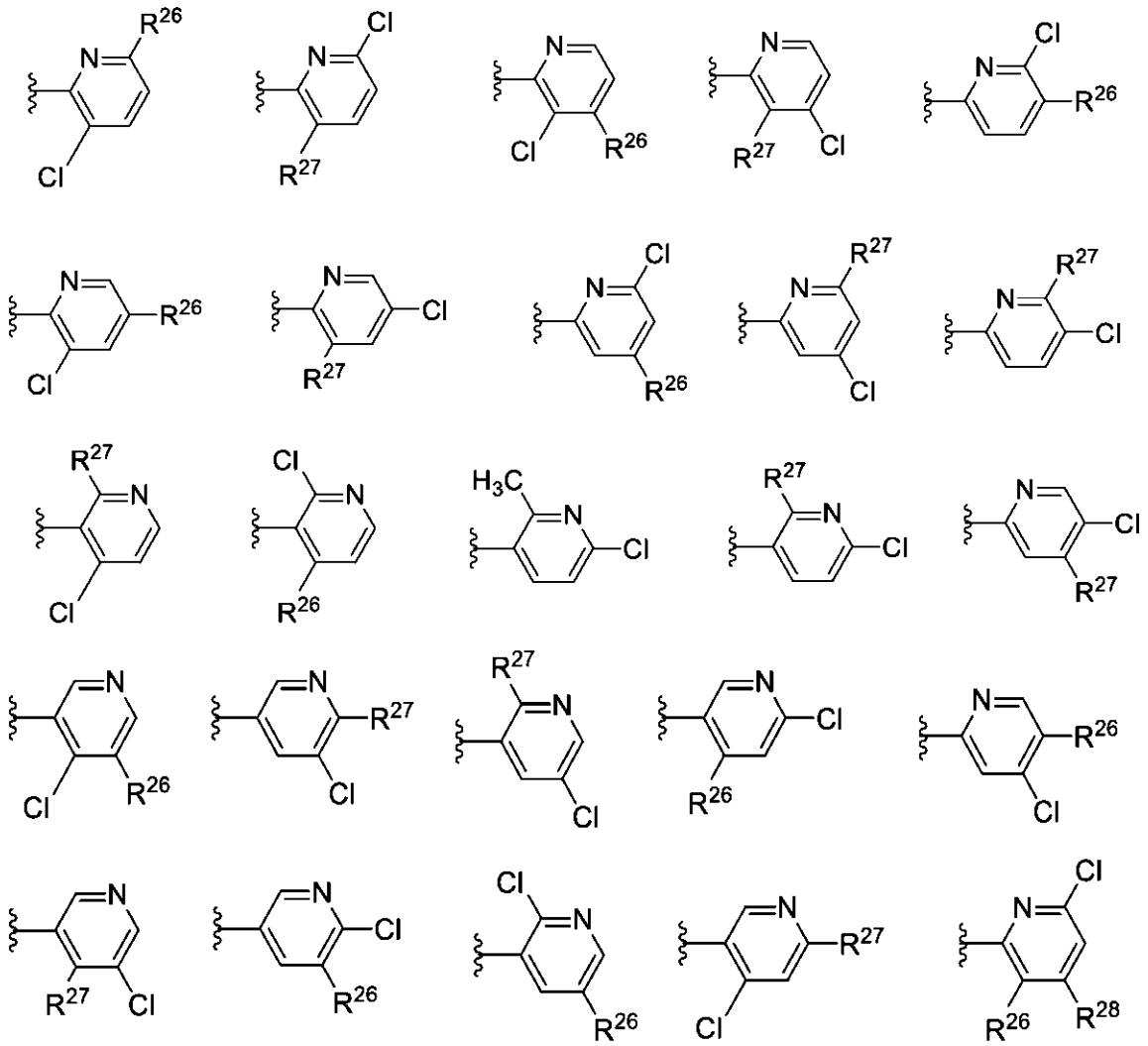
【化３１４】



【０３６５】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

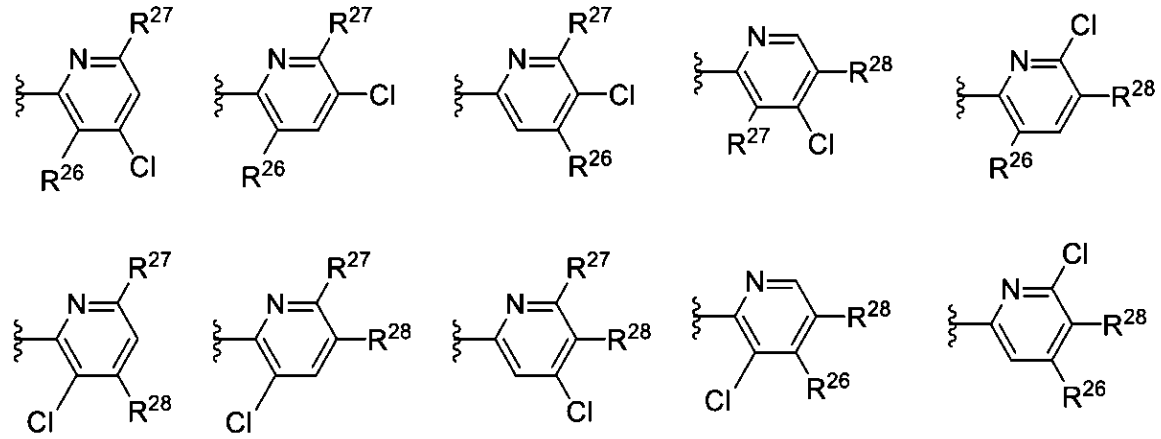
【化３１５】



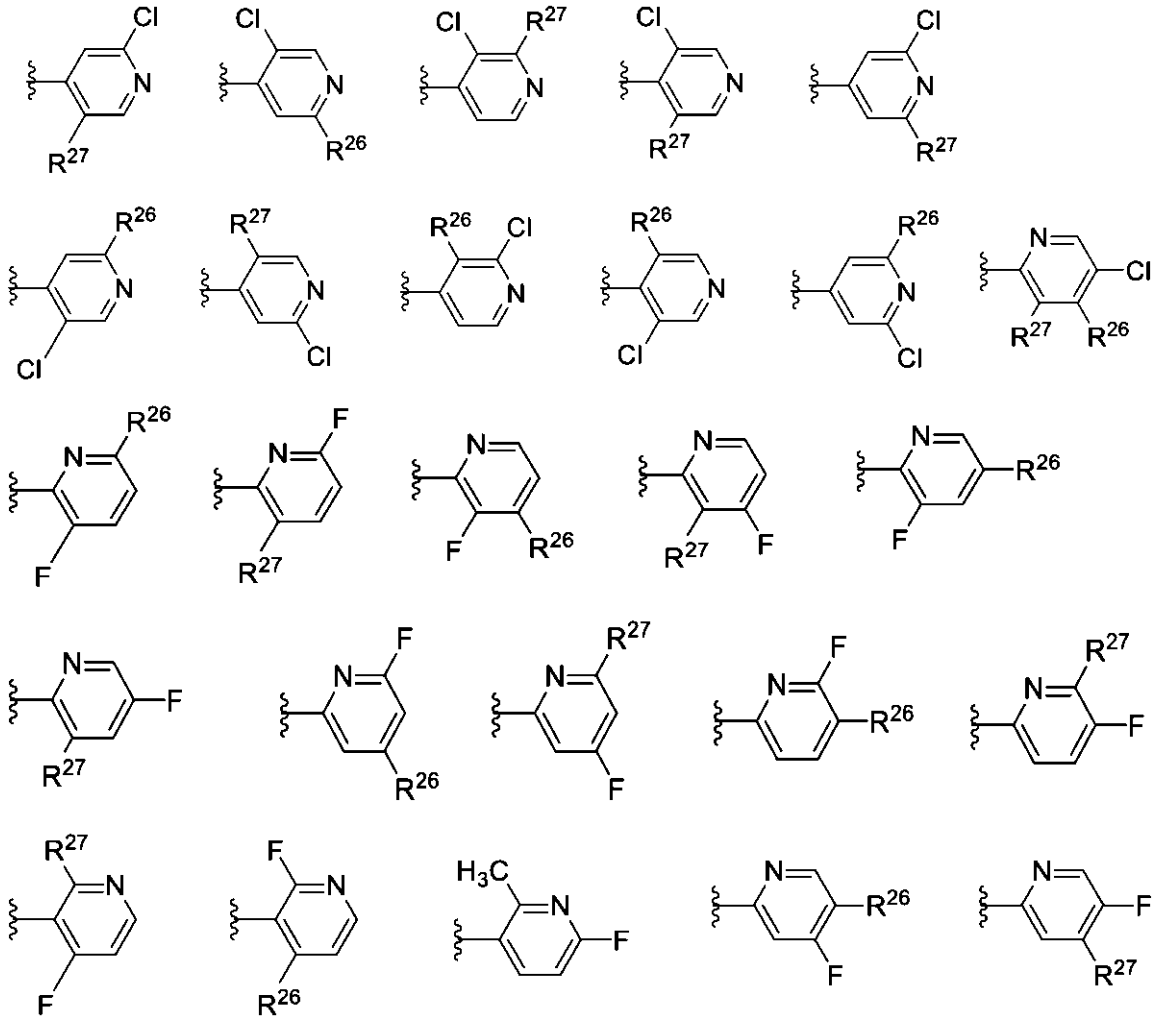
【０３６６】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３１６】



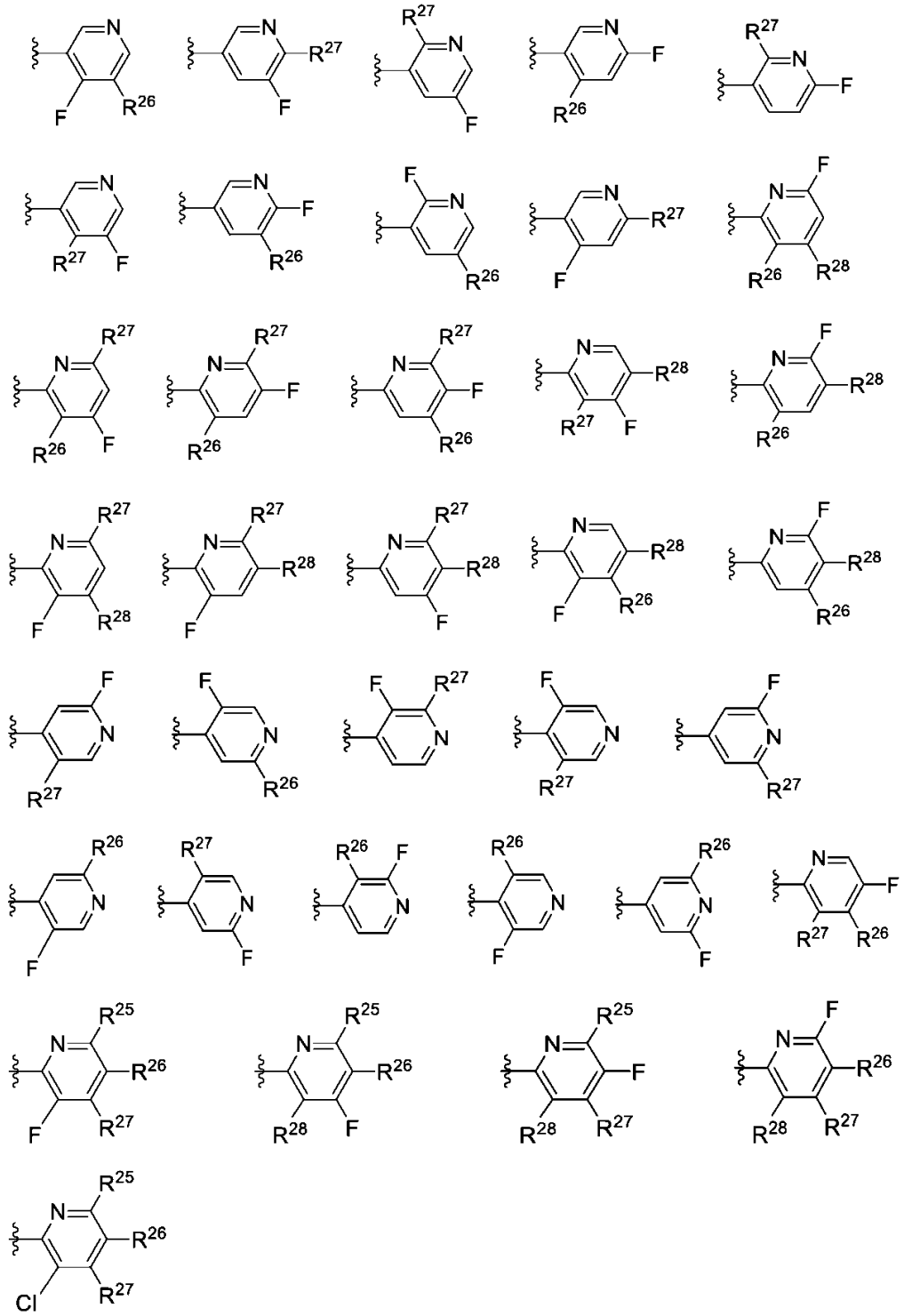
【化３１７】



【０３６７】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

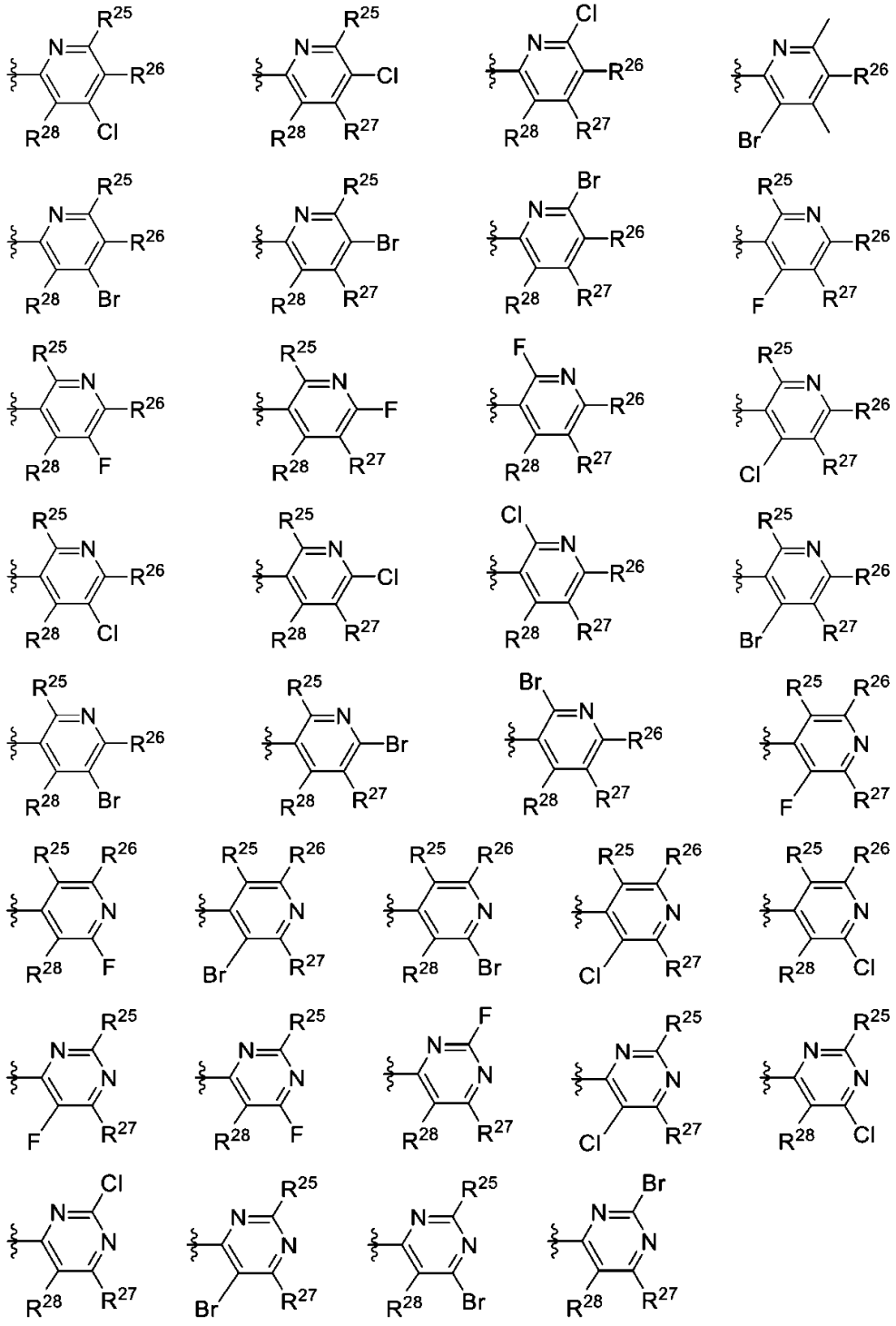
【化３１８】



【０３６８】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

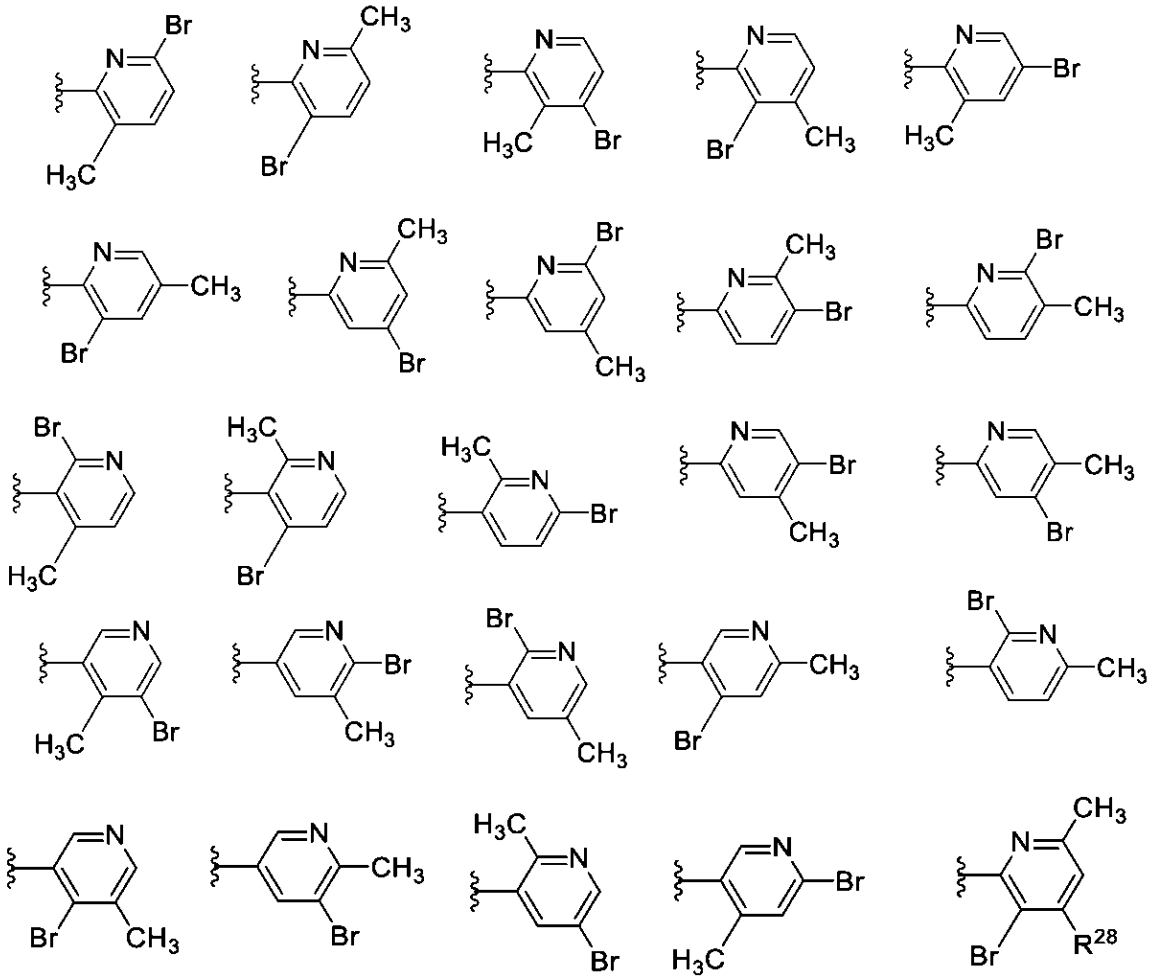
【化３１９】



【０３６９】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

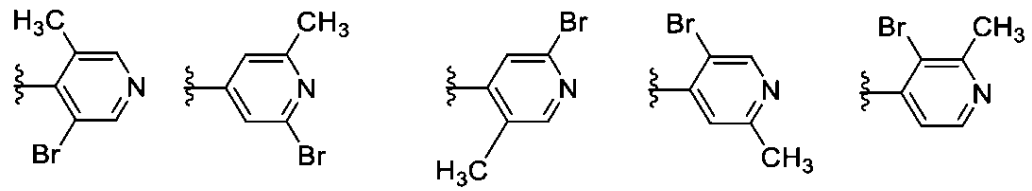
【化３２０】



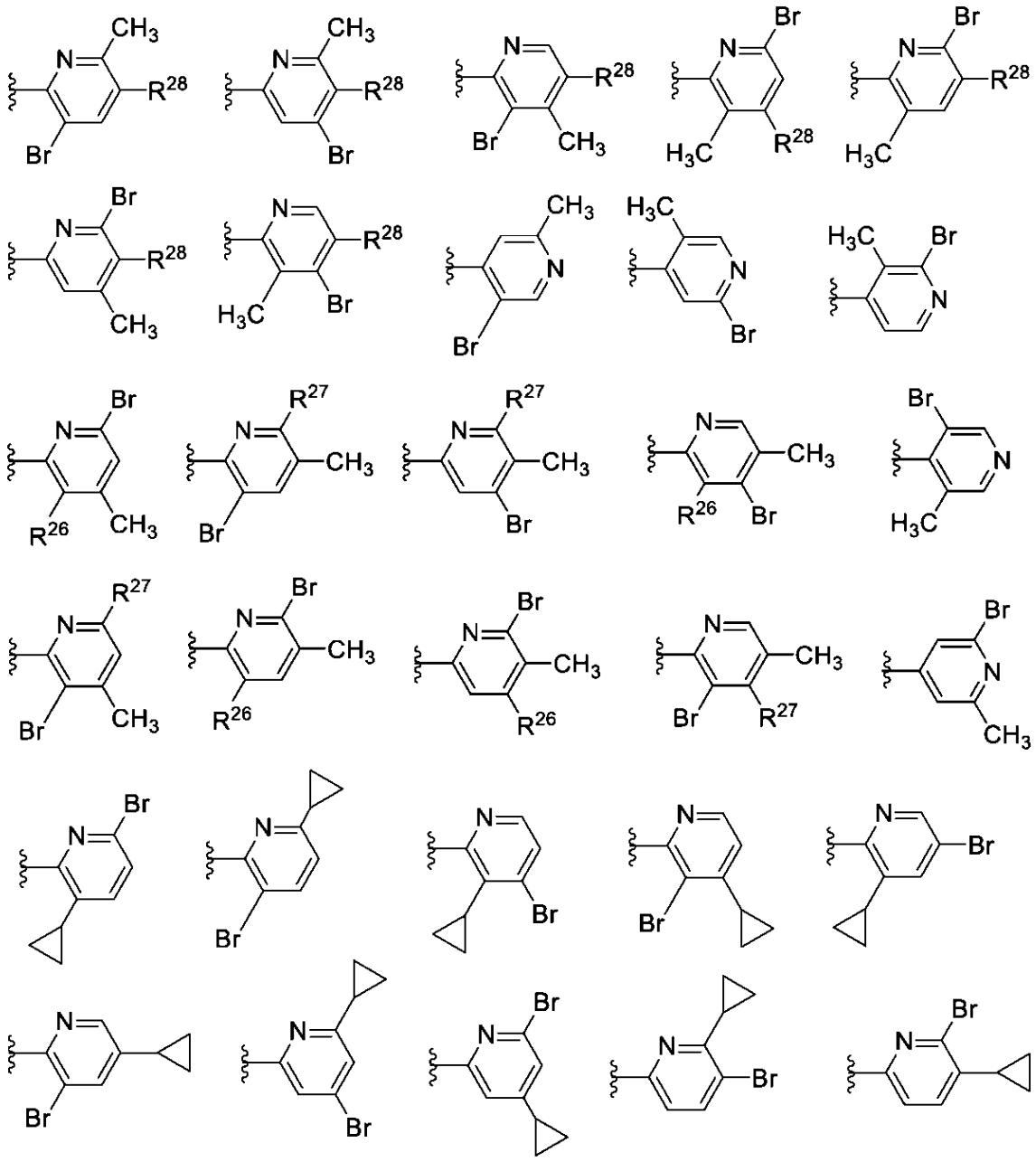
【０３７０】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３２１】



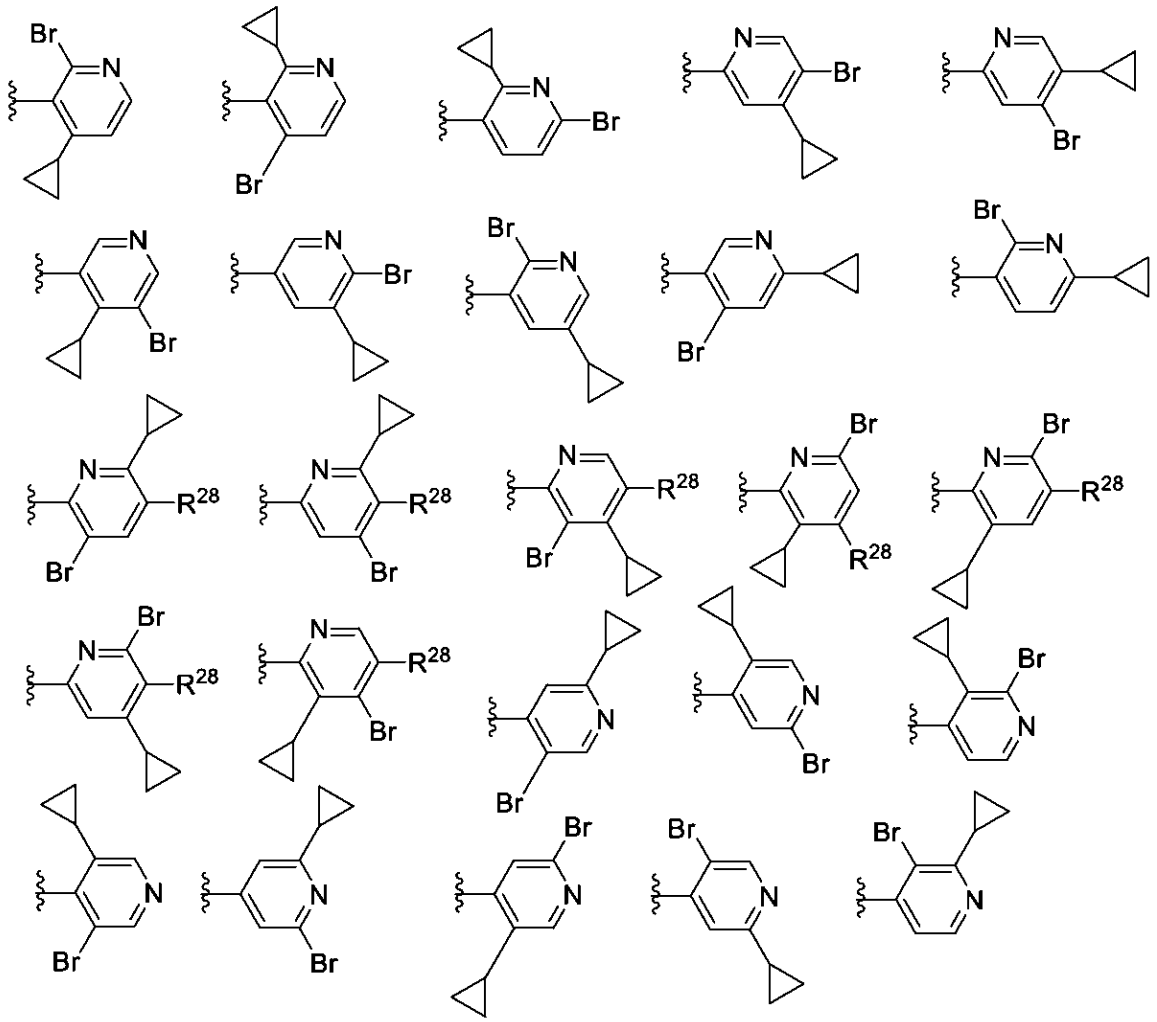
【化３２２】



【０３７１】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

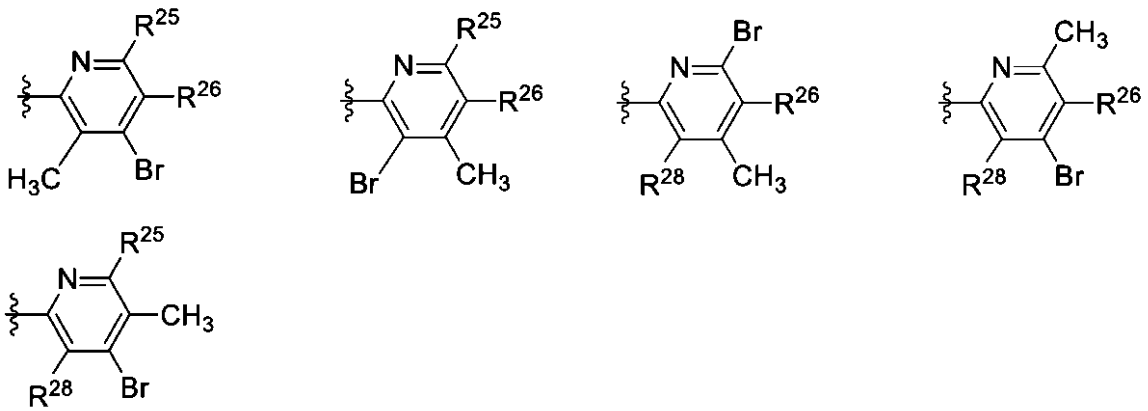
【化３２３】



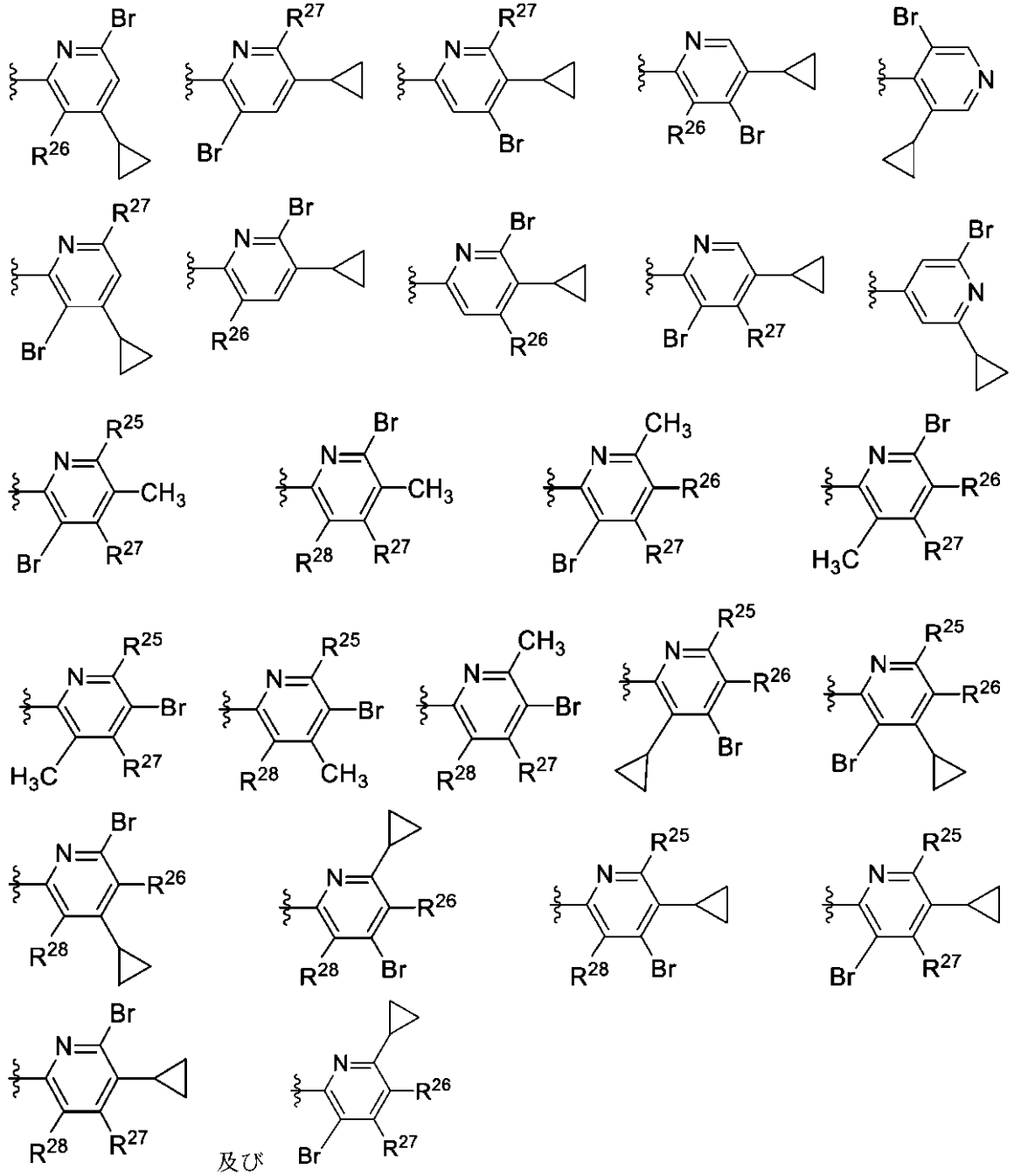
【０３７２】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３２４】



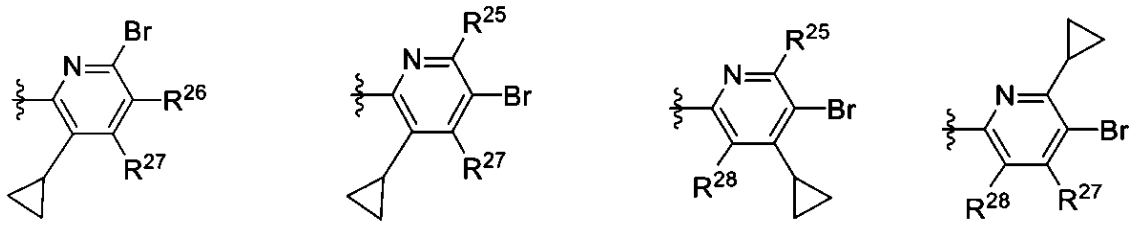
【化３２５】



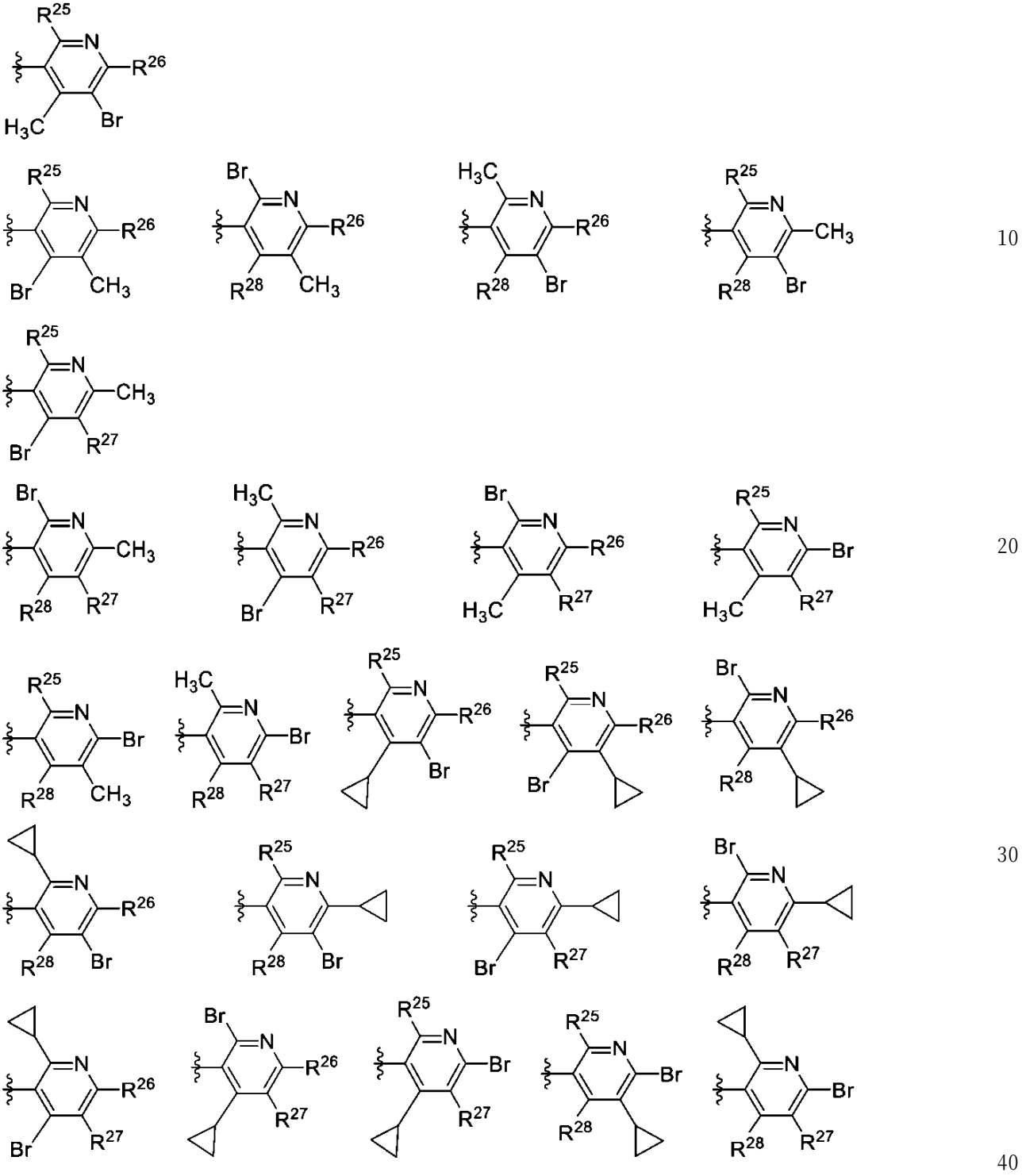
【０３７３】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

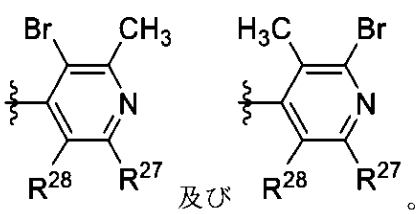
【化３２６】



【化３２７】



【化３２８】



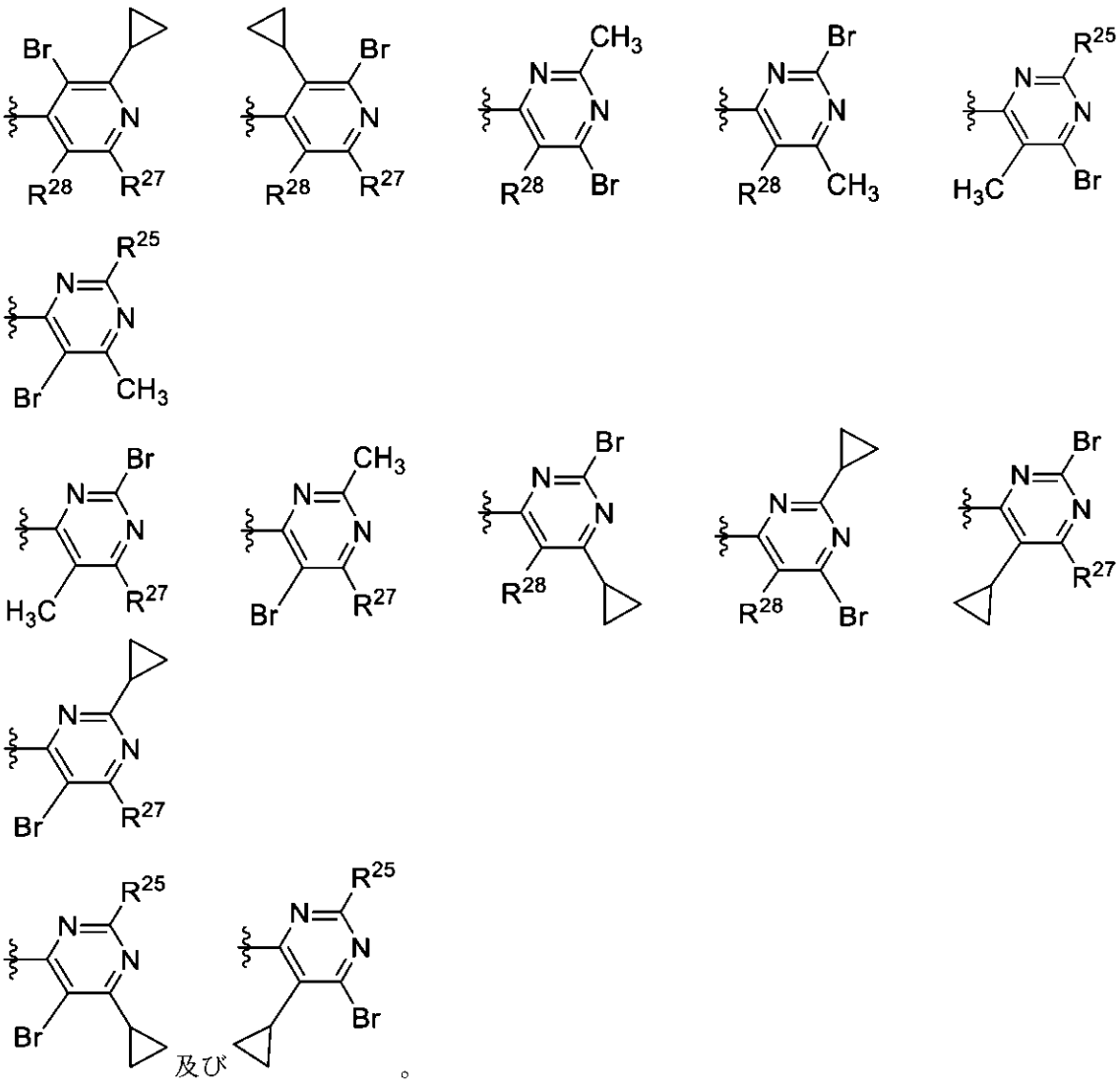
及び

。

【０３７４】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３２９】



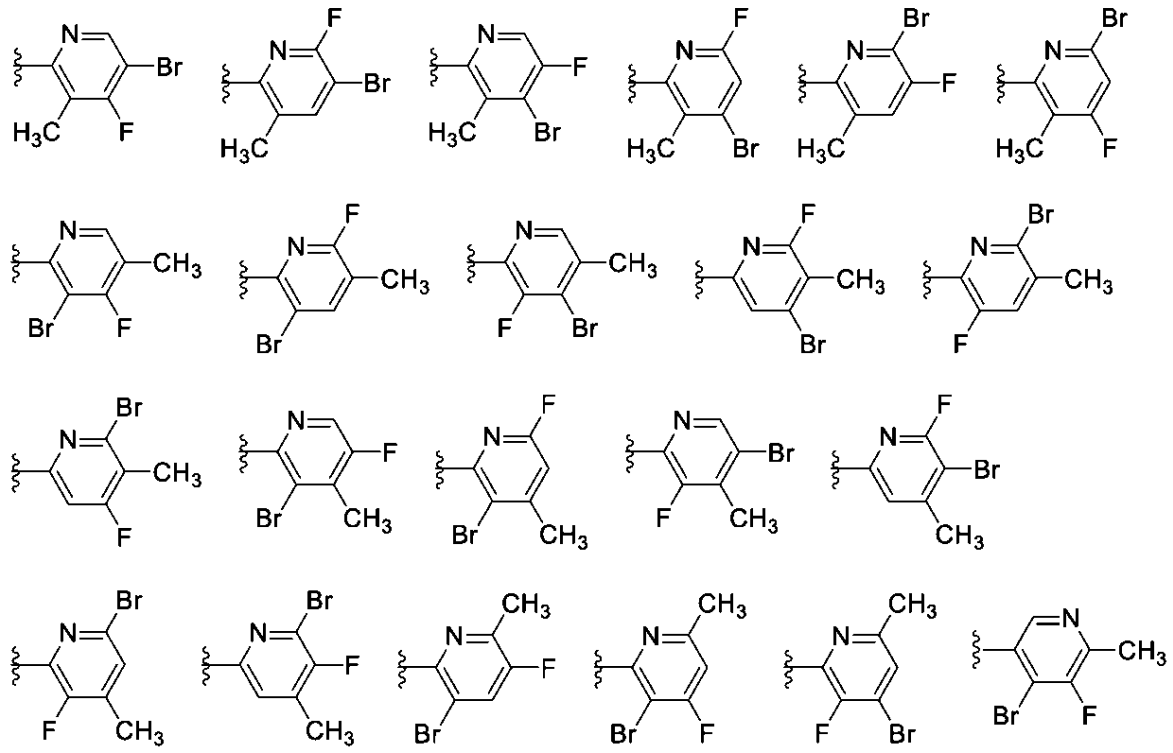
及び

。

【０３７５】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

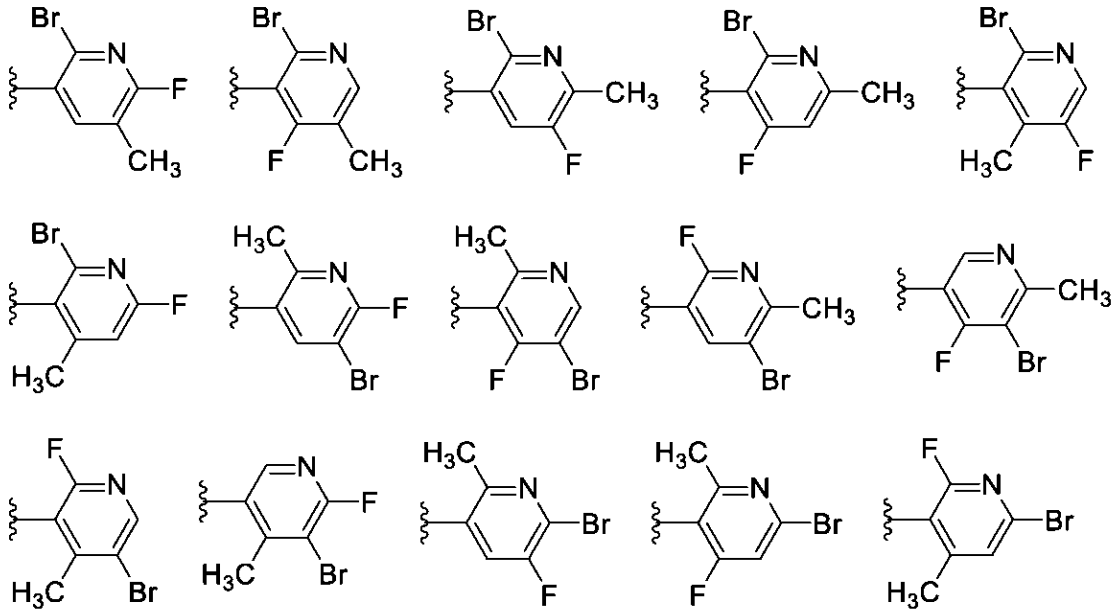
【化３３０】



【０３７６】

一実施形態では、Ｂ１は以下から選択される：

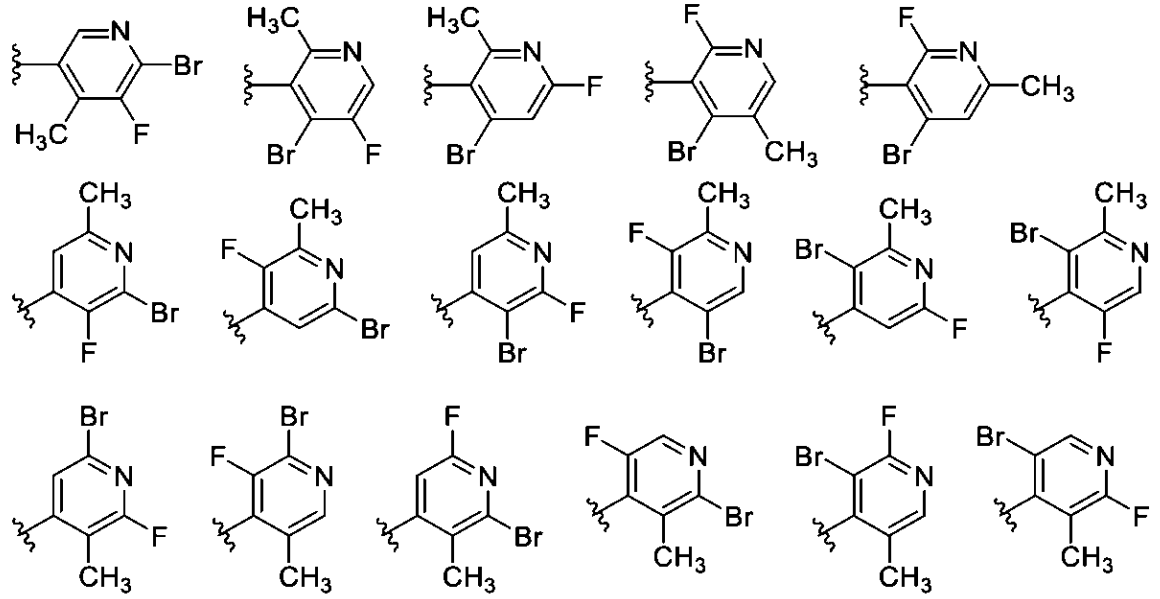
【化３３１】



【０３７７】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

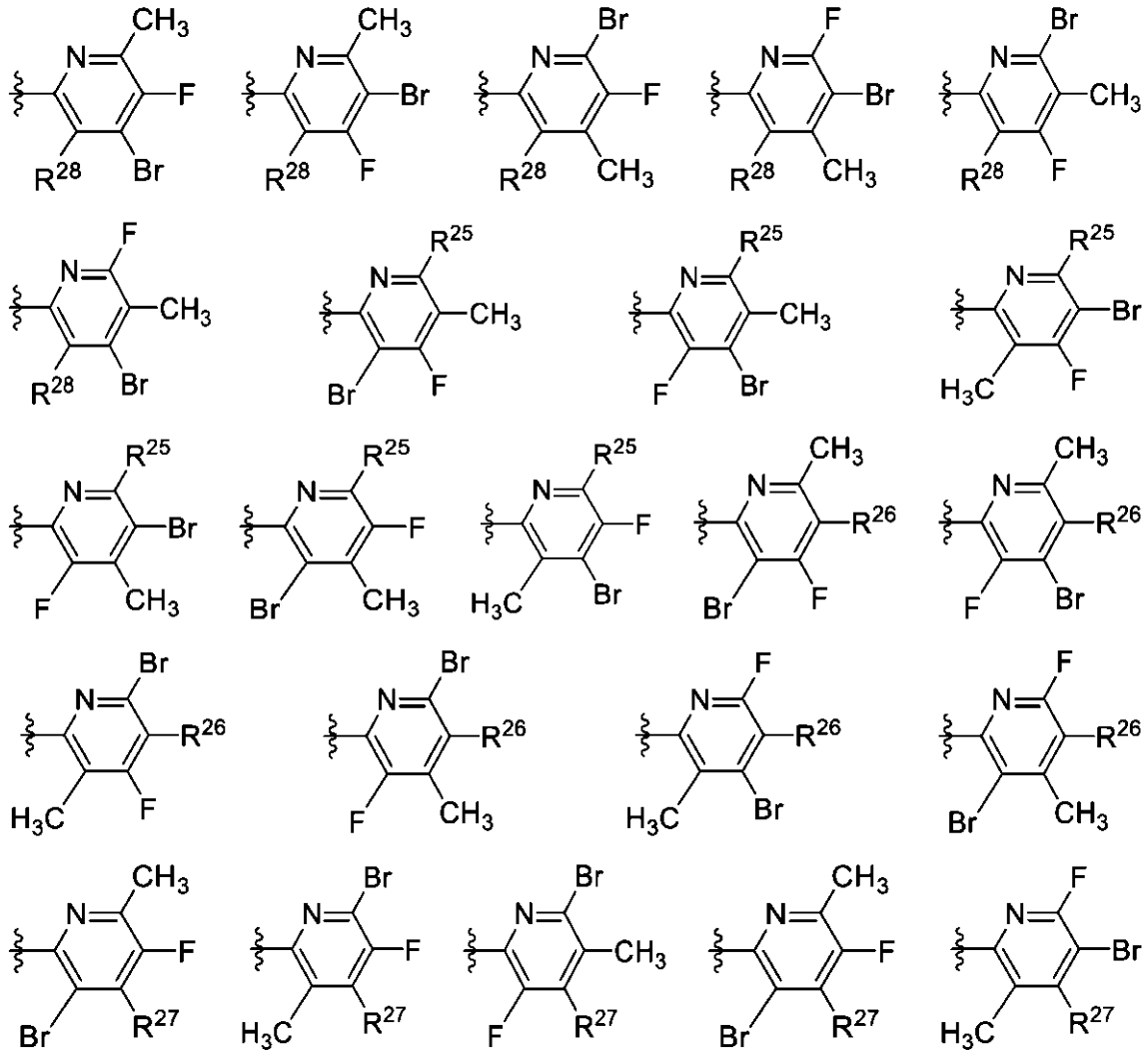
【化３３２】



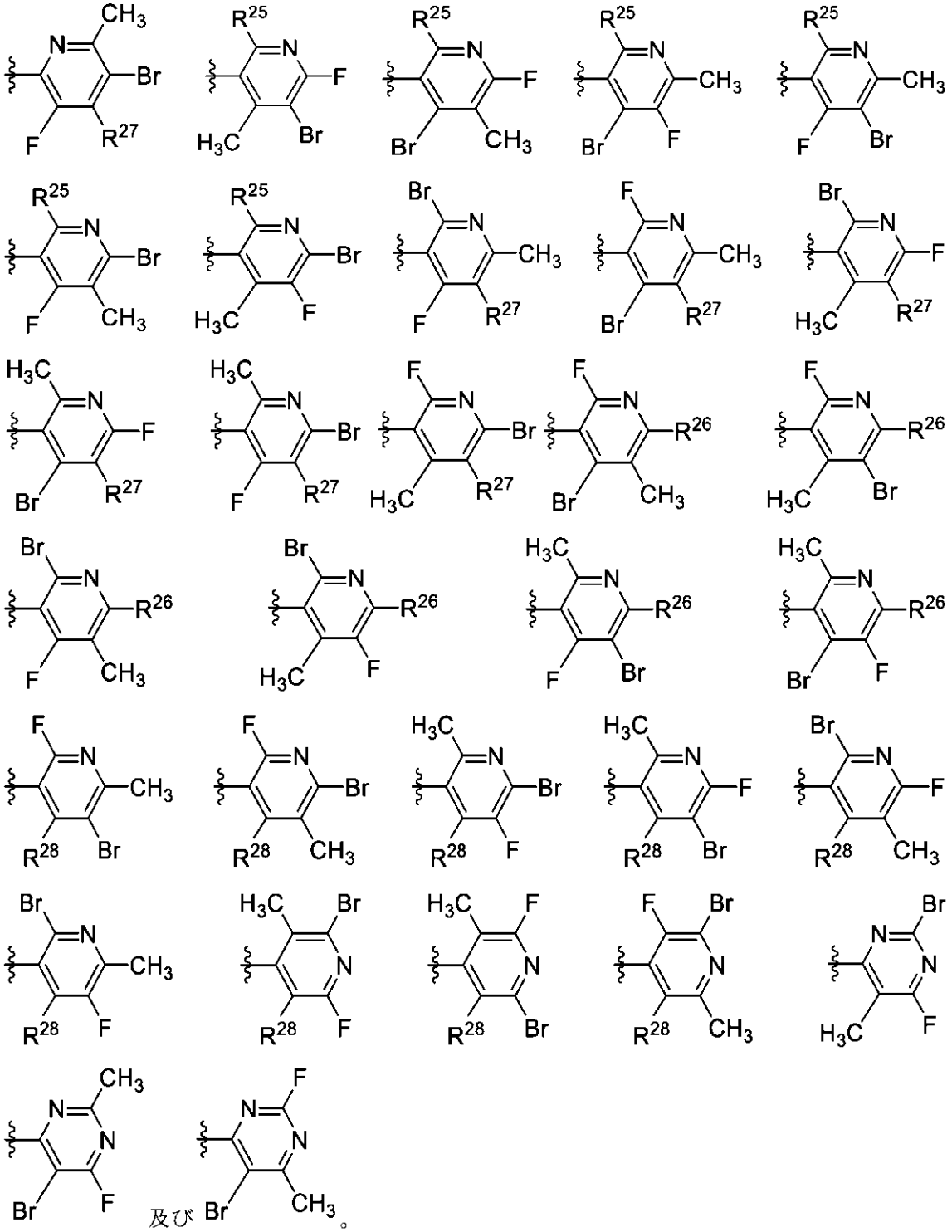
【０３７８】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３３３】



【化３３４】



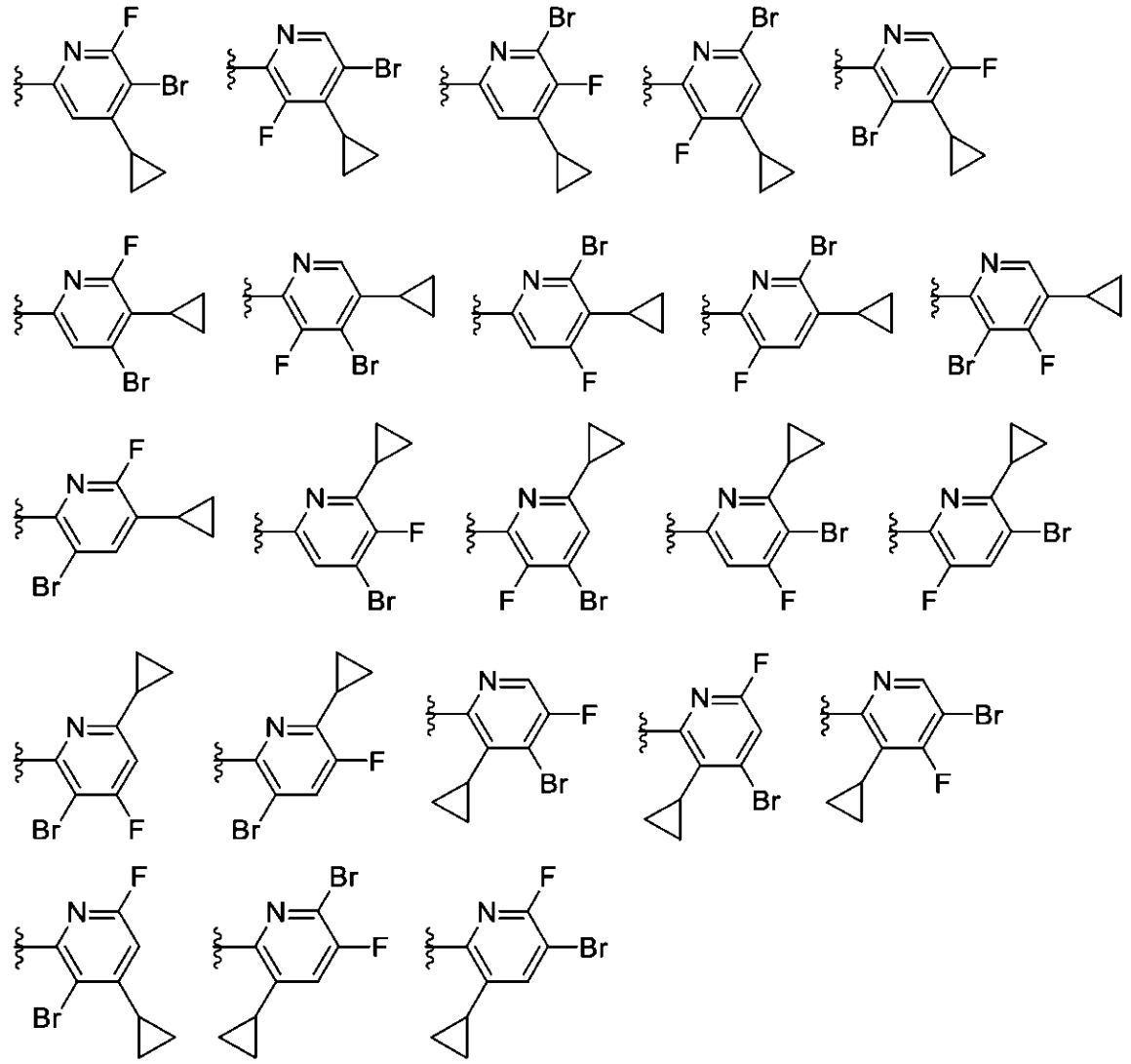
及び

。

【０３７９】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

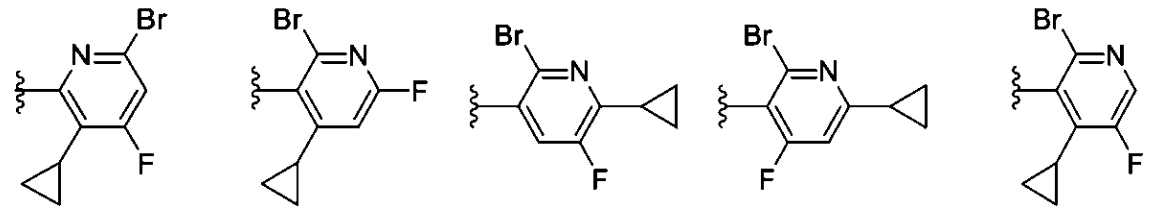
【化３３５】



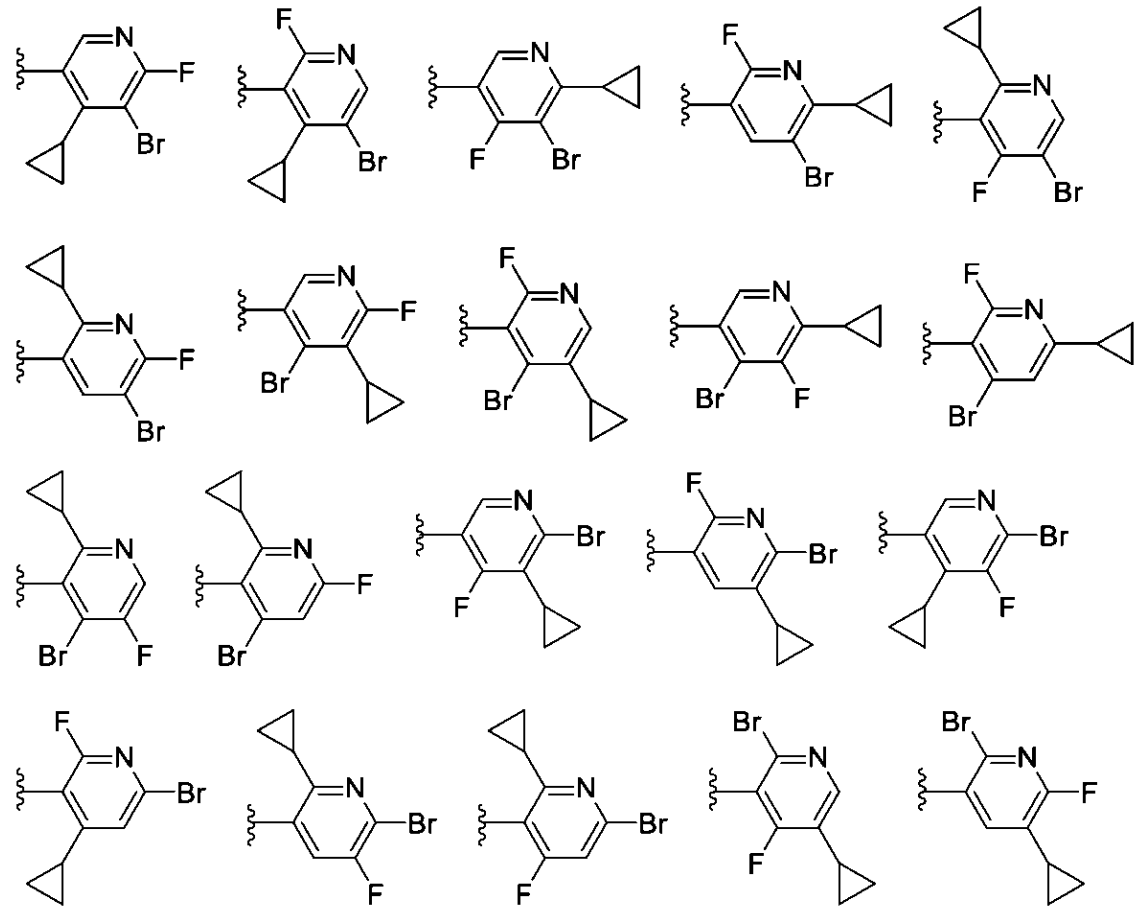
【０３８０】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３３６】



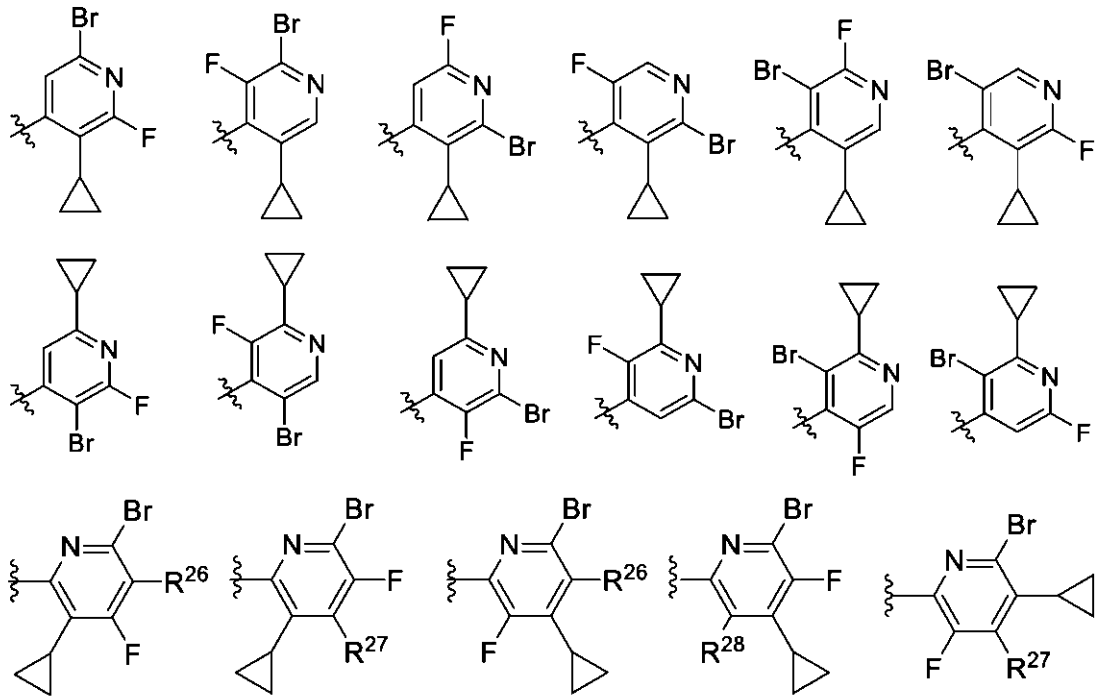
【化３３７】



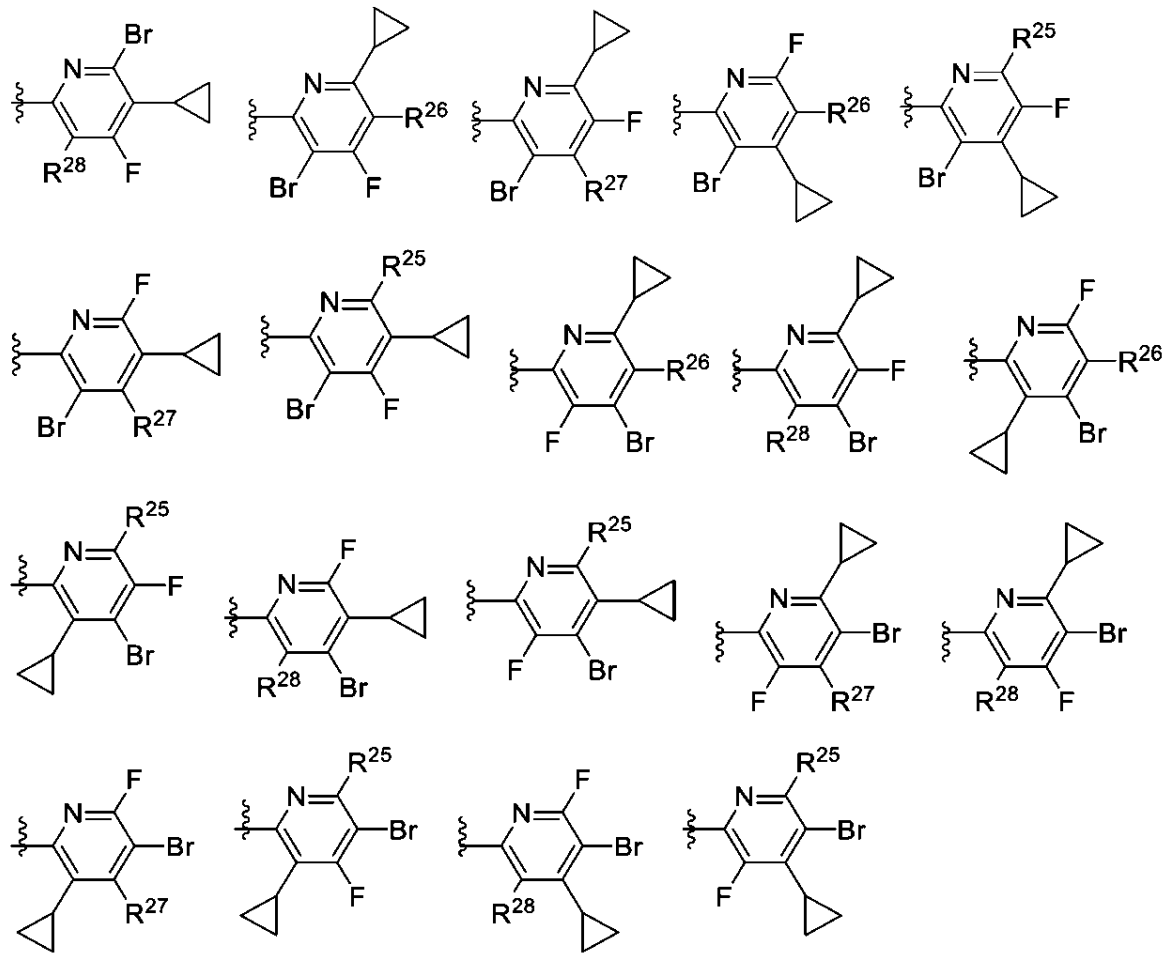
【０３８１】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３３８】



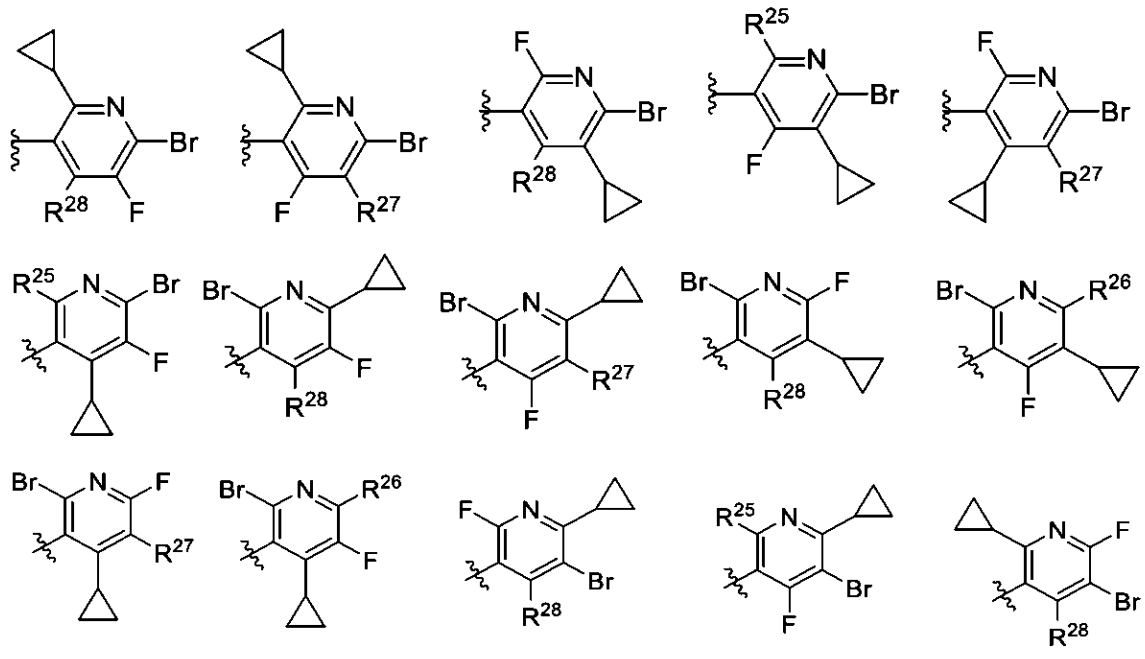
【化３３９】



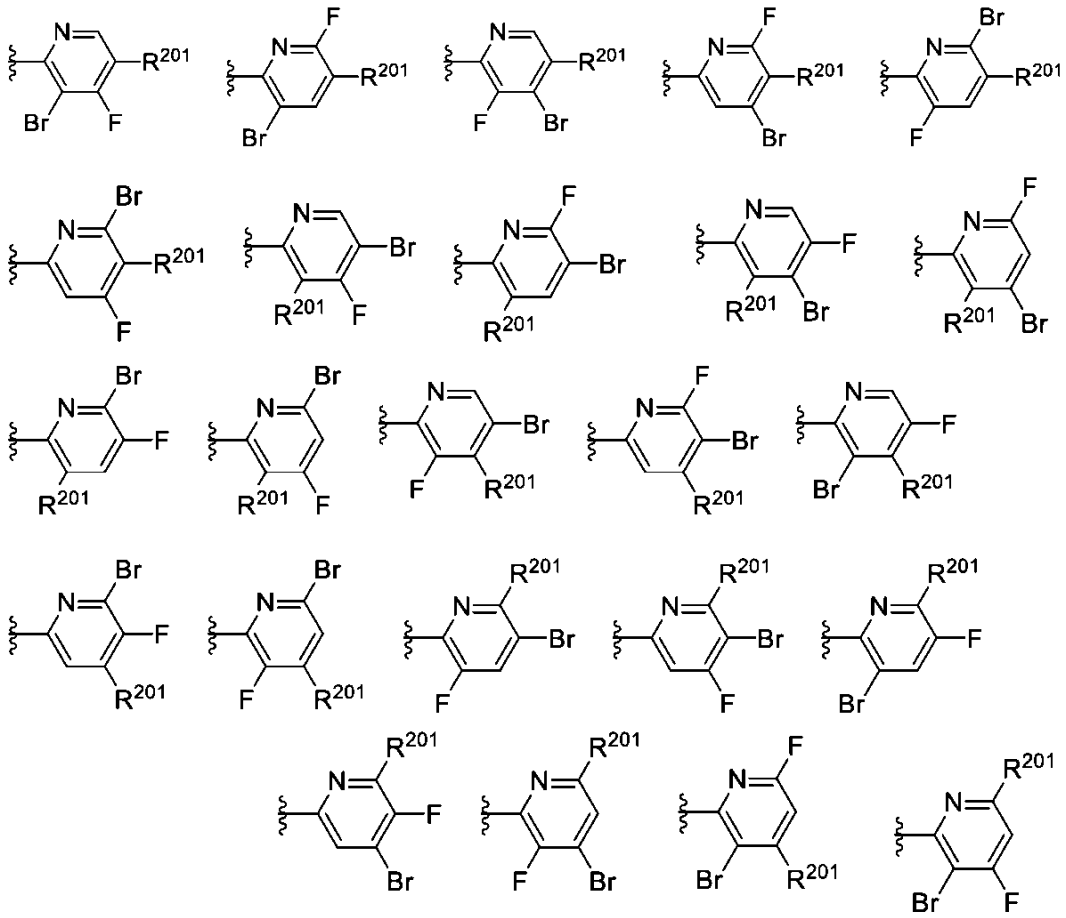
【０３８２】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

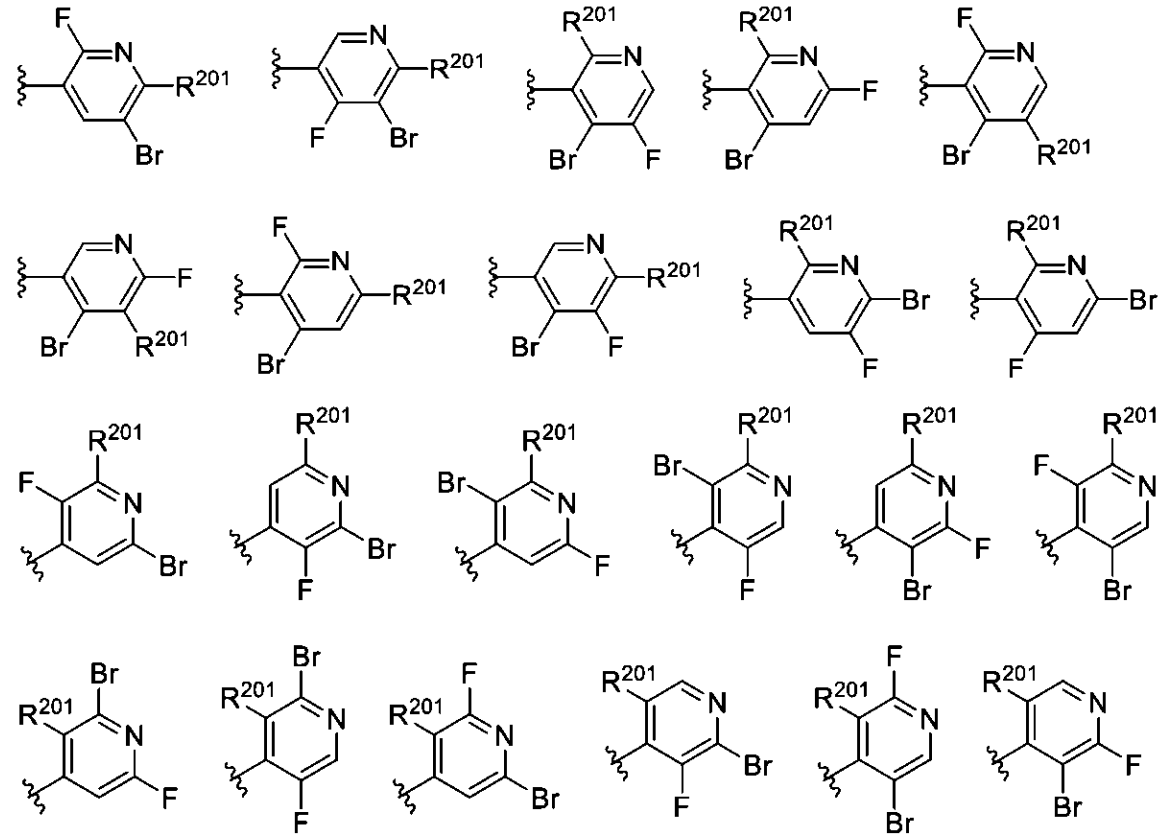
【化３４０】



【化３４１】



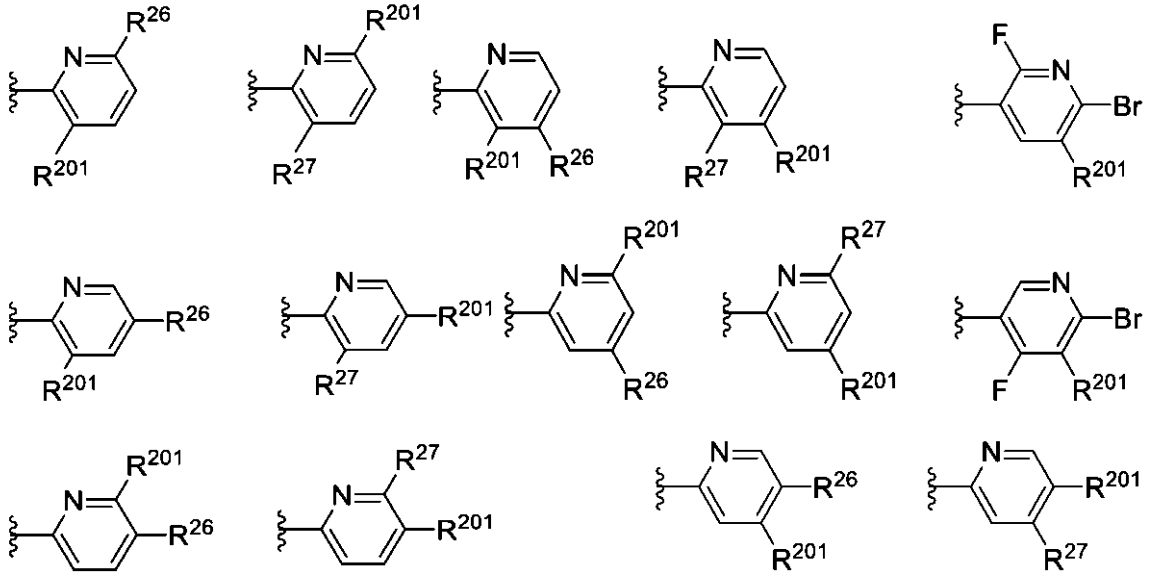
【化３４２】



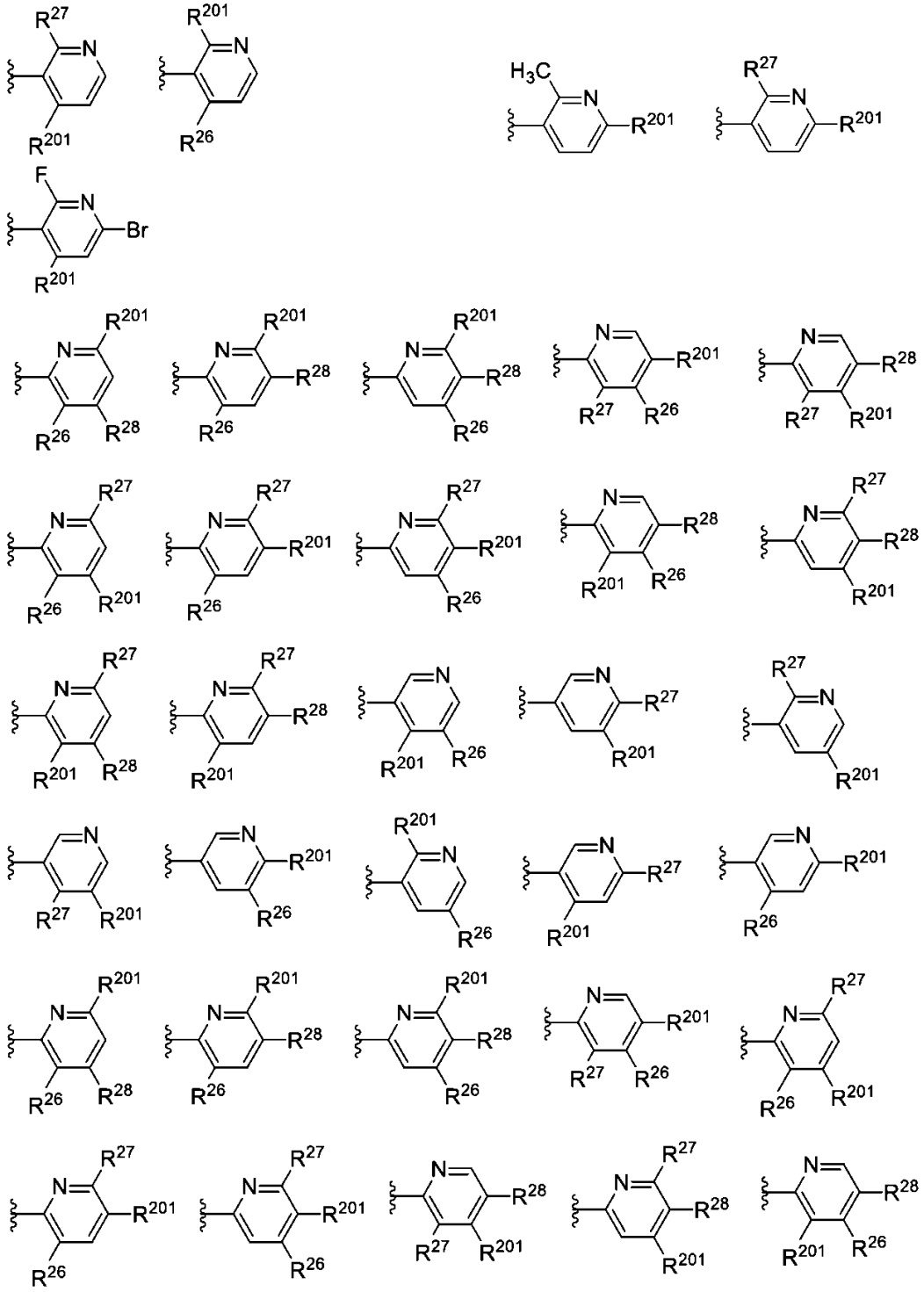
【０３８３】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３４３】



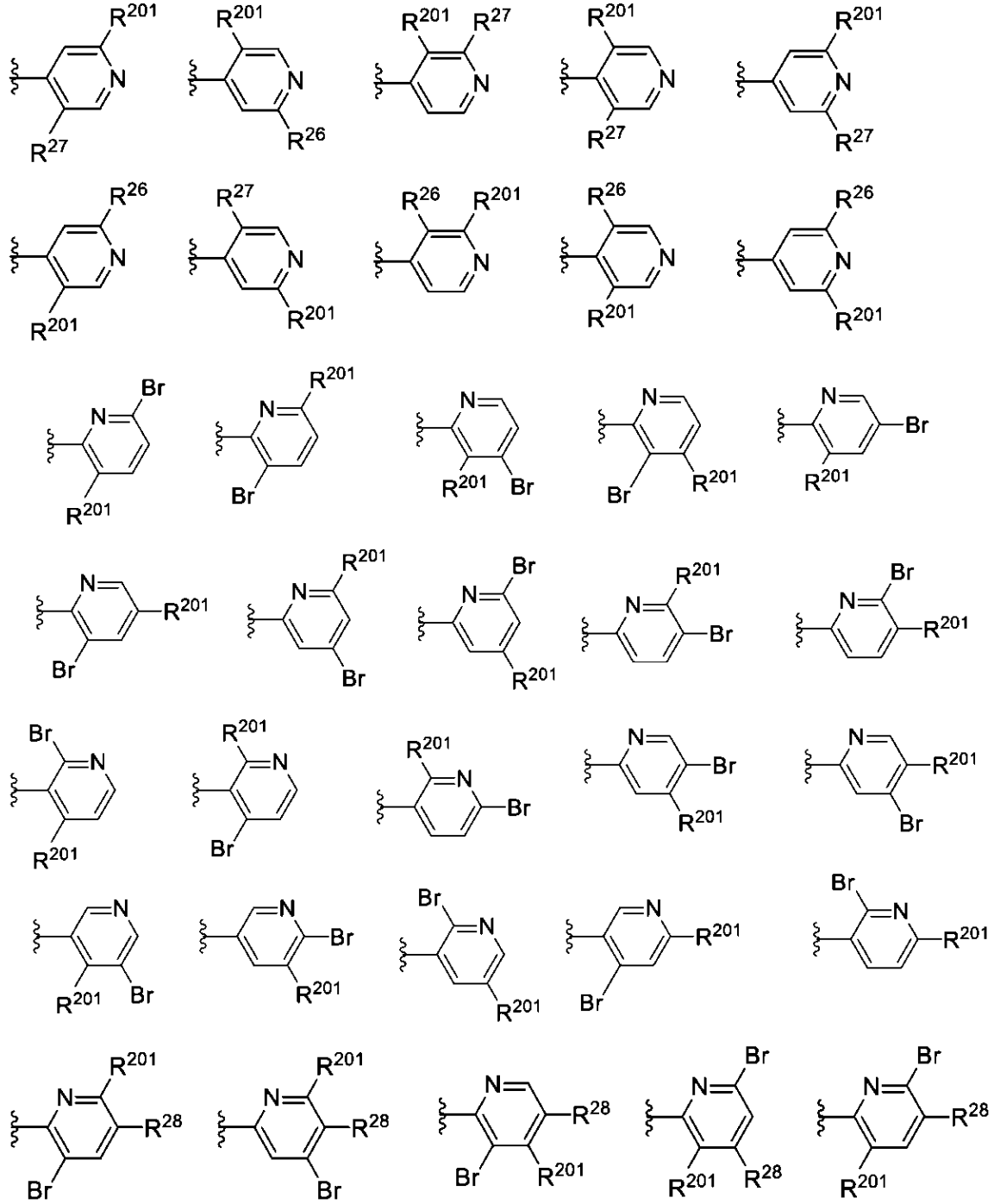
【化３４４】



【０３８４】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

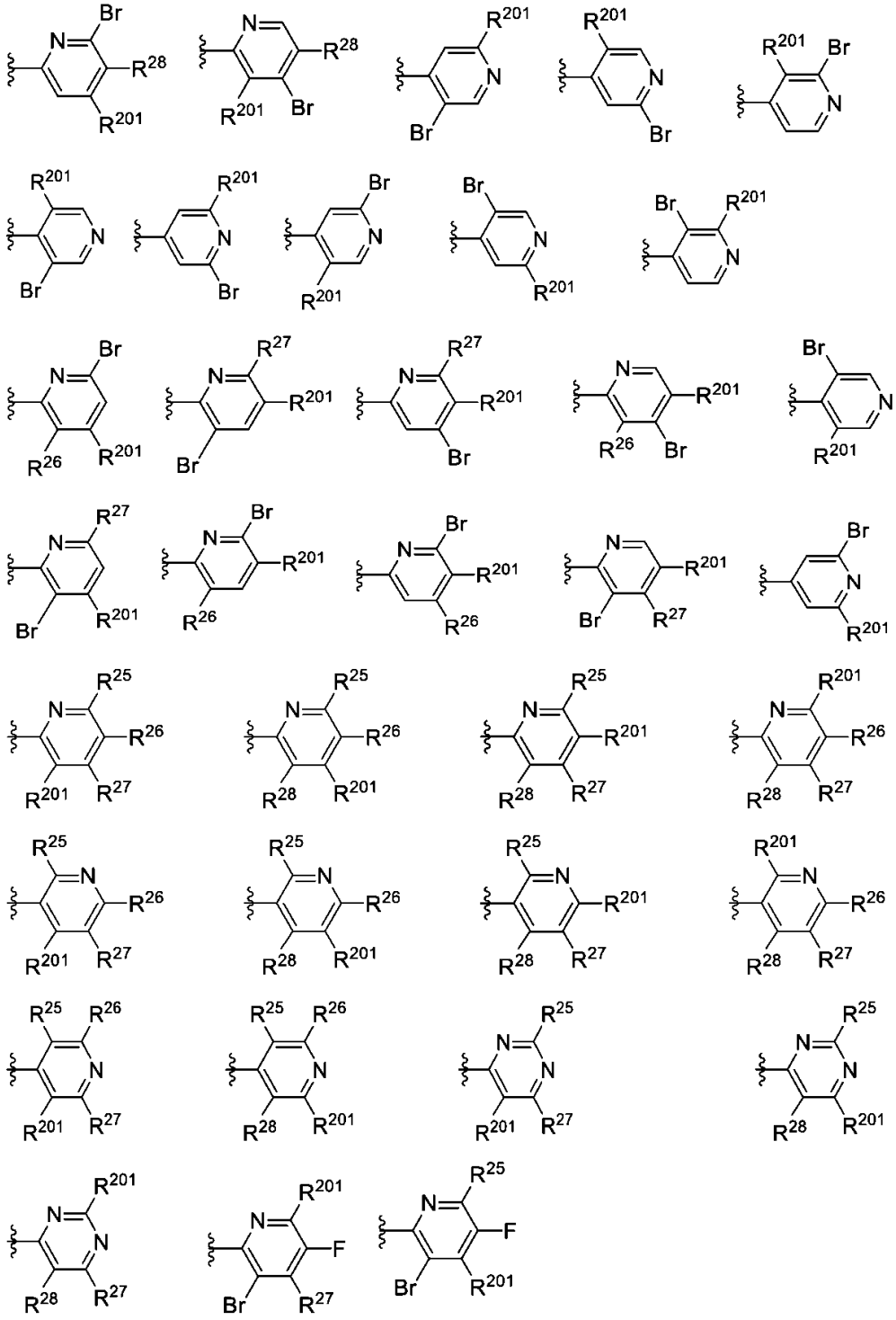
【化３４５】



【０３８５】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

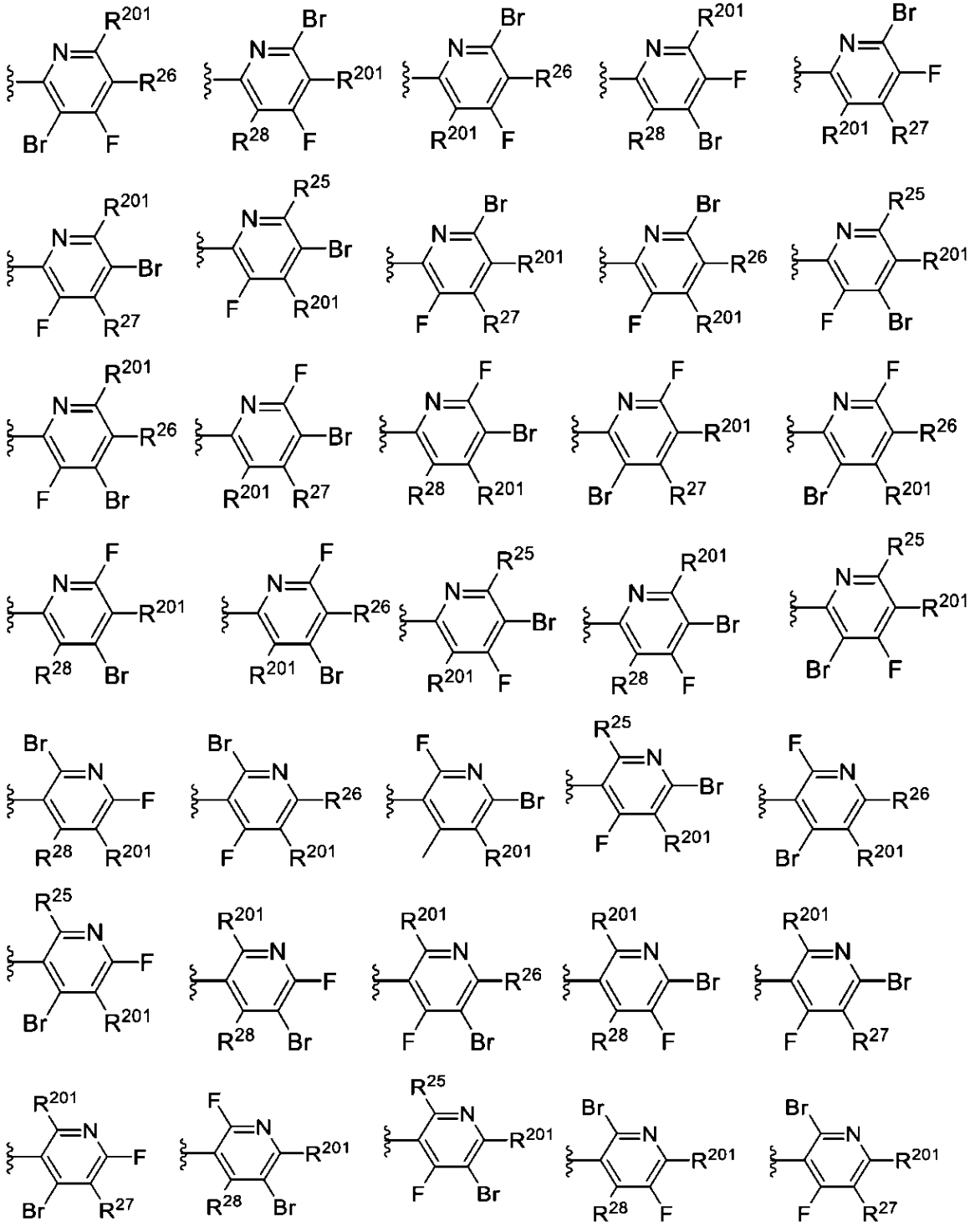
【化３４６】



【０３８６】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

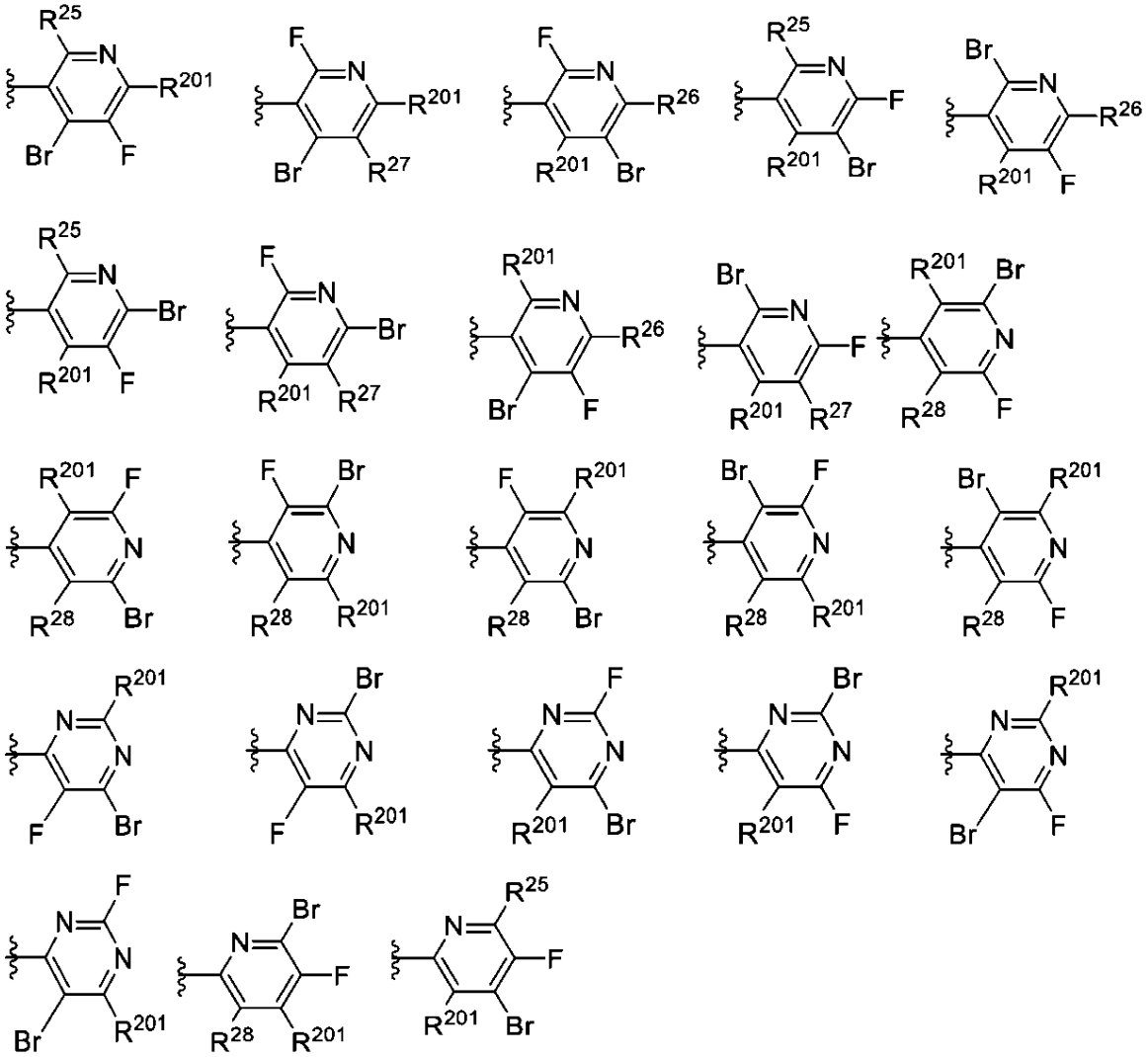
【化３４７】



【０３８７】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

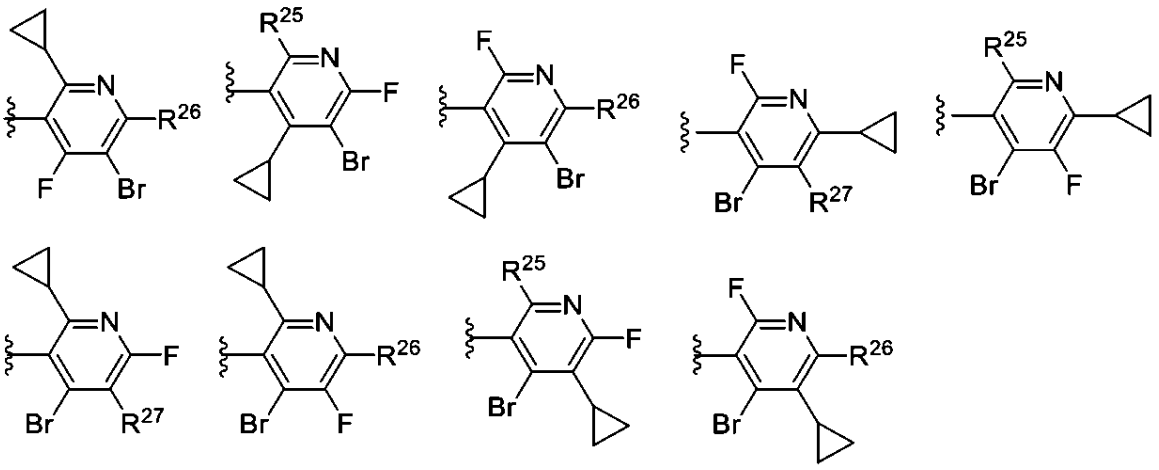
【化３４８】



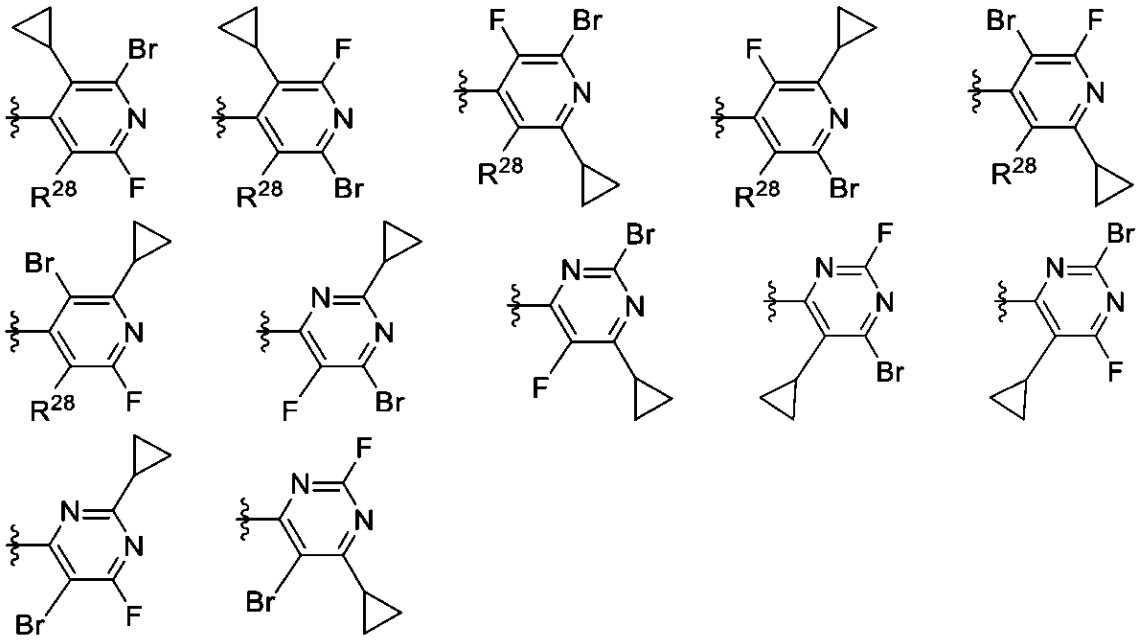
【０３８８】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３４９】



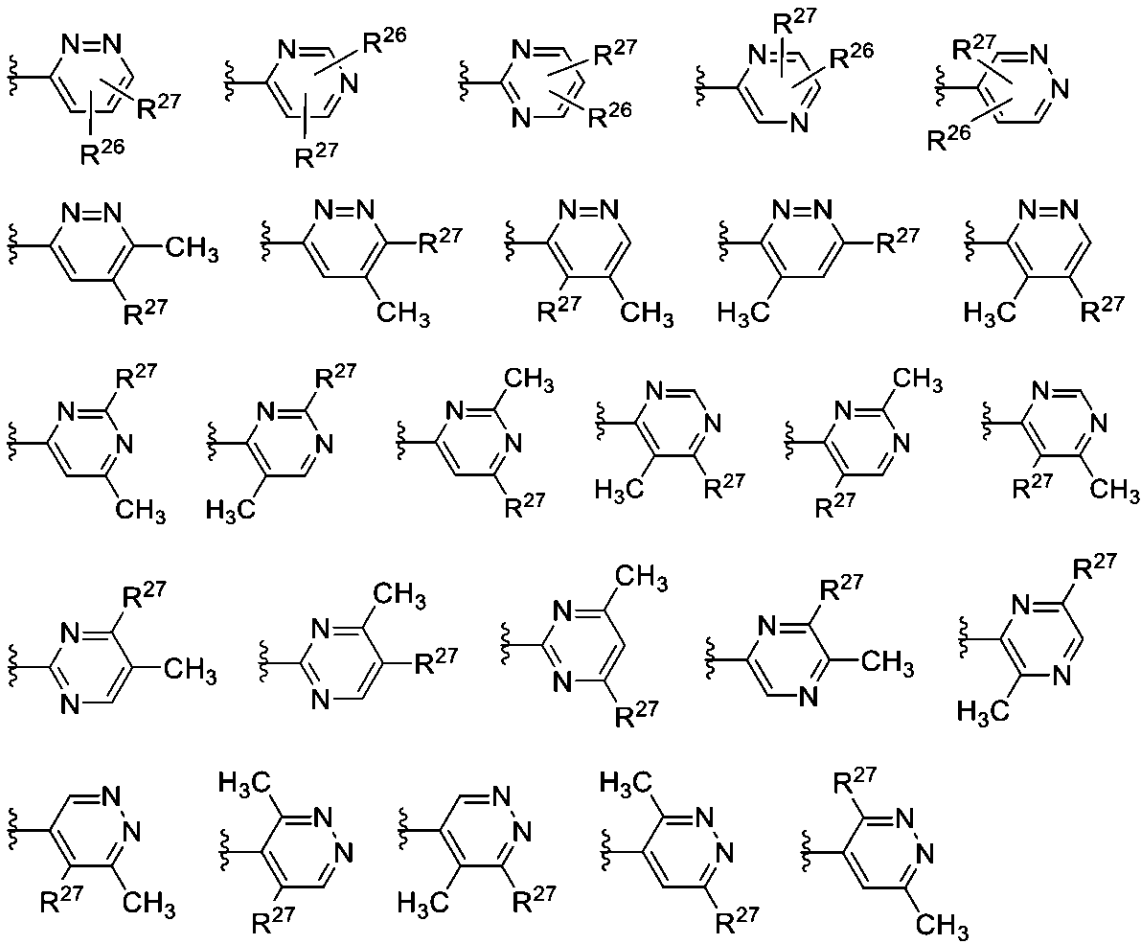
【化３５０】



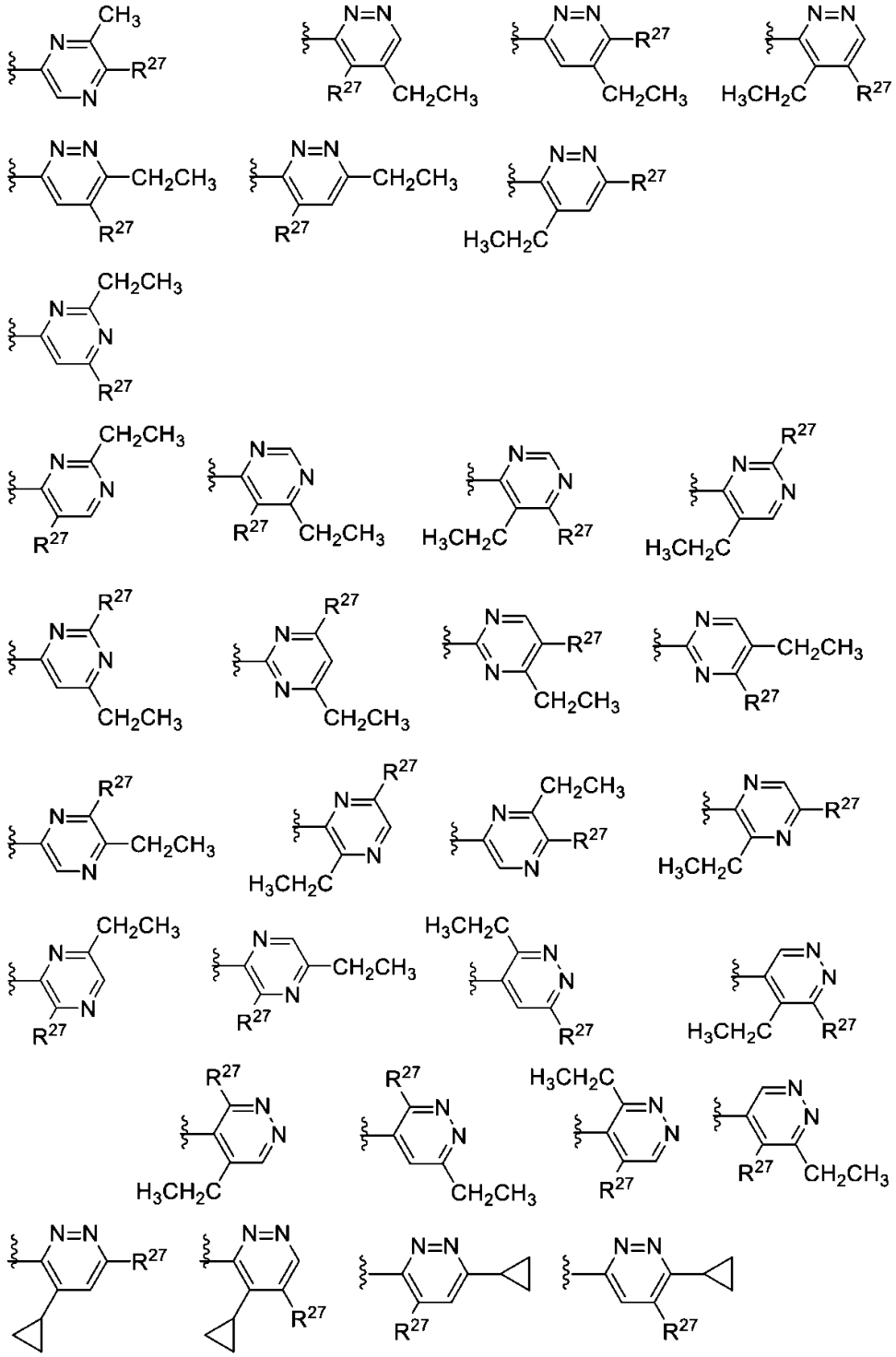
【０３８９】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

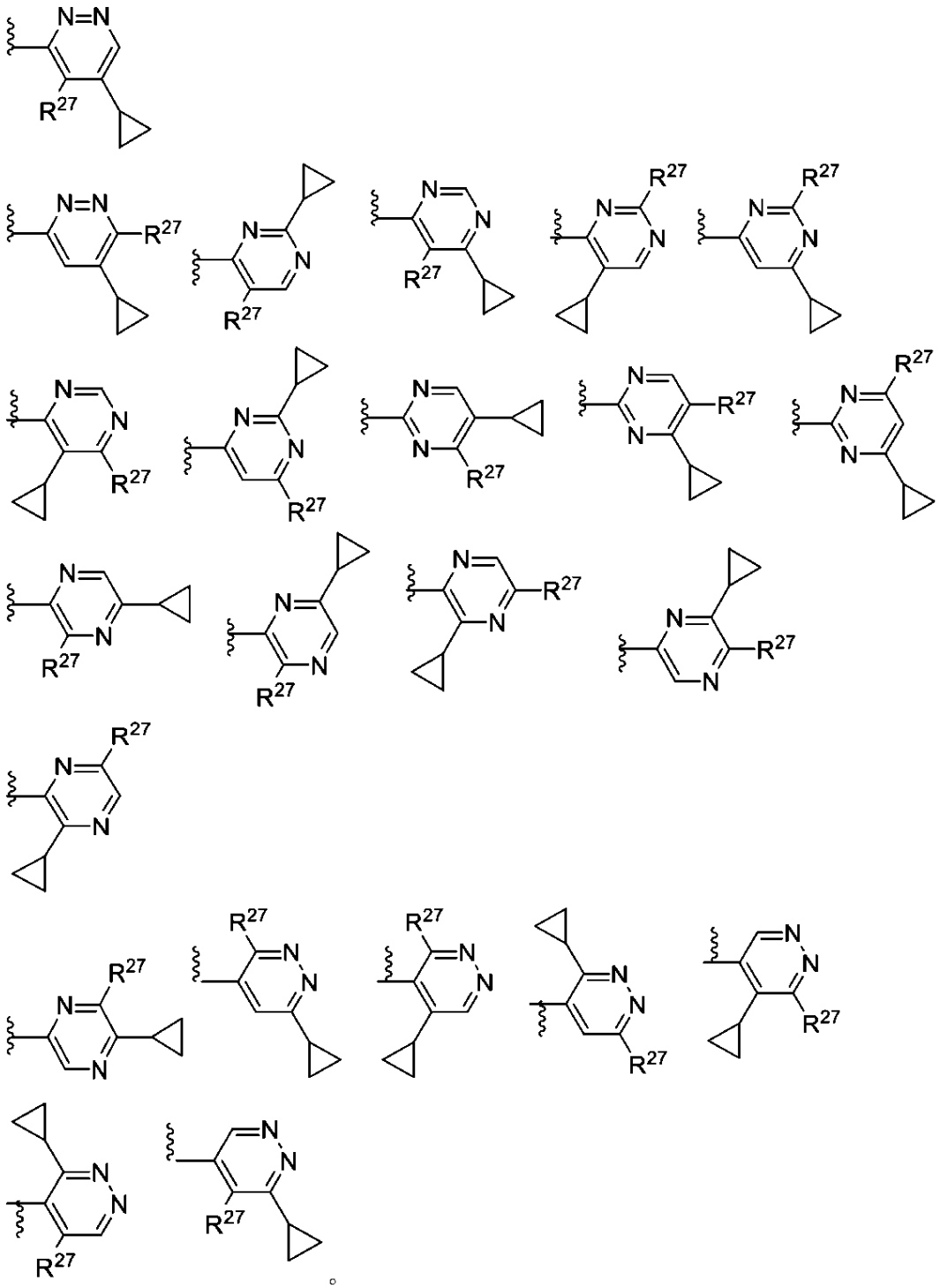
【化３５１】



【化３５２】



【化３５３】



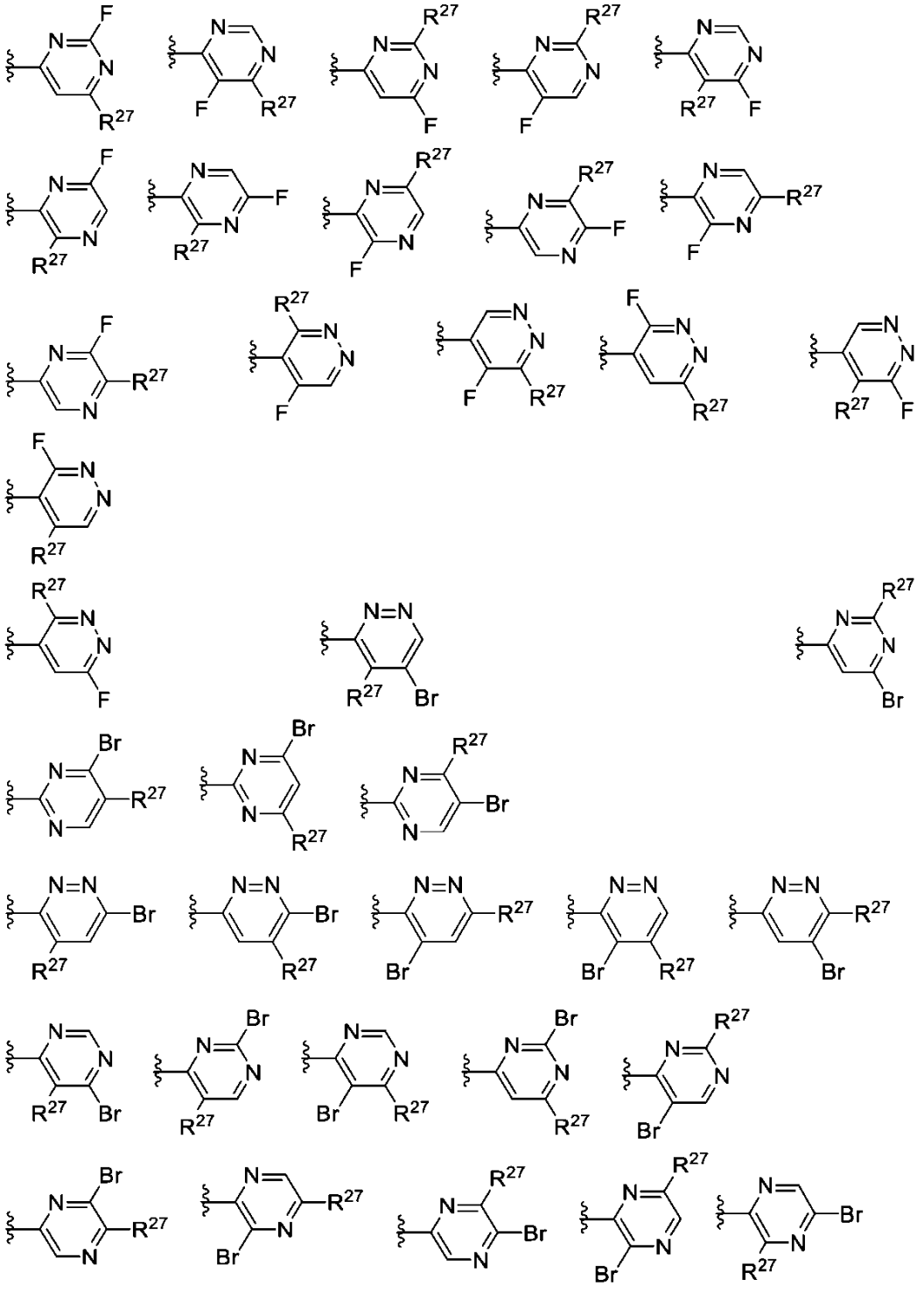
【０３９０】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

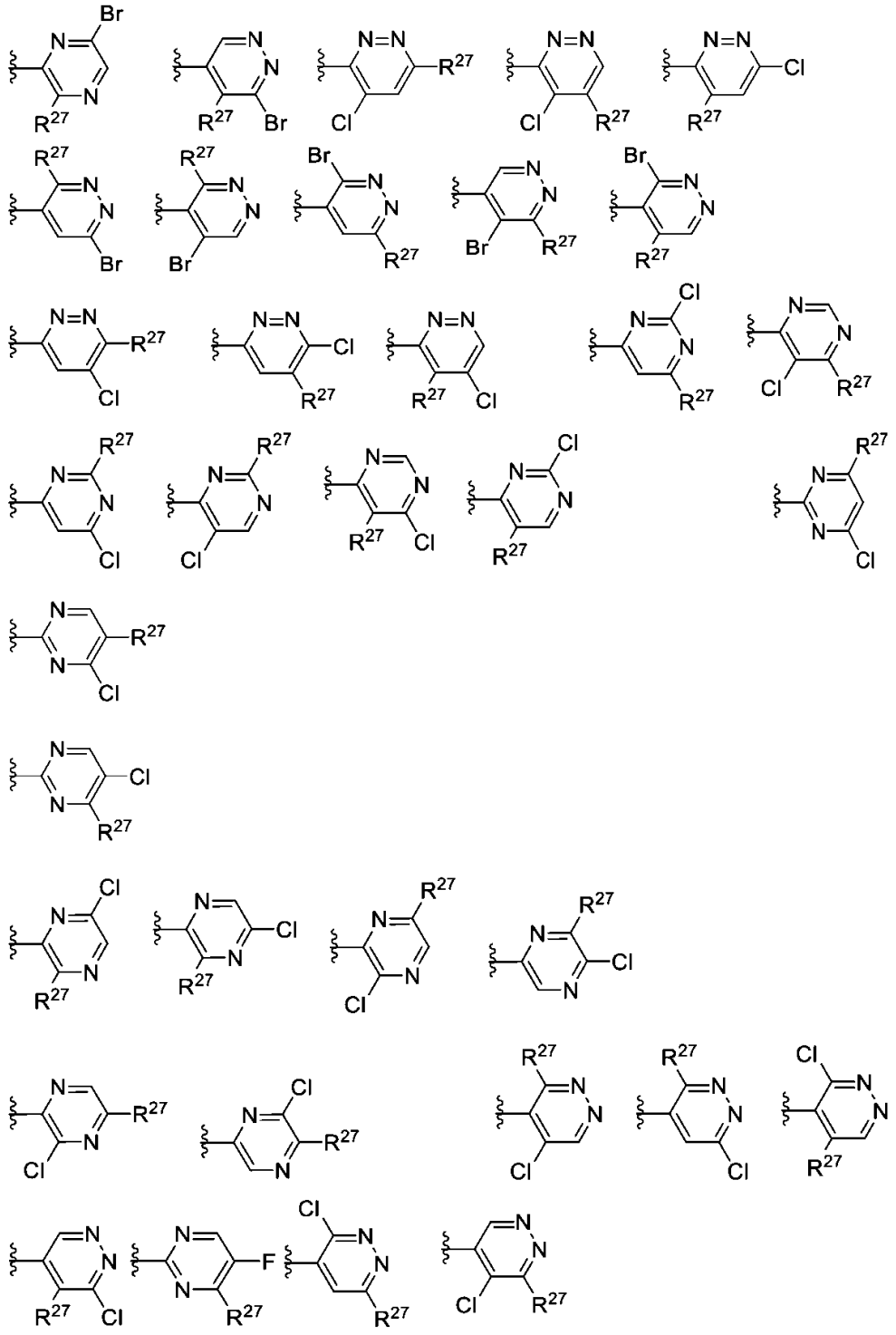
【化３５４】



【化３５５】



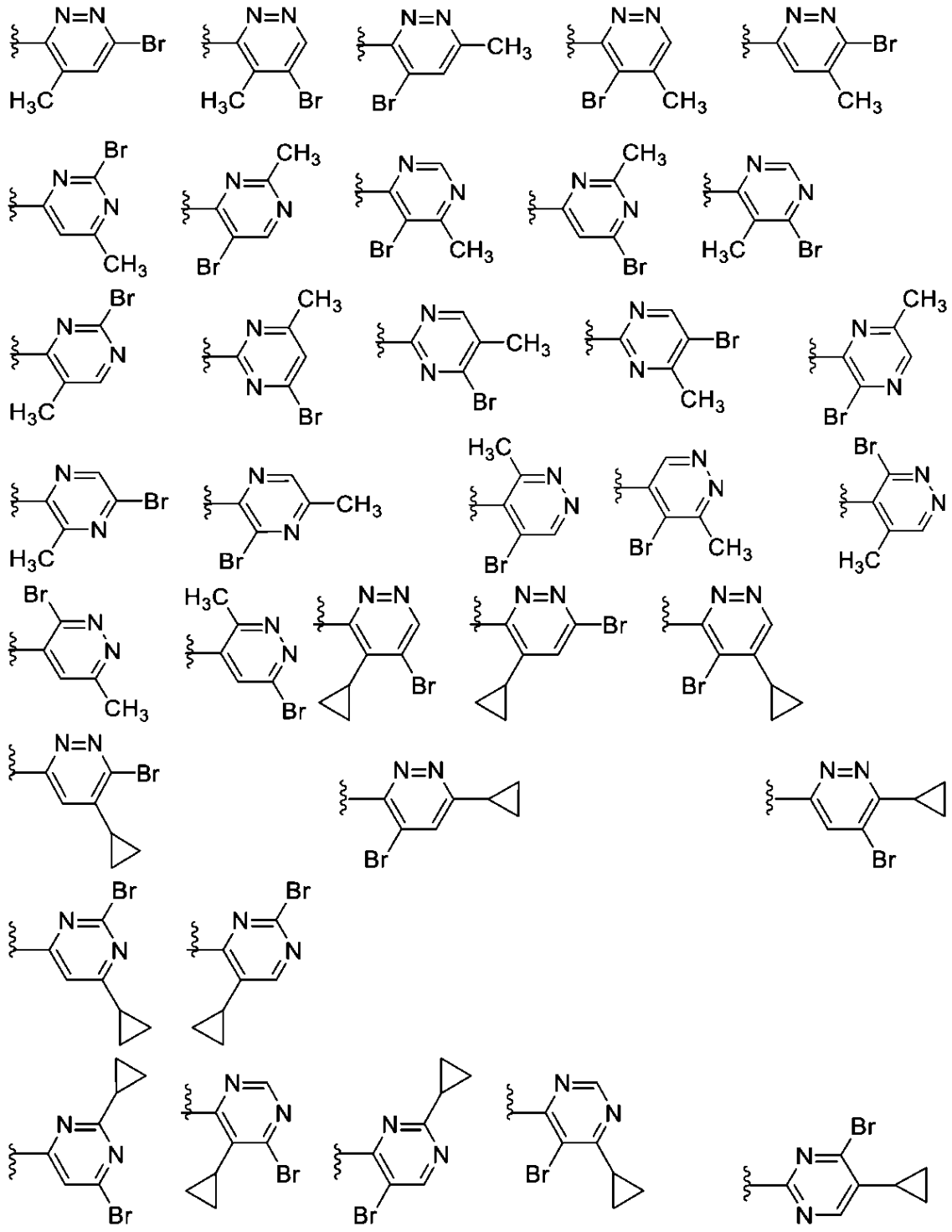
【化３５６】



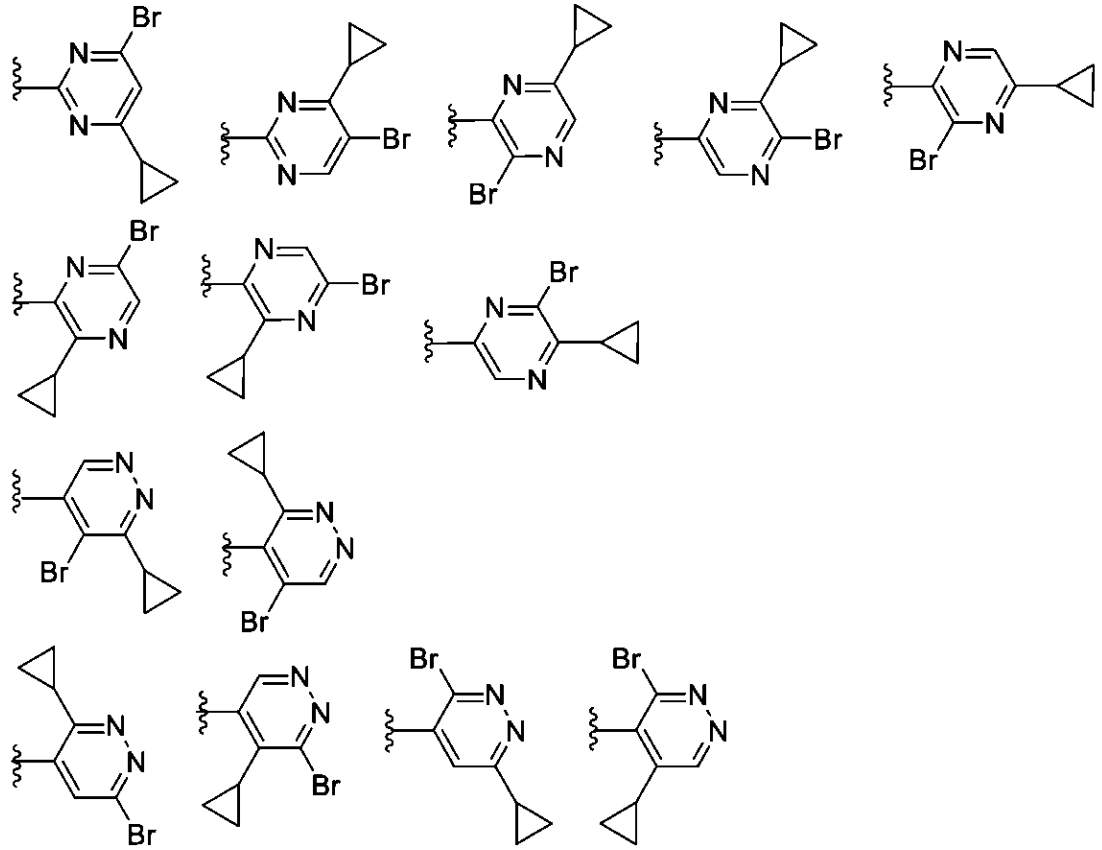
【０３９１】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３５７】



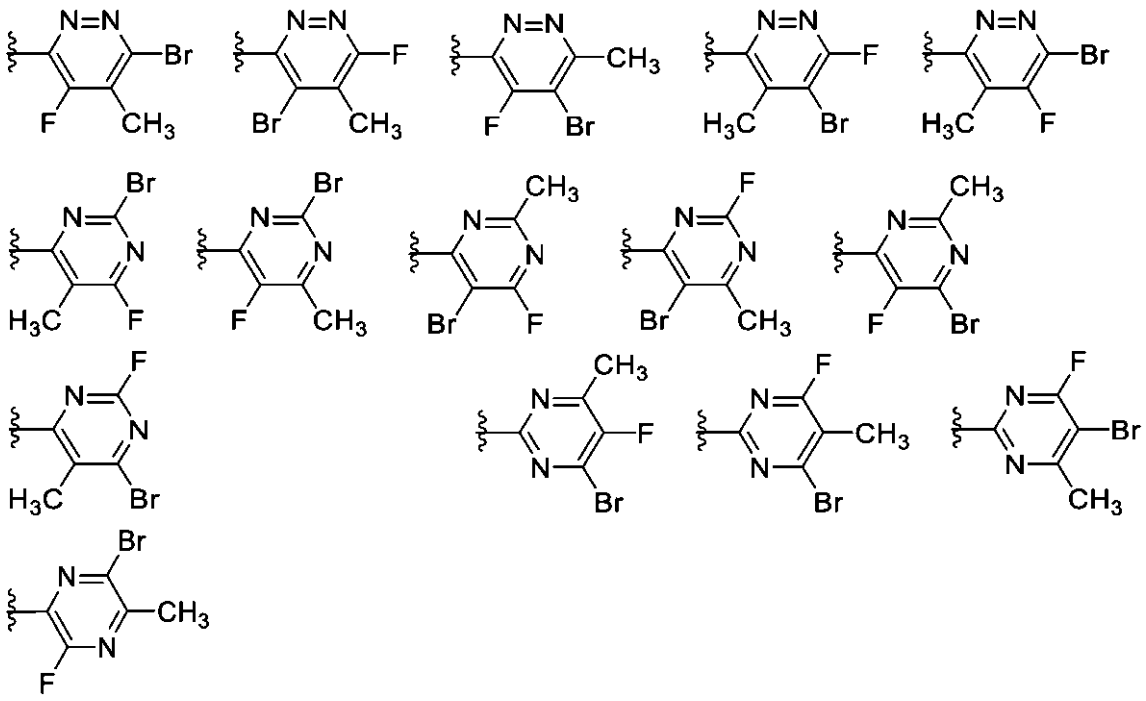
【化３５８】



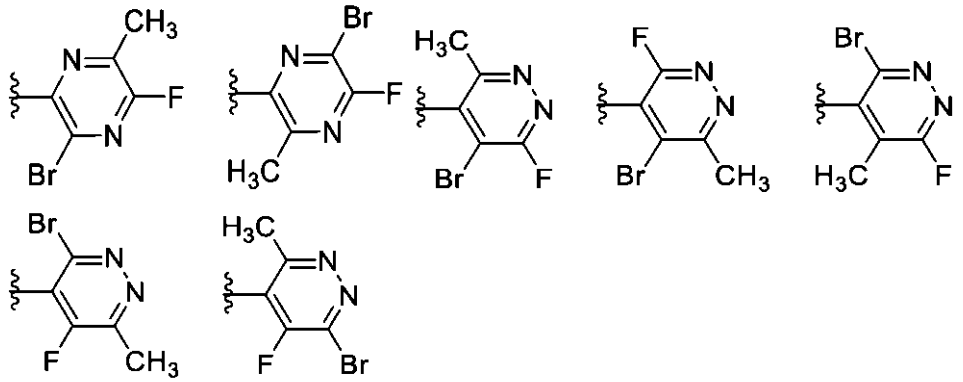
【０３９２】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３５９】



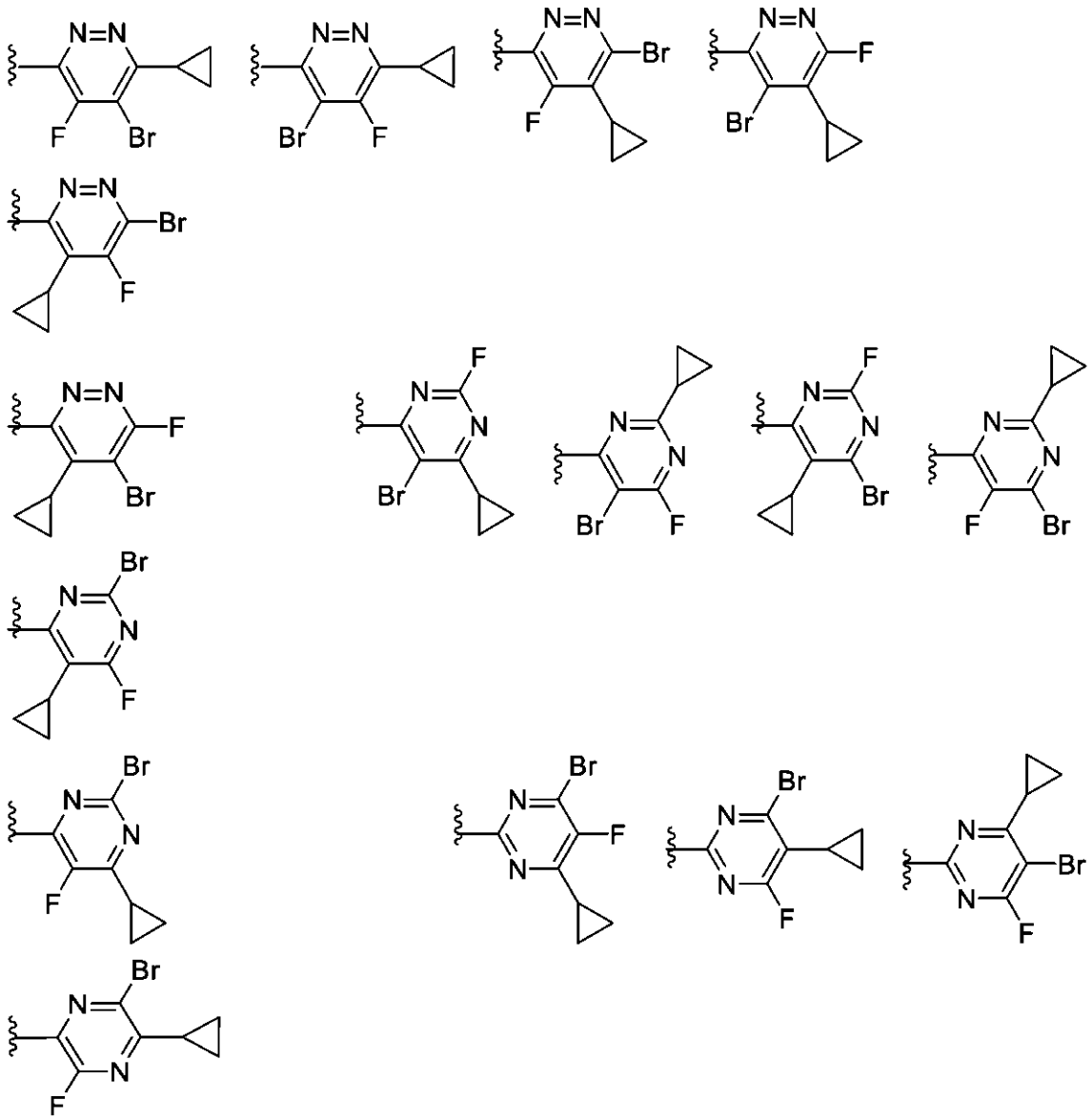
【化３６０】



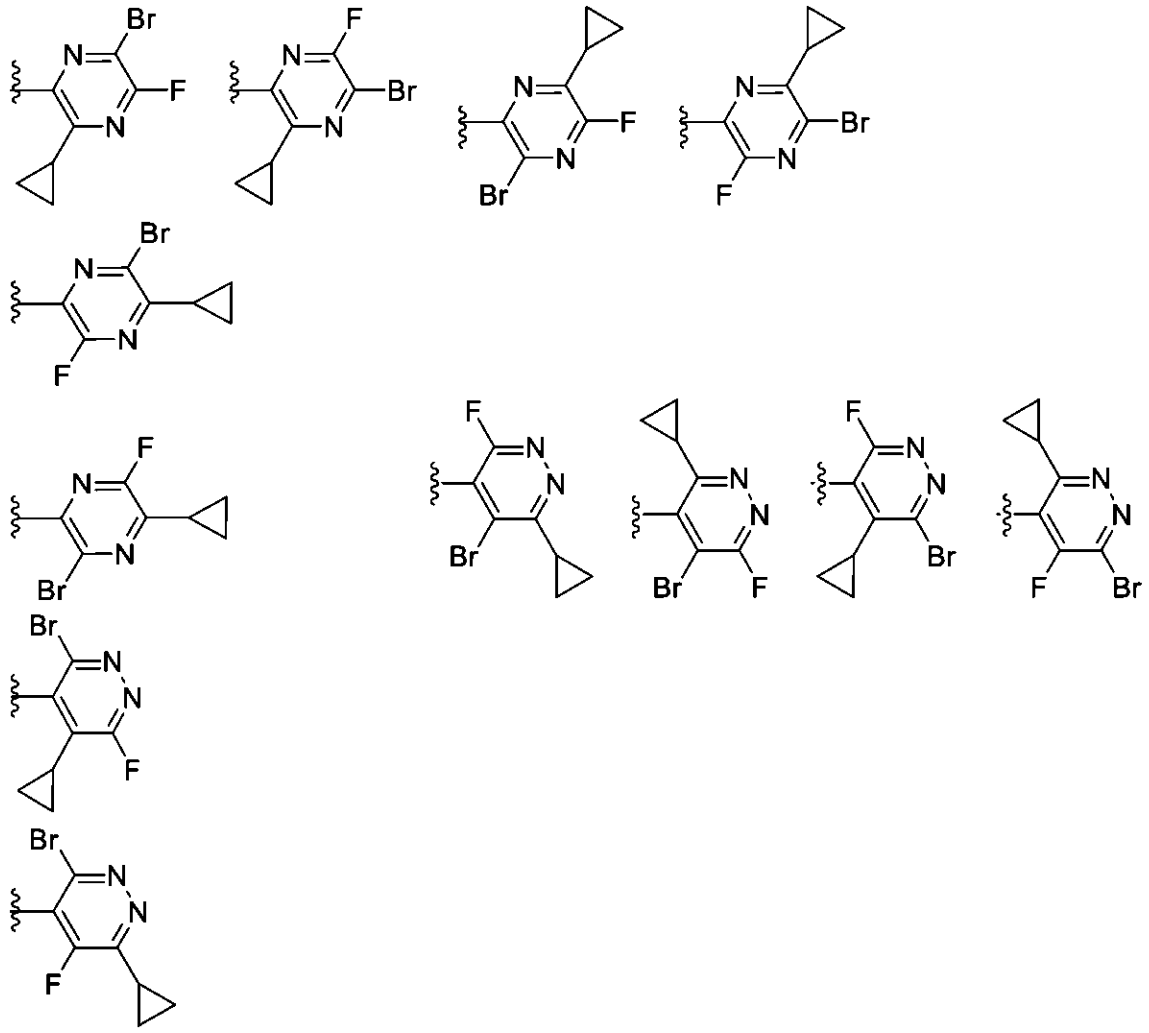
【０３９３】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３６１】



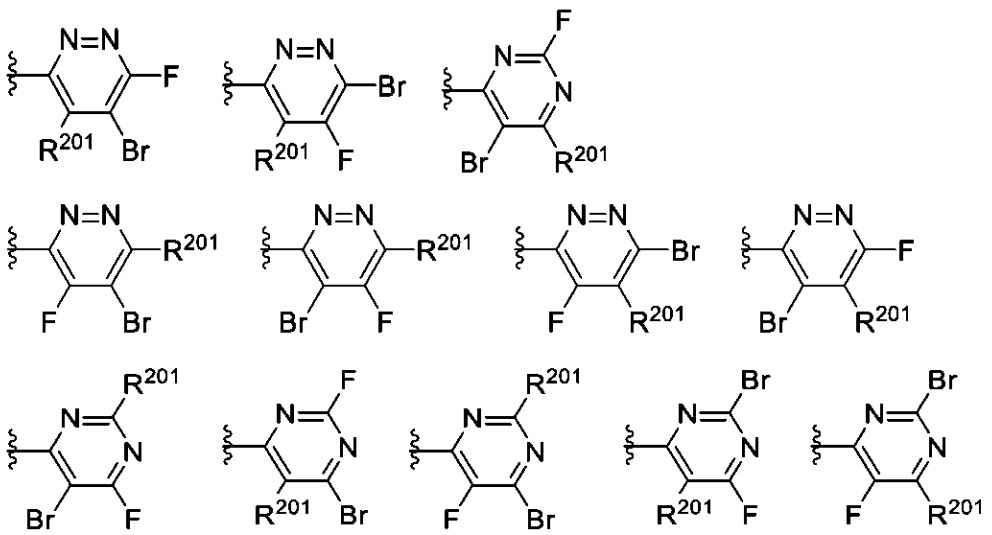
【化３６２】



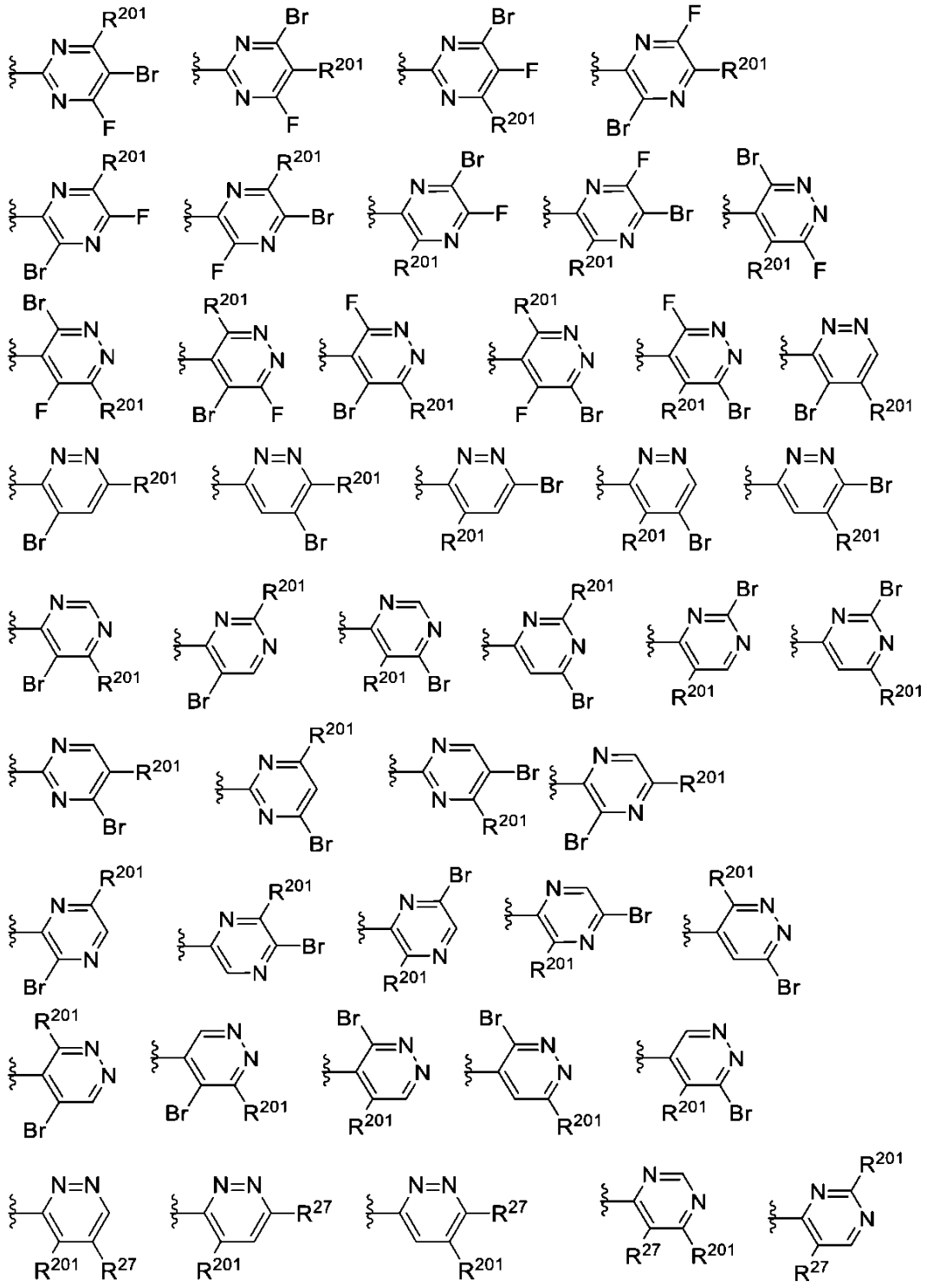
【０３９４】

一実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

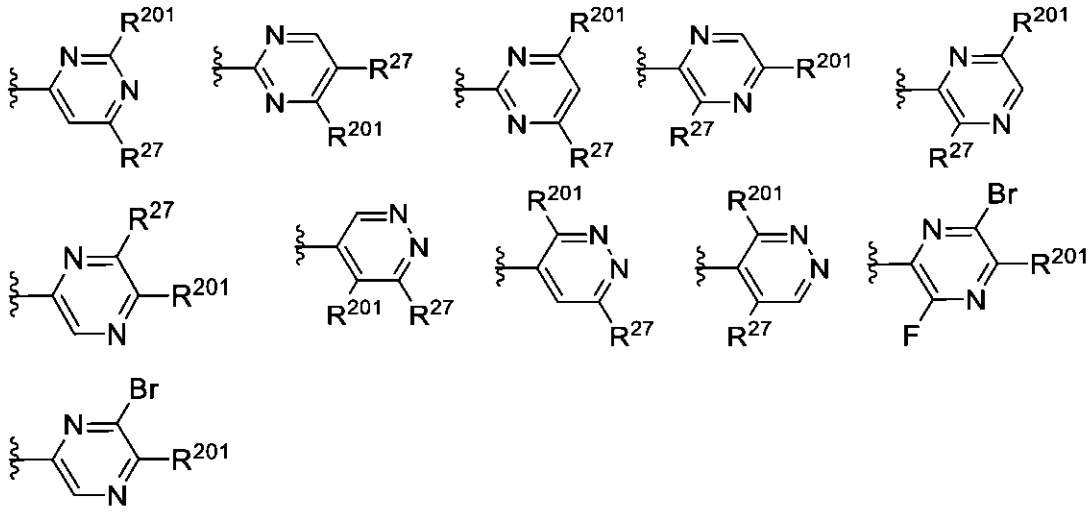
【化３６３】



【化３６４】



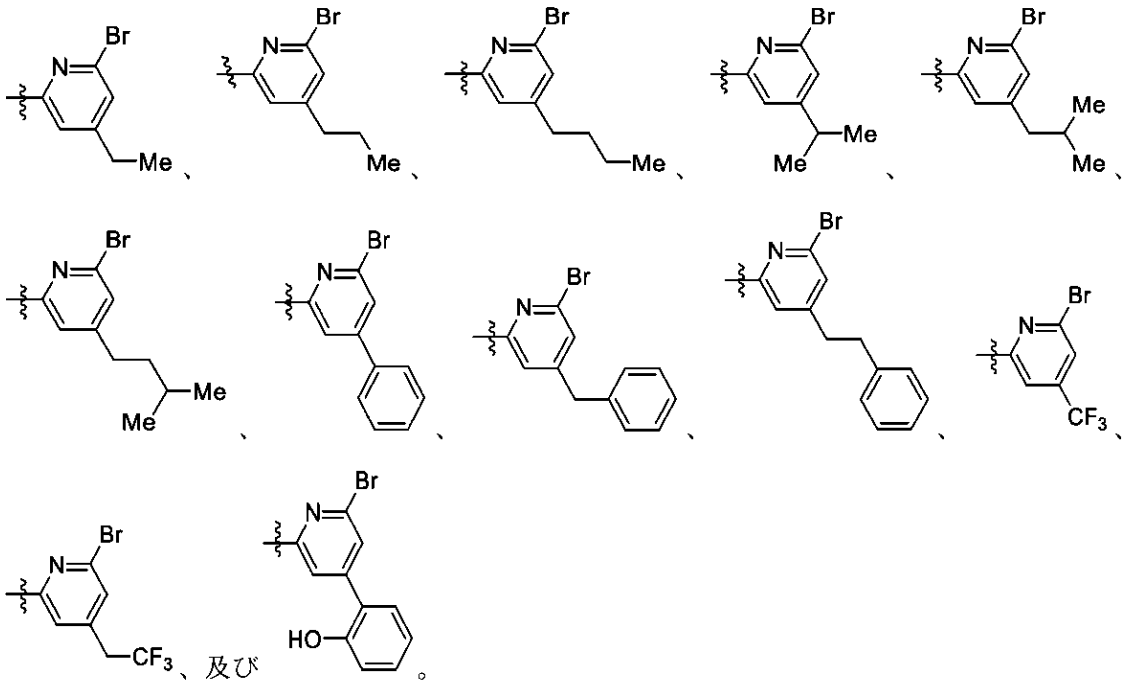
【化３６５】



【０３９５】

別の実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

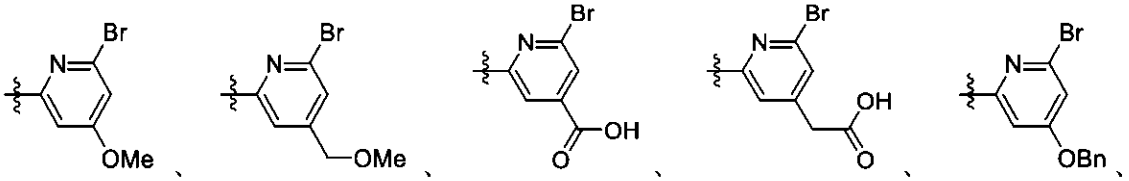
【化３６６】



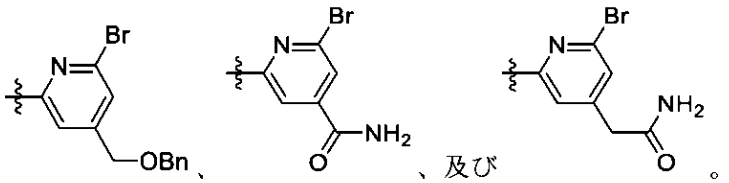
【０３９６】

別の実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３６７】



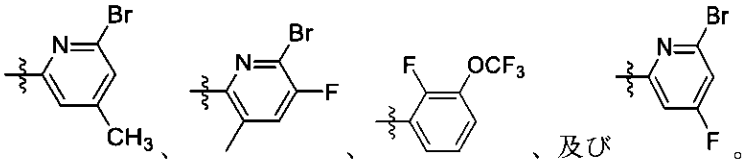
【化３６８】



【０３９７】

別の実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

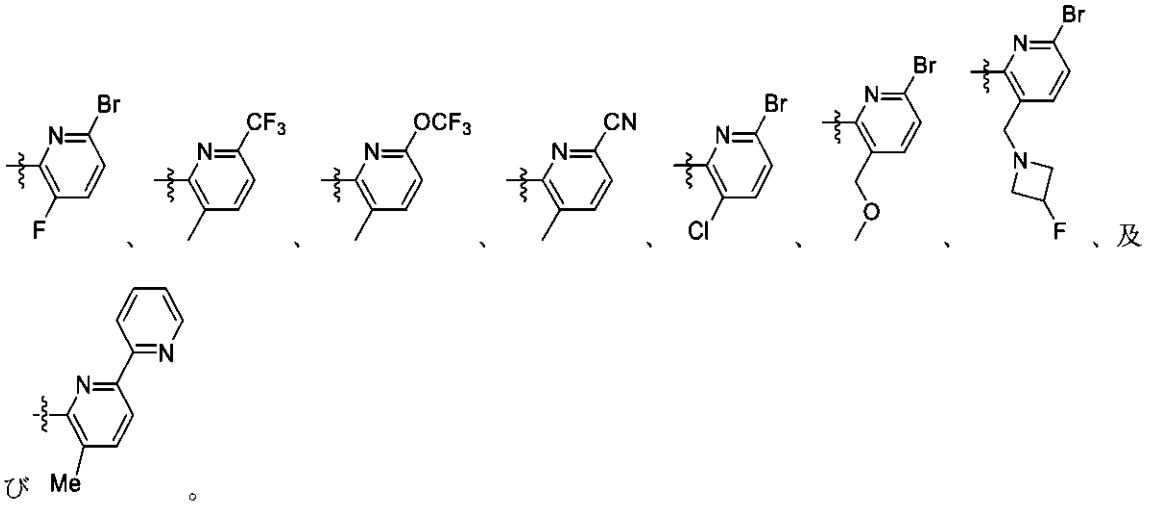
【化３６９】



【０３９８】

別の実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

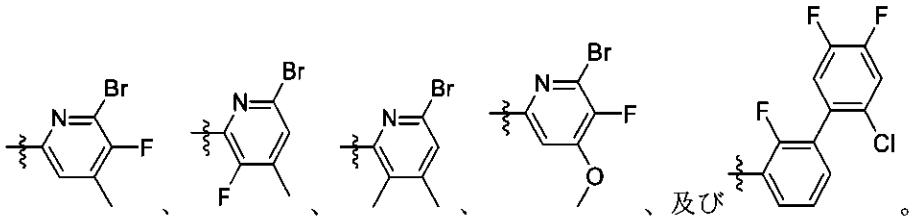
【化３７０】



【０３９９】

別の実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

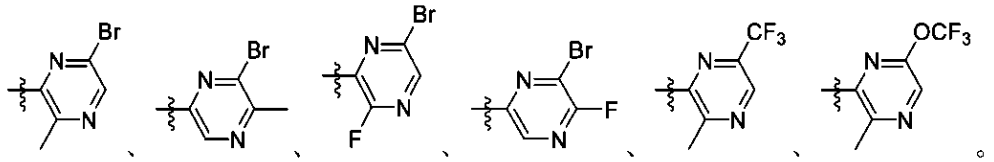
【化３７１】



【０４００】

別の実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

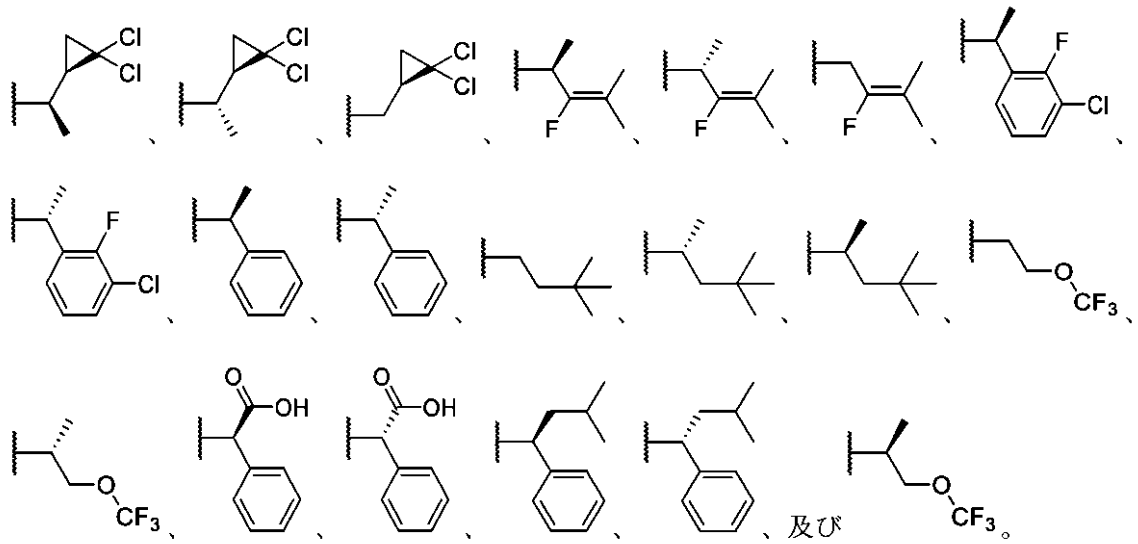
【化３７２】



【０４０１】

代替の実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

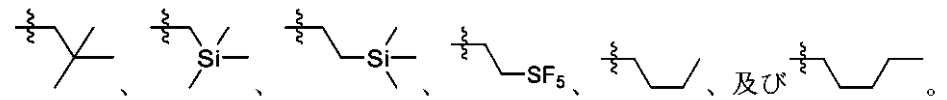
【化３７３】



【０４０２】

別の代替の実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３７４】



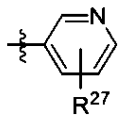
【０４０３】

別の代替の実施形態では、Ｂ１は、－アルキル－Ｓｉ（アルキル）$_3$または－アルキル－SF_5である。

【０４０４】

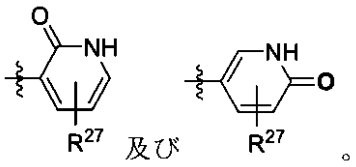
別の代替の実施形態では、Ｂ１は、オキソで置換されたＢ環である。この実施形態では、Ｂ環が窒素含有ヘテロアリール基である場合、さらに窒素を本明細書で定義されるように置換してもよい。例えば：オキソで置換された

【化３７５】



は、以下の化合物から選択することができる：

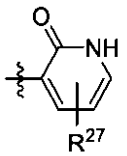
【化３７６】



。

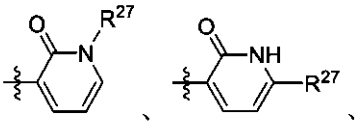
そして、

【化３７７】

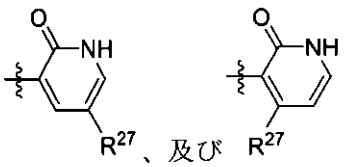


の例として：

【化３７８】



、

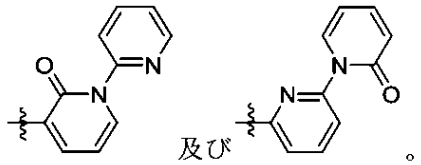


が挙げられる。

【０４０５】

別の代替の実施形態では、Ｂ１は、以下から選択される：

【化３７９】

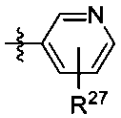


。

【０４０６】

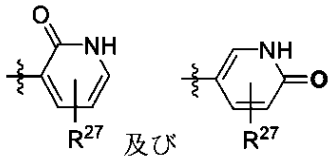
別の代替の実施形態では、Ｒ３２は、価数によって許容されるように、オキソで置換されたヘテロアリール環である。この実施形態では、Ｒ３２環が窒素含有ヘテロアリール基である場合、さらに窒素を本明細書で定義されるように置換してもよい。例えば：オキソで置換された

【化３８０】



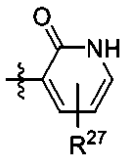
は、以下の化合物から選択することができる：

【化３８１】



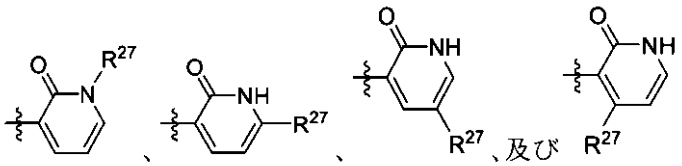
そして、

【化３８２】



の例として：

【化３８３】

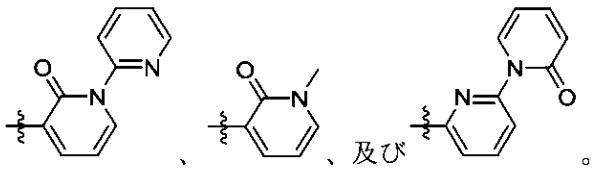


が挙げられる。

【０４０７】

別の代替の実施形態では、R^{32}は、以下から選択される：

【化３８４】



。

【０４０８】

特定の実施形態では、R^{32}が、アリール、ヘテロアリール、及び複素環から選択され、その場合、アリール、ヘテロアリール、または複素環を、場合により、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、$-CO_2R^{11}$、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、$-SO_2R^{11}$、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つの基で置換することができ、その場合、複素環は、炭素原子を介してＡ環に結合する。

【０４０９】

特定の実施形態では、R^{32}は、アリール、ヘテロアリール、及び複素環から選択され、その場合、アリール、ヘテロアリール、または複素環を、場合により、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、－Ｃ（Ｏ）R^{11}、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、$-SO_2R^{11}$、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つの基で置換することができ、その場合、複素環は、炭素原子を介してＡ環に結合する。

【０４１０】

医薬製剤

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することができるが、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、もしく単離された異性体を含む医薬組成物として投与する。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、または代替の実施形態では、化合物及び少なくとも１つの追加的な活性薬剤を含み得る。

【０４１１】

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、自己免疫性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、自己免疫性を含む免疫性の障害または補体Ｄ因子関連障害の治癒を引き起こすか；または、炎症性、自己免疫性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ことができる。

【０４１２】

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。

【０４１３】

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。

【０４１４】

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、及び場合により、約０．１ｍｇ～約２０００ｍｇ、約１０ｍｇ～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、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、Ｎ－オキシド、同位体類似体、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、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、Ｎ－オキシド、同位体類似体、プロドラッグ、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。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（Ｑ２ｄ）、３日に１回（Ｑ３ｄ）、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することができる。

【０４１５】

従来の薬学的に許容される担体を含有する投薬単位製剤中の、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、投与してもよい。眼への送達のために、化合物を、必要に応じて、例えば、溶液、懸濁液、または他の製剤として、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、ムチン、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することができる。

【０４１６】

医薬組成物を、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、医療機器で、坐剤、バッカル錠、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、製剤化してもよい。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有する適切なサイズの単位用量に細分される。

【０４１７】

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、第５，０１３，５５７号、第５，４５６，９２３号、第５，５７６，０２５号、第５，７２３，２６９号、第５，８５８，４１１号、第６，２５４，８８９号、第６，３０３，１４８号、第６，３９５，３０２号、第６，４９７，９０３号、第７，０６０，２９６号、第７，０７８，０５７号、第７，４０４，８２８号、第８，２０２，９１２号、第８，２５７，７４１号、第８，２６３，１２８号、第８，３３７，８９９号、第８，４３１，１５９号、第９，０２８，８７０号、第９，０６０，９３８号、第９，２１１，２６１号、第９，２６５，７３１号、第９，３５８，４７８号、及び第９，３８７，２５２号が挙げられる。

【０４１８】

本明細書において企図される医薬組成物には、場合により、担体を含ませることができる。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、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、ラクトース、マンニトール、キシリトール、結晶セルロース、二リン酸カルシウム、及びデンプンが挙げられる。界面活性剤の例として、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、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、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、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、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、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。

【０４１９】

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、式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、式ＸＸＩ、式ＸＸＩＩ、または式ＸＸＩＩＩの化合物または塩をさらに含み、場合により、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ルエタノールアミン（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）；ヘキサンデカノール；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エート（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；ポロキソマー；ソルビタントリオレエ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；ホスファチジルエタノールアミン（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；ステアリルアミン；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；リシノール酸グリセロール；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、カードラン、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－ジオキサン－２オン））、ポリ無水物（例えば、ポリ（セバシン無水物））、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Ｅ　ＴＰＧＳ（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／ＰＰＯ）、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。

【０４２０】

いくつかの実施形態では、医薬製剤には、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－ｃｏ－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－ジオキサン－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Ｐａｐｉｓｏｖ，２００１，ＡＣＳ Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ Ｓｅｒｉｅｓ，７８６：３０１を参照のこと。

【０４２１】

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。

【０４２２】

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、及び低温鋳造が挙げられるが、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、場合により、粒子形成中に粒子に組み込むことができる。

【０４２３】

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撹拌し、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、サイズや形態の異なるナノ粒子を得ることができる。

【０４２４】

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可能性がある。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することができる。

【０４２５】

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）に撹拌して懸濁し、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。

【０４２６】

一態様では、本明細書に記載するように、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と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することができる。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。

【０４２７】

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ができる。微粒子とナノ粒子は、この方法を使用して取得することができる。

【０４２８】

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薬を含む。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、記載する噴霧乾燥分散体のいずれかをコーティングして、コーティングされた錠剤を形成することができる。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。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することができる。

【０４２９】

一態様では、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することができる。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。

【０４３０】

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－９２９　４０６；ＧＢ－Ｂ－９２９　４０　１；ならびに米国特許第３，２６６，９８７号、第４，７９４，０００号、及び第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。
【０４３１】
一態様では、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薬を含む。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することができる。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。
【０４３２】
制御放出ミクロスフェアの超低温鋳造の方法は、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と、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。
【０４３３】
一態様では、本発明の化合物を、低温鋳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、低温鋳造により形成される粒子を提供する。別の実施形態では、低温鋳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、低温鋳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。別の実施形態では、低温鋳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することができる。代替の実施形態では、低温鋳造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。
【０４３４】
本発明の一態様では、例えば、送達及び／または持続放出送達を簡便にするために、本明細書に記載の有効量の活性化合物をナノ粒子に組み込む。ナノスケールでの物質の使用は、溶解性、拡散性、血液循環半減期、薬物放出特性、及び／または免疫原性などの基本的な物理的特性を改変する能力を提供する。がん、糖尿病、疼痛、喘息、アレルギー、及び感染症の治療のために、多くのナノ粒子ベースの治療薬及び診断薬が開発されてきた。これらのナノスケールの薬剤は、より効果的及び／またはより便利な投与経路を提供し、治療毒性を低下させ、製品のライフサイクルを延長し、最終的には医療費を削減し得る。治療用送達系として、ナノ粒子は、標的化送達及び制御放出を可能にする。
【０４３５】
さらに、ナノ粒子ベースの化合物送達を使用して、化合物を持続速度で放出し、したがって投与頻度を下げ、全身性副作用を最小限に抑えるために標的化された方法で薬物を送達するか、または併用療法のために２つ以上の薬物を同時に送達して相乗効果を生み出し、薬剤耐性を抑制することができる。多くのナノテクノロジーベースの治療製品が臨床用途のために承認されている。これらの製品の中で、リポソーム薬とポリマーベースの複合体が製品の大部分を占めている。Ｚｈａｎｇ，Ｌ．，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ：Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔｓ，Ｃｌｉｎ．Ｐｈａｒｍ．ａｎｄ Ｔｈｅｒ．，８３（５）：７６１－７６９，２００８を参照のこと。
【０４３６】
ナノ粒子の製造方法は当技術分野で公知である。例えば、Ｍｕｌｌｅｒ，Ｒ．Ｈ．，ｅｔ ａｌ．，Ｓｏｌｉｄ ｌｉｐｉｄ ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅｓ（ＳＬＮ）ｆｏｒ ｃ

ontrolled drug delivery － a review of the state of the art，Eur．H．Pharm．Biopharm．，５０：１６１－１７７，２０００；US８，６９１，７５０ to Consien et al．；WO２０１２／１４５８０１ to Kanwar．US８，５８０，３１１ to Armes，S．et al．；Petros，R．A．and DeSimone，J．M．，Strategies in the design of nanoparticles for therapeutic applications，Nature Reviews／Drug Discovery，vol．９：６１５－６２７，２０１０；US８，４６５，７７５；US８，４４４，８９９；US８，４２０，１２４；US８，２６３，１２９；US８，１５８，７２８；８，２６８，４４６；Pellegrino et al．，２００５，Small，１：４８；Murray et al．，２０００，Ann．Rev．Mat．Sci．，３０：５４５；及びTrindade et al．，２００１，Chem．Mat．，１３：３８４３；を参照されたく、すべて参照により本明細書に援用される。さらなる方法が文献に記載されている（例えば、Doubrow，Ed．，“Microcapsules and Nanoparticles in Medicine and Pharmacy，” CRC Press，Boca Raton，１９９２；Mathiowitz et al．，１９８７，J．Control．Release，５：１３；Mathiowitz et al．，１９８７，Reactive Polymers，６：２７５；及びMathiowitz et al．，１９８８，J．Appl．Polymer Sci．，３５：７５５；米国特許第５，５７８，３２５号及び第６，００７，８４５号；P．Paolicelli et al．，“Surface－modified PLGA－based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus－like Particles” Nanomedicine．５（６）：８４３－８５３（２０１０））、Grefらの米国特許第５，５４３，１５８号、またはVon AndrianらのWO公開WO２００９／０５１８３７ Zauner et al．１９９８，Adv．Drug Del．Rev．，３０：９７；及びKabanov et al．，１９９５，Bioconjugate Chem．，６：７；（PEI；Boussif et al．，１９９５，Proc．Natl．Acad．Sci．，USA，１９９５，９２：７２９７）、及びポリ（アミドアミン）デンドリマー（Kukowska－Latallo et al．，１９９６，Proc．Natl．Acad．Sci．，USA，９３：４８９７；Tang et al．，１９９６，Bioconjugate Chem．，７：７０３；及びHaensler et al．，１９９３，Bioconjugate Chem．，４：３７２；Putnam et al．，１９９９，Macromolecules，３２：３６５８；Barrera et al．，１９９３，J．Am．Chem．Soc．，１１５：１１０１０；Kwon et al．，１９８９，Macromolecules，２２：３２５０；Lim et al．，１９９９，J．Am．Chem．Soc．，１２１：５６３３；ならびにZhou et al．，１９９０，Macromolecules，２３：３３９９）を参照のこと。これらのポリエステルの例として、ポリ（Ｌ－ラクチド－ｃｏ－Ｌ－リジン）（Barrera et al．，１９９３，J．Am．Chem．Soc．，１１５：１１０１０）、ポリ（セリンエステル）（Zhou et al．，１９９０，Macromolecules，２３：３３９９）、ポリ（４－ヒドロキシ－Ｌ－プロリンエステル）（Putnam et al．，１９９９，Macromolecules，３２：３６５８；及びLim et al．，１９９９，J．Am．Chem．Soc．，１２１：５６３３）、及びポリ（４－ヒドロキシ－Ｌ－プロリンエステル）（Putnam et al．，１９９９，Macromolecules，３２：３６５８；及びLim et al．，１９９９，J．Am．Chem．Soc．，１２１：５６３３；米国特許第６，１２３，７２７号；米国特許第５，８０４，１７８号；米国特許第５，７７０，４１７号；米国特許第５，７３６，３７２号；米国特許第５，７１６，４０４号；米国特許第６，０９５，１４８

号；第５，８３７，７５２号；米国特許第５，９０２，５９９号；米国特許第５，６９６，１７５号；米国特許第５，５１４，３７８号；米国特許第５，５１２，６００号；米国特許第５，３９９，６６５号；米国特許第５，０１９，３７９号；米国特許第５，０１０，１６７号；米国特許第４，８０６，６２１号；米国特許第４，６３８，０４５号；及び米国特許第４，９４６，９２９号；Ｗａｎｇ ｅｔ ａｌ．，２００１，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１２３：９４８０；Ｌｉｍ ｅｔ ａｌ．，２００１，Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，１２３：２４６０；Ｌａｎｇｅｒ，２０００，Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．，３３：９４；Ｌａｎｇｅｒ，１９９９，Ｊ．Ｃｏｎｔｒｏｌ．Ｒｅｌｅａｓｅ，６２：７；及びＵｈｒｉｃｈ ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．，９９：３１８１；Ｃｏｎｃｉｓｅ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ ｏｆ Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｏｌｙｍｅｒｉｃ Ａｍｉｎｅｓ ａｎｄ Ａｍｍｏｎｉｕｍ Ｓａｌｔｓ，Ｅｄ．ｂｙ Ｇｏｅｔｈａｌｓ，Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，１９８０；Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｐｏｌｙｍｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｂｙ Ｏｄｉａｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，２００４；Ｃｏｎｔｅｍｐｏｒａｒｙ Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｂｙ Ａｌｌｃｏｃｋ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｅｎｔｉｃｅ－Ｈａｌｌ，１９８１；Ｄｅｍｉｎｇ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｎａｔｕｒｅ，３９０：３８６；及び米国特許第６，５０６，５７７号，第６，６３２，９２２号，第６，６８６，４４６号，及び第６，８１８，７３２号；Ｃ．Ａｓｔｅｔｅ ｅｔ ａｌ．，“Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ ａｎｄ ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ ｏｆ ＰＬＧＡ ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅｓ” Ｊ．Ｂｉｏｍａｔｅｒ．Ｓｃｉ．Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｅｄｎ，Ｖｏｌ．１７，Ｎｏ．３，ｐｐ．２４７－２８９（２００６）；Ｋ．Ａｖｇｏｕｓｔａｋｉｓ “Ｐｅｇｙｌａｔｅｄ Ｐｏｌｙ（Ｌａｃｔｉｄｅ） ａｎｄ Ｐｏｌｙ（Ｌａｃｔｉｄｅ－Ｃｏ－Ｇｌｙｃｏｌｉｄｅ） Ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅｓ：Ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ，Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ ａｎｄ Ｐｏｓｓｉｂｌｅ Ａｐｐｌｉｃａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ” Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ １：３２１－３３３（２００４）；Ｃ．Ｒｅｉｓ ｅｔ ａｌ．，“Ｎａｎｏｅｎｃａｐｓｕｌａｔｉｏｎ Ⅰ．Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ ｐｒｅｐａｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｄｒｕｇ－ｌｏａｄｅｄ ｐｏｌｙｍｅｒｉｃ ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅｓ” Ｎａｎｏｍｅｄｉｃｉｎｅ ２：８－２１（２００６）；Ｐ．Ｐａｏｌｉｃｅｌｌｉ ｅｔ ａｌ．，“Ｓｕｒｆａｃｅ－ｍｏｄｉｆｉｅｄ ＰＬＧＡ－ｂａｓｅｄ Ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｔｈａｔ ｃａｎ Ｅｆｆｉｃｉｅｎｔｌｙ Ａｓｓｏｃｉａｔｅ ａｎｄ Ｄｅｌｉｖｅｒ Ｖｉｒｕｓ－ｌｉｋｅ Ｐａｒｔｉｃｌｅｓ” Ｎａｎｏｍｅｄｉｃｉｎｅ．５（６）：８４３－８５３（２０１０）；Ｕｎｇｅｒ Ｏｃｔ．１４，２００３の米国特許第６，６３２，６７１号が挙げられ、すべて参照により本明細書に援用される。

【０４３７】

一実施形態では、ポリマー粒子は、約０．１ｎｍ～約１００００ｎｍ、約１ｎｍ～約１０００ｎｍ、約１０ｎｍ～１０００ｎｍ、約１ｎｍ～１００ｎｍ、約１ｎｍ～１０ｎｍ、約１ｎｍ～５０ｎｍ、約１００ｎｍ～８００ｎｍ、約４００ｎｍ～６００ｎｍ、または約５００ｎｍである。一実施形態では、微粒子は、約０．１ｎｍ、０．５ｎｍ、１．０ｎｍ、５．０ｎｍ、１０ｎｍ、２５ｎｍ、５０ｎｍ、７５ｎｍ、１００ｎｍ、１５０ｎｍ、２００ｎｍ、２５０ｎｍ、３００ｎｍ、４００ｎｍ、４５０ｎｍ、５００ｎｍ、５５０ｎｍ、６００ｎｍ、６５０ｎｍ、７００ｎｍ、７５０ｎｍ、８００ｎｍ、８５０ｎｍ、９００ｎｍ、９５０ｎｍ、１０００ｎｍ、１２５０ｎｍ、１５００ｎｍ、１７５０ｎｍ、または２０００ｎｍ以下である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物を、ナノ粒子、例えば、ポリスチレン粒子、ＰＬＧＡ粒子、ＰＬＡ粒子、または他のナノ粒子で使用するポリマーに共有結合させてもよい。

【０４３８】

医薬組成物は、経口投与用に製剤化することができる。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％の化合物を含有させることができる。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％の化合物を含有させることができる。

【０４３９】

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。

【０４４０】

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、ワセリン、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。

【０４４１】

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 Ｒｅｓｅａｒｃｈ３（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することができる。

【０４４２】

肺への投与に適した医薬組成物は、広範囲の受動的呼気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。呼吸送達に最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。

【０４４３】

吸入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、ＵＳ７，３８３，８３７（題名「Ｉｎｈａｌａｔｉｏｎ ｄｅｖｉｃｅ」）（ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ Ｂｅｅｃｈａｍ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）；ＷＯ／２００６／０３３５８４（題名「Ｐｏｗｄｅｒ ｉｎｈａｌｅｒ」）（Ｇｌａｘｏ ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ ＳＡ）；ＷＯ／２００５／０４４１８６（題名「Ｉｎｈａｌａｂｌｅ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ ｅｍｐｌｏｙｉｎｇ ｄｅｓｉｃｃａｔｉｎｇ ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｉｎｇ ｔｈｅ ｓａｍｅ」）（Ｇｌａｘｏ Ｇｒｏｕｐ Ｌｔｄ及びＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ Ｂｅｅｃｈａｍ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）；ＵＳ９，０９５，６７０（題名「Ｉｎｈａｌａｔｉｏｎ ｄｅｖｉｃｅ ａｎｄ ｍｅｔｈｏｄ ｏｆ ｄｉｓｐｅｎｓｉｎｇ ｍｅｄｉｃａｍｅｎｔ」）、ＵＳ８，２０５，６１１（題名「Ｄｒｙ ｐｏｗｄｅｒ ｉｎｈａｌｅｒ」）（Ａｓｔｒａｚｅｎｅｃａ ＡＢ）；ＷＯ／２０１３／０３８１７０（題名「Ｉｎｈａｌｅｒ」）（Ａｓｔｒａｚｅｎｅｃａ ＡＢ及びＡｓｔｒａｚｅｎｅｃａ ＵＫ Ｌｔｄ.）；ＵＳ／２０１４／０３５２６９０（題名「Ｉｎｈａｌａｔｉｏｎ Ｄｅｖｉｃｅ ｗｉｔｈ Ｆｅｅｄｂａｃｋ Ｓｙｓｔｅｍ」）、ＵＳ８，９１０，６２５及びＵＳ／２０１５／０１６５１３７（題名「Ｉｎｈａｌａｔｉｏｎ Ｄｅｖｉｃｅ ｆｏｒ Ｕｓｅ ｉｎ Ａｅｒｏｓｏｌ Ｔｈｅｒａｐｙ」）（Ｖｅｃｔｕｒａ ＧｍｂＨ）；ＵＳ６，９４８，４９６（題名「Ｉｎｈａｌｅｒｓ」）、ＵＳ／２００５／０１５２８４９（題名「Ｐｏｗｄｅｒｓ ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ ａｎｔｉ－ａｄｈｅｒｅｎｔ ｍａｔｅｒｉａｌｓ ｆｏｒ ｕｓｅ ｉｎ ｄｒｙ ｐｏｗｄｅｒ ｉｎｈａｌｅｒｓ」），ＵＳ６，５８２，６７

８，ＵＳ８，１３７，６５７，ＵＳ／２００３／０２０２９４４，及びＵＳ／２０１０／０３３０１８８（題名「Ｃａｒｒｉｅｒ ｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｆｏｒ ｕｓｅ ｉｎ ｄｒｙ ｐｏｗｄｅｒ ｉｎｈａｌｅｒｓ」）、ＵＳ６，２２１，３３８（題名「Ｍｅｔｈｏｄ ｏｆ ｐｒｏｄｕｃｉｎｇ ｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｆｏｒ ｕｓｅ ｉｎ ｄｒｙ ｐｏｗｄｅｒ ｉｎｈａｌｅｒｓ」）、ＵＳ６，９８９，１５５（題名「Ｐｏｗｄｅｒｓ」）、ＵＳ／２００７／００４３０３０（題名「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｔｒｅａｔｉｎｇ ｐｒｅｍａｔｕｒｅ ｅｊａｃｕｌａｔｉｏｎ ｂｙ ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ｉｎｈａｌａｔｉｏｎ」）；ＵＳ７，８４５，３４９（題名「Ｉｎｈａｌａｒ」）、ＵＳ／２０１２／０１１４７０９及びＵＳ８，１０１，１６０（題名「Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ Ｕｓｅ ｉｎ Ｉｎｈａｌｅｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ」）、ＵＳ／２０１３／０２８７８５４（題名「Ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ａｎｄ Ｕｓｅｓ」）、ＵＳ／２０１４／００３７７３７及びＵＳ８，５８０，３０６（題名「Ｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｆｏｒ Ｕｓｅ ｉｎ ａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ」）、ＵＳ／２０１５／０１７４３４３（題名「Ｍｉｘｉｎｇ Ｃｈａｎｎｅｌ ｆｏｒ ａｎ Ｉｎｈａｌａｔｉｏｎ Ｄｅｖｉｃｅ」）、ＵＳ７，７４４，８５５及びＵＳ／２０１０／０２８５１４２（題名「Ｍｅｔｈｏｄ ｏｆ ｍａｋｉｎｇ ｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｆｏｒ ｕｓｅ ｉｎ ａ ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ」）、ＵＳ７，５４１，０２２，ＵＳ／２００９／０２６９４１２，及びＵＳ／２０１５／００５０３５０（題名「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｄｒｙ ｐｏｗｄｅｒ ｉｎｈａｌｅｒｓ」）（Ｖｅｃｔｕｒａ Ｌｉｍｉｔｅｄ）が挙げられる。

【０４４４】

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、ＵＳ８，１９２，４０８（題名「Ｏｃｕｌａｒ ｔｒｏｃａｒ ａｓｓｅｍｂｌｙ」）（Ｐｓｉｖｉｄａ Ｕｓ， Ｉｎｃ．）；ＵＳ７，５８５，５１７（題名「Ｔｒａｎｓｃｌｅｒａｌ ｄｅｌｉｖｅｒｙ」）（Ｍａｃｕｓｉｇｈｔ，Ｉｎｃ．）；ＵＳ５，７１０，１８２及びＵＳ５，７９５，９１３（題名「Ｏｐｈｔｈａｌｍｉｃ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎ」）（Ｓａｎｔｅｎ ＯＹ）；ＵＳ８，６６３，６３９（題名「Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｔｒｅａｔｉｎｇ ｏｃｕｌａｒ ｄｉｓｅａｓｅｓ ａｎｄ ｃｏｎｄｉｔｉｏｎｓ」）、ＵＳ８，４８６，９６０（題名「Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ ａｎｄ ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ ｖａｓｃｕｌａｒ ｐｅｒｍｅａｂｉｌｉｔｙ－ｒｅｌａｔｅｄ ｄｉｓｅａｓｅｓ ｏｒ ｃｏｎｄｉｔｉｏｎｓ」）、ＵＳ８，３６７，０９７及びＵＳ ８，９２７，００５（題名「Ｌｉｑｕｉｄ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｄｉｓｅａｓｅｓ ｏｒ ｃｏｎｄｉｔｉｏｎｓ」）、ＵＳ７，４５５，８５５（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）；ＵＳ９，０６６，７７９及びＵＳ８，６２３，３９５（題名「Ｉｍｐｌａｎｔａｂｌｅ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ｄｅｖｉｃｅ」）、ＷＯ／２０１４／１６０８８４（題名「Ｏｐｈｔｈａｌｍｉｃ Ｉｍｐｌａｎｔ ｆｏｒ Ｄｅｌｉｖｅｒｉｎｇ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｓｕｂｓｔａｎｃｅｓ」）、ＵＳ８，３９９，００６，ＵＳ８，２７７，８３０，ＵＳ８，７９５，７１２，ＵＳ８，８０８，７２７，ＵＳ８，２９８，５７８，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 Ｃ

ompounds from a Port Delivery System Implant」）、US8，905，963及びUS9，033，911（題名「Injector apparatus and method for drug delivery」）、WO／2015／057554（題名「Formulations and Methods for Increasing or Reducing Mucus」）、US8，715，712及びUS8，939，948（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 Vision4，Inc.）が挙げられる。

【0445】

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

ｉｌｌ）；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．）に提供する。

【０４４６】

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、例えば、ＷＯ２０１１／１０６７０２及びＵＳ８，８８９，１９３（題名「Ｓｕｓｔａｉｎｅｄ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ ａｇｅｎｔｓ ｔｏ ａｎ ｅｙｅ ｃｏｍｐａｒｔｍｅｎｔ」）、ＷＯ２０１３／１３８３４３及びＵＳ８，９６２，５７７（題名「Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ ｒｅｌｅａｓｅ ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ＨＩＦ－１ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ」）、ＷＯ／２０１３／１３８３４６及びＵＳ２０１３／０２７２９９４（題名「Ｎｏｎ－Ｌｉｎｅａｒ Ｍｕｌｔｉｂｌｏｃｋ Ｃｏｐｏｌｙｍｅｒ－Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ Ａｃｔｉｖｅ Ａｇｅｎｔｓ」）、ＷＯ２００５／０７２７１０及びＵＳ８，９５７，０３４（題名「Ｄｒｕｇ ａｎｄ Ｇｅｎｅ Ｃａｒｒｉｅｒ Ｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｔｈａｔ Ｒａｐｉｄｌｙ Ｍｏｖｅ Ｔｈｒｏｕｇｈ Ｍｕｃｕｓ Ｂａｒｒｉｅｒｓ」）、ＷＯ２００８／０３０５５７，ＵＳ２０１０／０２１５５８０，ＵＳ２０１３／０１６４３４３（題名「Ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ Ｅｎｈａｎｃｉｎｇ Ｔｒａｎｓｐｏｒｔ Ｔｈｒｏｕｇｈ Ｍｕｃｏｕｓ」）、ＷＯ２０１２／０６１７０３，ＵＳ２０１２／０１２１７１８，及びＵＳ２０１３／０２３６５５６（題名「Ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ Ｒｅｌａｔｉｎｇ ｔｏ Ｒｅｄｕｃｅｄ Ｍｕｃｏａｄｈｅｓｉｏｎ」）、ＷＯ２０１２／０３９９７９及びＵＳ２０１３／０１８３２４４（題名「Ｒａｐｉｄ Ｄｉｆｆｕｓｉｏｎ ｏｆ Ｌａｒｇｅ Ｐｏｌｙｍｅｒｉｃ Ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｂｒａｉｎ」）、ＷＯ２０１２／１０９３６３及びＵＳ２０１３／０３２３３１３（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ＵＳ２０１５／００８６４８４（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」）、ＵＳ２０１３／０３２３１７９（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 ｎａｎｏ ｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｓｈｏｗｉｎｇ ｉｍｐｒｏｖｅｄ ｍｕｃｏｓａｌ ｔｒａｎｓｐｏｒｔ」）（Ｋａｌａ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｉｎｃ．）；ＵＳ９，０２２，９７０（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 ｔｈｅｒｅｆｏｒ」）、ＵＳ２００７／０１４９５９３（題名「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｔｙｒｏｓｉｎｅ Ｋｉｎａｓｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｉｎｇ （ＲＴＫｉ） Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ｔｏ ｔｈｅ Ｅｙｅ」）、ＵＳ８，６３２，８０９（題名「Ｗａｔｅｒ ｉｎｓｏｌｕｂｌｅ ｐｏｌｙｍｅｒ ｍａｔｒｉｘ ｆｏｒ ｄｒｕｇ ｄｅｌｉｖｅｒｙ」）（Ａｌｃｏｎ，Ｉｎｃ．）が挙げられる。

【０４４７】

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、ＵＳ２００９０２０３７０９（題名「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍ Ｆｏｒ Ｏｒａｌ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ Ｏｆ Ｔｙｒｏｓｉｎｅ Ｋｉｎａｓｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ」）（Ａｂｂｏｔｔ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）；ＵＳ２００５０００９９１０（題名「Ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ａｎ ａｃｔｉｖｅ ｄｒｕｇ ｔｏ ｔｈｅ ｐｏｓｔｅｒｉｏｒ ｐａｒｔ ｏｆ ｔｈｅ ｅｙｅ ｖｉａ ｓｕｂｃｏｎｊｕｎｃｔｉｖａｌ ｏｒ ｐｅｒｉｏｃｕｌａｒ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ａ ｐｒｏｄｒｕｇ”」）、ＵＳ２０１３００７１３４９（題名「Ｂｉｏｄｅｇｒａｄａｂｌｅ ｐｏｌｙｍｅｒｓ ｆｏｒ ｌｏｗｅｒｉｎｇ ｉｎｔｒａｏｃｕｌａｒ ｐｒｅｓｓｕｒｅ」）、ＵＳ８，４８１，０６９（題名「Ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｋｉｎａｓｅ ｍｉｃｒｏｓｐｈｅｒｅｓ」）、ＵＳ８，４６５，７７８（題名「Ｍｅｔｈｏｄ ｏｆ ｍａｋｉｎｇ ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｋｉｎａｓｅ ｍｉｃｒｏｓｐｈｅｒｅｓ」）、ＵＳ８，４０９，６０７（題名「Ｓｕｓｔａｉｎｅｄ ｒｅｌｅａｓｅ ｉｎｔｒａｏｃｕｌａｒ ｉｍｐｌａｎｔｓ ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｋｉｎａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ａｎｄ ｒｅｌａｔｅｄ ｍｅｔｈｏｄｓ」）、ＵＳ８，５１２，７３８及びＵＳ２０１４／００３１４０８（題名「Ｂｉｏｄｅｇｒａｄａｂｌｅ ｉｎｔｒａｖｉｔｒｅａｌ ｔｙｒｏｓｉｎｅ ｋｉｎａｓｅ ｉｍｐｌａｎｔｓ」）、ＵＳ２０１４／０２９４９８６（題名「Ｍｉｃｒｏｓｐｈｅｒｅ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍ ｆｏｒ Ｓｕｓｔａｉｎｅｄ Ｉｎｔｒａｏｃｕｌａｒ Ｒｅｌｅａｓｅ」）、ＵＳ８，９１１，７６８（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）；ＵＳ２０１２００５２０４１（題名「Ｐｏｌｙｍｅｒｉｃ ｎａｎｏｐａｒｔｉｃｌｅｓ ｗｉｔｈ ｅｎｈａｎｃｅｄ

drugloading and methods of use thereof」）（The Brigham and Women’s Hospital, Inc.）；US20140178475，US20140248358，及びUS20140249158（題名「Therapeutic Nanoparticles Comprising a Therapeutic Agent and Methods of Making and Using Same」）（BIND Therapeutics，Inc.）；US5，869，103（題名「Polymer microparticles for drug delivery」）（Danbiosyst UK Ltd.）；US8628801（題名「Pegylated Nanoparticles」）（Universidad de Navarra）；US2014／0107025（題名「Ocular drug delivery system」）（Jade Therapeutics，LLC）；US6，287，588（題名「Agent delivering system comprised of microparticle and biodegradable gel with an improved releasing profile and methods of use thereof」）、US6，589，549（題名「Bioactive agent delivering system comprised of microparticles within a biodegradable to improve release profiles」）（Macromed，Inc.）；US6，007，845及びUS5，578，325（題名「Nanoparticles and microparticles of non−linear hydrophilichydrophobic multiblock copolymers」）（Massachusetts Institute of Technology）；US20040234611，US20080305172，US20120269894，及びUS20130122064（題名「Ophthalmic depot formulations for periocular or subconjunctival administration」）（Novartis Ag）；US6，413，539（題名「Block polymer」）（Poly−Med，Inc.）；US20070071756（題名「Delivery of an agent to ameliorate inflammation」）（Peyman）；US20080166411（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US8，663，674（題名「Microparticle containing matrices for drug delivery」）（Surmodics）が挙げられる。

【0448】

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、障害は、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、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処置、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処置に対する望ましくない補体媒介性応答が含まれる。

【0449】

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。

【０４５０】

いくつかの実施形態では、場合により薬学的に許容される組成物中の、有効量の式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、式ＸＸＩ、式ＸＸＩＩ、もしくは式ＸＸＩＩＩ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、宿主へ投与することを含む、Ｃ３腎炎（Ｃ３Ｇ）の治療方法を提供する。いくつかの実施形態では、場合により薬学的に許容される組成物中の、有効量の式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、式ＸＸＩ、式ＸＸＩＩ、もしくは式ＸＸＩＩＩ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、宿主へ投与することを含む、発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）の治療方法を提供する。別の実施形態では、場合により薬学的に許容される組成物中の、有効量の式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、式ＸＸＩ、式ＸＸＩＩ、もしくは式ＸＸＩＩＩ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投与することを含む、宿主における湿性または乾性の加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）の治療方法を提供する。別の実施形態では、場合により薬学的に許容される組成物中の、有効量の式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、式ＸＸＩ、式ＸＸＩＩ、もしくは式ＸＸＩＩＩ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投与することを含む、宿主における関節リウマチの治療方法を提供する。別の実施形態では、場合により薬学的に許容される組成物中の、有効量の式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、式ＸＸＩ、式ＸＸＩＩ、もしくは式ＸＸＩＩＩ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投与することを含む、宿主における多発性硬化症の治療方法を提供する。

【０４５１】

本明細書に開示するように、場合により薬学的に許容される組成物中の、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は、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の薬剤の副作用の改善または軽減に使用するために第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）、膵臓癌、神経膠芽細胞腫、またはＣＤ１９を発現する癌である。いくつかの実施形態では、関連する炎症反応は、サイトカイン媒介性応答である。

【０４５２】

場合により薬学的に許容される組成物中の、有効量の活性化合物またはその薬学的に許容される塩、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、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、別の実施形態を提供する。

【０４５３】

本明細書に記載の化合物のいずれか（例えば、式Ｉ、式ＩＩ、式ＩＩＩ、式ＩＶ、式Ｖ、式ＶＩ、式ＶＩＩ、式ＶＩＩＩ、式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、式ＸＸＩ、式ＸＸＩＩ、または式ＸＸＩＩＩ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、ムチン、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することができる。特定の実施形態では、活性化合物には、高分子薬物送達系で眼に送達される親油性ア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。

【０４５４】

本発明の他の実施形態では、本明細書に提供する活性化合物を使用して、補体Ｄ因子によって、または補体経路の過剰もしくは有害な量の補体－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することができる。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。

【０４５５】

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に、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。

【０４５６】

別の実施形態では、本明細書に記載のように、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処置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。

【０４５７】
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に、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。
【０４５８】
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に、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。
【０４５９】
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に、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。
【０４６０】
別の実施形態では、本明細書に記載のように、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す）。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。
【０４６１】
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）：１９６２－３を参照のこと。
【０４６２】
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 Ｔ ｃｅｌｌ－ｅｎｇａｇｉｎｇ ＣＤ１９／ＣＤ３－ｂｉｓｐｅｃｉｆｉｃ ＢｉＴＥ ａｎｔｉｂｏｄｙ ｂｌｉｎａｔｕｍｏｍａｂ． Ｂｌｏｏｄ（２０１２）１１９：６２２６－６２３３）。

【０４６３】

別の実施形態では、障害は、上強膜炎、特発性上強膜炎、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。

【０４６４】

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に、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、Ｃ３腎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、高密度沈着症（ＤＤＤ）及びＣ３腎炎（Ｃ３ＧＮ）から選択される。

【０４６５】

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に、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、ＩＣ－ＭＰＧＮを治療または予防する方法を提供する。

【０４６６】

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に、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、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。

【０４６７】

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に、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、加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）を治療または予防する方法を提供する。

【０４６８】

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に、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。

【０４６９】

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に、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。

【０４７０】

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に、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。

【０４７１】

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に、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（ａＡＨＵ）を治療または予防する方法を提供する。

【０４７２】

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に、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。

【０４７３】

さらに別の実施形態では、本発明は、本明細書に記載のように、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、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、扁平苔癬、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。

【０４７４】

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）；抗体介在性移植拒絶反応、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、Ｘ線造影剤アレルギー、閉塞性気管支炎、または間質性肺炎；パーキンソニズム－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、多巣性運動神経障害（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ア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。

【０４７５】

いくつかの実施形態では、障害は：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－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。

【０４７６】

別の実施形態では、疾患は：滲出型（滲出型（ｅｘｕｄａｔｉｖｅ））ＡＭＤ、非滲出型（非滲出型（ｎｏｎ－ｅｘｕｄａｔｉｖｅ））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、チャーグ－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；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；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。

【０４７７】

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（ｈｙｐｏｐｈｏｓｐｈａｓｔａｓｉｓ）、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、顕微鏡的多発性血管炎、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、膵炎、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。

【０４７８】

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、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、赤芽球癆、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－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－ターナー症候群、再発性多発性軟骨炎（マイエンブルグ－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、急性痘瘡状苔癬状粟糠疹、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、グレーブス眼症、木質結膜炎、モーレン潰瘍、眼球クローヌス－ミオクローヌス運動失調、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－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）、急性運動性軸索型神経障害、抗ＮＭＤＡ受容体脳炎、バロー同心円性硬化症（シルダー病）、ビッカースタッフ脳炎、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－イートン筋無力症候群、オシュトラン症候群（Ｏｓｈｔｏｒａｎ　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、白血球破砕性血管炎、顕微鏡的多発性血管炎、多発性筋炎または眼の虚血再灌流傷害から選択される障害の治療または予防に有用である。

【０４７９】

本明細書に開示する組成物及び方法に従って治療し得る眼疾患の例として、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（ｏｎｃｈｏｒｃｅｒｃａｌ）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。

【０４８０】

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、天痘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、多巣性脈絡膜炎、フォークト－小柳－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（ＣＶＲＯ）から選択される。

【０４８１】

いくつかの実施形態では、補体媒介性疾患には、眼疾患（早期または新生血管加齢黄斑変性、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、心血管疾患が含まれる。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。

【０４８２】

また、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得る障害として：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－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が、これらに限定されない。

【０４８３】

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に、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。

【０４８４】

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。

【０４８５】

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。

【０４８６】

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。

【０４８７】

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。

【０４８８】

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。ループ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。

【０４８９】

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ーである。全身性の形態の疾患は、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疾患の形態も存在する。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。

【０４９０】

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。

【０４９１】

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、及び自己免疫のすべ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。

【０４９２】

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。

【０４９３】

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。

【０４９４】

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、虚血性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。

【０４９５】

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、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）

【０４９６】

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、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。

【０４９７】

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、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炎症に対するＣの寄与のエビデンスを提供する。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。

【０４９８】

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％の特異性であると報告されている）。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。Ｎｙｔｒｏｖａ ｅｔ ａｌ．，Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｉｎ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｎｅｕｒｏｍｙｅｌｉｔｉｓ ｏｐｔｉｃａ．Ｊ Ｎｅｕｒｏｉｍｍｕｎｏｌ．２０１４ Ｓｅｐ １５；２７４（１－２）：１８５－９１．

【０４９９】

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。

【０５００】

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アント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、通常の加齢と共に増加し、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。

【０５０１】

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鎖に翻訳される、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、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。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。

【０５０２】
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、ボクサー認知症、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、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－スパッツ症候群、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。
【０５０３】
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、遺伝性運動感覚性神経障害（ＨＭＳＮ）を治療するために使用する。いくつかの実施形態では、遺伝性感覚性神経障害は、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、錐体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。
【０５０４】
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、チャーグ－ストラウス症候群を治療するために使用する。
【０５０５】
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。
【０５０６】
特定の態様では、ＣＮＳが関与する重症筋無力症を治療するための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。
【０５０７】
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。
【０５０８】
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。
【０５０９】
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。
【０５１０】
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。
【０５１１】
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。
【０５１２】
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。
【０５１３】

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萎縮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。

【０５１４】

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（ＩＩＤＤ）、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、進行性多発性白質脳症（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、マールブルグ多発性硬化症、偽腫瘤形成性及び腫瘤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、ＨＬＡ　ＤＲＢ３＊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神経障害（ＣＩＤＰ）、ギラン－バレー症候群、進行性炎症性神経障害、ルイス－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バリアント型多発性硬化症、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。

【０５１５】

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、脊髄癆、進行性多巣性白質脳症、白質消失病を伴う白質脳症、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１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、クラッベ病、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、脳腱黄色腫症、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萎縮性疾患である。

【０５１６】

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。

【０５１７】

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。

【０５１８】

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、レイノー病を治療するために使用する。

【０５１９】

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神経障害、抗ＭＡＧ末梢神経障害、シャルコー－マリー－トゥース病及びその慢性型、遺伝性圧脆弱性神経障害、銅欠乏症に関連する病態（末梢神経障害、脊髄症、まれに視神経障害）、ならびに進行性炎症性神経障害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。

【０５２０】

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）及び感覚性神経障害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）；または舞踏病もしくはシデナム舞踏病（ＳＤ）である。

【０５２１】

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、横断性脊髄炎を治療するために使用する。

【０５２２】

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、神経障害は、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、糖尿病性神経障害、脱髄性多発性神経障害、小繊維末梢神経障害、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。

【０５２３】

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、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。

【０５２４】

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、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。

【０５２５】

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。

【０５２６】

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合物またはその塩の投与に適した標的がんとして、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、膣癌及び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、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、膣癌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、膣癌、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）、肥満細胞障害、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。

【０５２７】

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、例えばヒトを治療することができる。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－バリアント型；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、μ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バリアント型［Ｍ３Ｖ］）；骨髄単球性白血病（好酸球増加症を伴うＭ４またはＭ４バリアント［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、特定のクラスの膵臓癌、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。

【０５２８】

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それへの損傷を予防することができる。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することができる。いくつかの実施形態では、臓器は、心臓、腎臓、膵臓、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。

【０５２９】

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あり得る。

【０５３０】

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。

【０５３１】

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。

【０５３２】

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。

【０５３３】

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）ニューロン損失の減少；（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減少；（ａｍ）同種抗体を介した血小板溶解の減少；（ａｎ）輸血反応による血小板溶解の減少；（ａｏ）肥満細胞の活性化の低下；（ａｐ）肥満細胞のヒスタミン放出の減少；（ａｑ）血管透過性の低下；（ａｒ）浮腫の減少；（ａｓ）移植片内皮への補体沈着の減少；（ａｔ）移植片内皮におけるアナフィラトキシン生成の減少；（ａｕ）真皮－表皮接合部の分離の減少；（ａｖ）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；（ａｗ）移植片内皮における同種抗体媒介補体活性化の減少；（ａｘ）抗体を介した神経筋接合部の喪失の減少；（ａｙ）神経筋接合部での補体活性化の低下；（ａｚ）神経筋接合部でのアナフィラトキシン生成の減少；（ｂａ）神経筋接合部での補体沈着の減少；（ｂｂ）麻痺の減少；（ｂｃ）しびれの減少；（ｂｄ）膀胱制御の増加；（ｂｅ）排便制御の増加；（ｂｆ）自己抗体に関連する死亡率の低下；及び（ｂｇ）自己抗体に関連する罹患率の低下からなる群から選択される結果をもたらす。

【０５３４】

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、活性化合物による治療前の個体の転帰のレベルまたは程度と比較して、以下の転帰の１つ以上を、少なくとも約１０％、少なくとも約１５％、少なくとも約２

０％、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、減少させる効果を与える：（ａ）補体活性化；（ｂ）認知機能の低下；（ｃ）ニューロンの喪失；（ｄ）ニューロンのリン酸化タウレベル；（ｅ）グリア細胞活性化；（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）血小板の食作用；（ｐ）血小板溶解；（ｑ）移植片拒絶；（ｒ）マクロファージを介した食作用；（ｓ）視力喪失；（ｔ）抗体を介した補体活性化；（ｕ）自己抗体を介した補体活性化；（ｖ）脱髄；（ｗ）好酸球増加症。

【０５３５】

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、補体媒介性の疾患または障害を有する個体に単剤療法としてまたは併用療法として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転帰のレベルまたは程度と比較して、以下の転帰の１つ以上を、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、向上させる効果を与える：ａ）認知機能；ｂ）移植片の生存；ｃ）視力；ｄ）モーター制御；ｅ）血栓形成；ｆ）凝固；ｇ）腎機能；及びｈ）ヘマトクリット値（赤血球カウント数）。

【０５３６】

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、活性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。

【０５３７】

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。

【０５３８】

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、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。

【０５３９】

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、活性化合物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。

【０５４０】

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、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。

【０５４１】

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、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、星状細胞またはミクログリアである。

【０５４２】

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、活性化合物またはその塩に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。

【０５４３】

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、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、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。

【０５４４】

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、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。

【０５４５】

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、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。

【０５４６】

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もしくはその塩の使用、また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医薬組成物を提供する。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。

【０５４７】

併用療法

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、例えば、本明細書に記載の障害を治療するために、有効量の少なくとも１つの追加の治療薬と併用して、もしくは交互に、または前に、同時に、もしくは後に提供してもよい。そのような併用療法のための第２の活性薬剤の非限定的な例を以下に提供する。

【０５４８】

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、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体機構を有する第２の活性化合物と併用して、または交互に提供してもよい。以下の記載及び本明細書において、一般的に、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指す用語のいずれかを使用する場合は常に、特に明記しない限りまたは文脈的に矛盾しない限り、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ものとみなされることを理解すべきである。

【０５４９】

非限定的な実施形態では、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、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ｓｉＲＮＡと一緒に提供してもよい。

【０５５０】

他の実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、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、またはエタネルセプト（Ｅｍｂｒｅｌ）などの受容体融合タンパク質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、または交互に投与する。

【０５５１】

別の実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、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、または交互に投与することができる。

【０５５２】

代替の実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、トシリズマブ（Ａｃｔｅｍｒａ）及びシルツキシマブ（Ｓｙｌｖａｎｔ）を含むがこれらに限定されない抗ＩＬ６抗体と併用して、または交互に投与することができる。

【０５５３】

代替の実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、セキュキブマブ（Ｃｏｓｅｎｔｙｘ）を含むがこれに限定されないＩＬ１７阻害剤と併用して、または交互に投与することができる。

【０５５４】

代替の実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、ウステキヌマブ（Ｓｔｅｌａｒａ）を含むがこれに限定されないｐ４０（ＩＬ１２／ＩＬ２３）阻害剤と併用して、または交互に投与することができる。

【０５５５】

代替の実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、リサンキツ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、または交互に投与することができる。

【０５５６】

代替の実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、例えばシファリムマブであるがこれに限定されない抗インターフェロンα抗体と併用して、または交互に投与することができる。

【０５５７】

代替の実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、キナーゼ阻害剤、例えば、限定されないが、ＪＡＫ１／ＪＡＫ３阻害剤、例えば、限定されないが、トファシチニブ（Ｘｅｌｉａｎｚ）と併用して、または交互に投与することができる。代替の実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、ＪＡＫ１／ＪＡＫ２阻害剤、例えば、限定されないが、バラシチビブと併用して、または交互に投与することができる。

【０５５８】

代替の実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、抗ＶＥＧＦ剤、例えば、限定されないが：アフリベルセプト（Ｅｙｌｅａ（登録商標）；Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；ラニビズマブ（Ｌｕｃｅｎｔｉｓ（登録商標）：Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ及びＮｏｖａｒｔｉｓ）；ペガプタニブ（Ｍａｃｕｇｅｎ（登録商標）；ＯＳＩ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ及び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）；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、または交互に投与することができる。

【０５５９】

別の実施形態では、本明細書に記載の活性化合物を、免疫チェックポイント阻害剤と併用して、または交互に投与することができる。チェックポイント阻害剤の非限定的な例として、抗ＰＤ－１抗体または抗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及びＩｎｃｙｔｅ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、ＴＳＲ－０４２（Ｔｅｓａｒｏ）、及びＰＤ－Ｌ１／ＶＩＳＴＡ阻害剤ＣＡ－１７０（Ｃｕｒｉｓ Ｉｎｃ．）、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。

【０５６０】

本明細書に記載の活性化合物と併用し得る活性薬剤の非限定的な例として、以下が挙げられる：

プロテアーゼ阻害剤：血漿由来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．）；

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（Ｉｎｆｌａｚｙｍｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；治療用抗体：エクリズマブ／Ｓｏｌｉｒｉｓ及びラブリズマブ／Ｕｌｔｏｍｉｒｉｓ（Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；ペキセリズマブ（Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；オファツムマブ（Ｇｅｎｍａｂ Ａ／Ｓ）；ＴＮＸ－２３４（Ｔａｎｏｘ）；ＴＮＸ－５５８（Ｔａｎｏｘ）；ＴＡ１０６（Ｔａｌｉｇｅｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）；ニュートラズマブ（Ｇ２療法）；抗プロペルジン（Ｎｏｖｅｌｍｅｄ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）；ＨｕＭａｘ－ＣＤ３８（Ｇｅｎｍａｂ Ａ／Ｓ）；

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（Ａｐｐｅｌｉｓ）；ＣＰ４０／ＡＭＹ－１０１、ＰＥＧ－Ｃｐ４０（Ａｍｙｎｄａｓ）；

ＰＤＧＦ阻害剤：トシル酸ソラフェニブ；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（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）；モテサニブ二リン酸（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因子薬：抗ＦＢ ｓｉＲＮＡ（Ａｌｎｙｌａｍ）；ＦＣＦＤ４５１４Ｓ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｒｏｃｈｅ）ＣＦＢ及びＣＦＤ用のＳＯＭＡｍｅｒ（ＳｏｍａＬｏｇｉｃ）；ＴＡ１０６（Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；５Ｃ６、及びＡＭＹ－３０１（Ａｍｙｎｄａｓ）；

補体Ｃ３またはＣＡＰ Ｃ３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）；Ｈ１７ Ｃ３（Ｃ３ｂ／ｉＣ３ｂ）（ＥｌｕＳｙｓ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）；Ｍｉｎｉ－ＣＦＨ（Ａｍｙｎｄａｓ）Ｍｉｒｏｃｏｃｅｐｔ（ＡＰＴ０７０）；ｓＣＲ１

（ＣＤＸ－１１３５）（Ｃｅｌｌｄｅｘ）；ＣＲＩｇ／ＣＦＨ；抗ＣＲ３、抗ＭＡＳＰ２、抗Ｃ１ｓ、及び抗Ｃ１ｎ分子：Ｃｙｎｒｙｚｅ（ＶｉｒｏＰｈａｒｍａ／Ｂａｘｔｅｒ）；ＴＮＴ００３（Ｔｒｕｅ　Ｎｏｒｔｈ）；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）；サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイドなどのイミド及びグルタルイミド誘導体；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併用して、または交互に使用することができる追加の非限定的な例として、以下が挙げられる。

【表３－１】

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 Bioepsis	
IONIS-FB-LRx	CFB	Ionis	アンチセンス阻害剤
4(1MEW)APL-1,APL-2	C3/C3b	Apellis	コンプスタチンファミリー
4(1MeW)POT-4	C3/C3b	Potentia	コンプスタチンファミリー
抗C5 siRNA	C5	Alnylam	Si-RNA
抗FB siRNA	CFB	Alnylam	SiRNA
ARC1005	C5	Novo Nordisk	アプタマー
ATA	C5	該当なし	化合物
コバーシン	C5	Volution Immuno-Pharmaceuticals	小動物性タンパク質
CP40/AMY-101,PEG-Cp40	C3/C3b	Amyndas	コンプスタチンファミリー
CRIg/CFH	CAP C3コンバターゼ	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	CAP C3コンバターゼ	Amyndas	CFHベースのタンパク質
ミロコセプト (APT070)	CAP及びCCP C3	該当なし	CR1ベースのタンパク質
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	アフィボディ
SOMAmer	C5	SomaLogic	アプタマー
SOMAmer	CFB及びCFD	SomaLogic	アプタマー (SELEX)
TA106	CFB	Alexion Pharmaceuticals	モノクローナル抗体
TNT003	C1s	True North	モノクローナル抗体
TT30 (CR2/CFH)	CAP C3コンバターゼ	Alexion	CFHベースのタンパク質
TT32 (CR2/CR1)	CAP及びCCP	Alexion	CR1ベースのタンパク質

【表３－２】

	C3	Pharmaceuticals	
ナファモスタット(FUT-175, Futhan)	C1s, CFD, その他のプロテアーゼ	Torri Pharmaceuticals	小分子
OMS721	MASP-2	Omeros	モノクローナル抗体
OMS906	MASP-2	Omeros	モノクローナル抗体
ビカシオマブ, NM9308	CFB	Novelmed	モノクローナル抗体
NM9401	プロペルディン	Novelmed	モノクローナル抗体
CVF, HC-1496	C3	InCode	組換えペプチド
ALXN1102/ALXN1103 (TT30)	C3-conv, C3b	Alexion Pharmaceuticals	調節因子
rFH	C3-conv, C3b	Optherion	調節因子
5C6、AMY-301	CFH	Amyndas	調節因子
エルディグナ	C5	Adienne Pharma	抗体
ARC1905	C5	Opthotech	モノクローナル抗体
MEDI7814	C5/C5a	MedImmune	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	ペプチド模倣薬
CCX168	C5aR	ChemoCentryx	小分子
ADC-1004	C5aR	Alligator Bioscience	小分子
抗C5aR-151, NN8209；抗C5aR-215, NN8210	C5aR	Novo Nordisk	モノクローナル抗体
Imprime PGG	CR3	Biothera	可溶性βグルカン
ANX005；ANX007	C1q	Annexon	モノクローナル抗体
ランパリズマブ	fD	Roche	モノクローナル抗体
アバシンカプタッドペゴール	C5	Opthotech	アプタマー
リジェネマブ	C6	Regenesance	モノクローナル抗体
BIVV020	C1s	Bioverativ	モノクローナル抗体
PRO-02	C2	Broteio/Argen-x	モノクローナル抗体
5C6、コンプソルビン(Compsorbin)	fH	Amyndas	ペプチド
SOBI005	C5	Sobi	タンパク質
ISU305	C5	ISU ABXIS	モノクローナル抗体
Mubodina	C5	Adienne	モノクローナル抗体
IFX-2, IFX-3	C5a	InflaRx	モノクローナル抗体
ALS-205	C5aR1	Alsonex	ペプチド

【表３－３】

DF2593A	C5aR1	Dompe	小分子
IPH5401	C5aR1	Innate Pharma	モノクローナル抗体
C6-LNA	C6	Regenesance	オリゴヌクレオチド
SKY59	C5	Roche	モノクローナル抗体
REGN3918	C5	Regeneron	モノクローナル抗体
D因子のアプタマー	fD	Vitrisa Therapeutics	アプタマー
CLG561	プロパージン	Novartis	モノクローナル抗体
テシドルマブ；LFG316	C5	Novartis及びMorphoSys	モノクローナル抗体

【０５６１】
一実施形態では、併用療法用の薬剤は、上記の表に記載の任意の薬剤のバイオシミラーである。
【０５６２】
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、投与し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してもよい。いくつかの実施形態では、化合物または塩を、リトナビルと一緒に提供してもよい。
【０５６３】
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Ｃ５阻害剤またはＣ５転換酵素阻害剤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を、Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによって商品名Ｓｏｌｉｒｉｓ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エクリズマブと組み合わせて提供してもよい。エクリズマブは、ＰＮＨ及びａＨＵＳの治療薬として米国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。
【０５６４】
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を、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「Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ 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（題名「Ｏｐｅｎ ｃｈａｉｎ ｐｒｏｌｙｌ ｕｒｅａ－ｒｅｌａｔｅｄ ｍｏｄｕｌａｔｏｒｓ ｏｆ ａｎｄｒｏｇｅｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｆｕｎｃｔｉｏｎ」）；Ｊａｐａｎ Ｔｏｂａｃｃｏ Ｉｎｃ．のＰＣＴ特許公開ＷＯ１９９９／０４８４９２（題名「Ａｍｉｄｅ ｄｅｒｉｖａｔｉｖｅｓ ａｎｄ ｎｏｃｉｃｅｐｔｉｎ ａｎｔａｇｏｎｉｓｔｓ」）；Ｆｅｒｒｉｎｇ Ｂ．Ｖ．及びＹａｍａｎｏｕｃｈｉ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏ．ＬＴＤのＰＣＴ特許公開ＷＯ１９９３／０２００９９（題名「ＣＣＫ ａｎｄ／ｏｒ ｇａｓｔｒｉｎ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ｌｉｇａｎｄｓ」）；Ａｌｅｘｉｏｎ ＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓのＰＣＴ特許公開ＷＯ１９９５／０２９６９７（題名「Ｍｅｔｈｏｄｓ ａｎｄ ｃｏｍｐｏｓｉｔｉｏｎｓ ｆｏｒ ｔｈｅ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｇｌｏｍｅｒｕｌｏｎｅｐｈｒｉｔｉｓ ａｎｄ ｏｔｈｅｒ ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ ｄｉｓｅａｓｅｓ」）；またはＡｃｈｉｌｌｉｏｎ ＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓのＰＣＴ特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０１７５２３号及び米国特許出願第１４／６３１，０９０号（題名「Ａｌｋｙｎｅ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ｆｏｒ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ」）；ＰＣＴ特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０１７５３８号及び米国特許出願第１４／６３１，２３３号（題名「Ａｍｉｄｅ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ｆｏｒ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ」）；ＰＣＴ特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０１７５５４号及び米国特許出願第１４／６３１，３１２号（題名「Ａｍｉｎｏ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ｆｏｒ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ」）；ＰＣＴ特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０１７５８３号及び米国特許出願第１４／６３１，４４０号（題名「Ｃａｒｂａｍａｔｅ， Ｅｓｔｅｒ， ａｎｄ Ｋｅｔｏｎｅ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ｆｏｒ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ」）；ＰＣＴ特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０１７５９３号及び米国特許出願第１４／６３１，６２５号（題名「Ａｒｙｌ， Ｈｅｔｅｒｏａｒｙｌ， ａｎｄ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ｆｏｒ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ」）；ＰＣＴ特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０１７５９７号及び米国特許出願第１４／６３１，６８３号（題名「Ｅｔｈｅｒ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ｆｏｒ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ」）；ＰＣＴ特許出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１５／０１７６００号及び米国特許出願第１４／６３１，７８５号（題名「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（題名「Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ｆｏｒ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ Ｍｅｄｉａｔｅｄ Ｄｉｓｏｒｄｅｒｓ」）に記載の化合物と併用して、または交互に使用することができる。

【０５６５】

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、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併用して投与する。そのような薬剤の例として、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スポリン、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、エフタジジム、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、硝酸ミコナゾール、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、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、

ペガプタニブ、プラチナ類似体、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、ラニビズマブ、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抗体断片、ビンカアルカロイド、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、ボリコナゾール、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、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、リメキソロン、アネコルターブ、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。

【０５６６】

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を、少なくとも１つの免疫抑制剤と併用して、または交互に投与することができる。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、ｒｉｄａｆｏｒｏｌｉｍｕｓ、ａｚａｔｈｉｏｐｒｉｎｅ、ｃａｍｐａｔｈ　１Ｈ、Ｓ１Ｐ受容体モジュレーター、例えばｆｉｎｇｏｌｉｍｏｄ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、ＯＫＴ４、Ｔ１０Ｂ９．Ａ－３Ａ、３３Ｂ３．１、１５－デオキシスペルグアリン、トレスペリムス、レフルノミドＡＲＡＶＡ（登録商標）、ＣＴＬＡＩ－Ｉｇ、抗ＣＤ２５、抗ＩＬ２Ｒ、バシリキシマブ（ＳＩＭＵＬＥＣＴ（登録商標））、ダクリズマブ（ＺＥＮＡＰＡＸ（登録商標））、ミゾルビン、メトトレキサート、デキサメタゾン、ＩＳＡｔｘ－２４７、ＳＤＺ　ＡＳＭ　９８１（ｐｉｍｅｃｒｏｌｉｍｕｓ、Ｅｌｉｄｅｌ（登録商標））、ＣＴＬＡ４ｌｇ（Ａｂａｔａｃｅｐｔ）、ｂｅｌａｔａｃｅｐｔ、ＬＦＡ３ｌｇ、ｅｔａｎｅｒｃｅｐｔ（ＩｍｍｕｎｅｘによりＥｎｂｒｅｌ（登録商標）として販売）、アダリムマブ（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、ベノリラート、フェンブフェン、ナプロシン、ジクロフェナク、エトドラック及びインドメタシン、トシリズマブ（アクテムラ）、シルツキシマブ（シルバント）、セクキブマブ（コセンティクス）、ウステキヌマブ（ステララ）、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。

【０５６７】

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、リメキソロン、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合物またはその塩もしくは組成物を、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）、ならびに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）と併用する。

【０５６８】

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、ω－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）アゴニストと併用して、または交互に投与する。ω３脂肪酸は、ＤＧＡＴを阻害し、ペルオキシソーム及びミトコンドリアのβ酸化を刺激することにより、血清トリグリセリドを低下させることが知られている。２つのω３脂肪酸、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）とドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）は、ＰＰＡＲ－αとＰＰＡＲ－γの両方に対して高い親和性を有することがわかっている。海洋油、例えば魚油は、ＥＰＡとＤＨＡの優れた供給源であり、脂質代謝を調節することがわかっている。ω３脂肪酸は、心血管疾患のリスク因子、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わかっている。ω３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脈拍数を低下させ、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、ω３脂肪酸は、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。ω３脂肪酸のそのような形態の１つは、ＤＨＡとＥＰＡを含有する魚油由来の長鎖、多価不飽和脂肪酸ω３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ω３脂肪酸は、例えば、米国特許第５，５０２，０７７号、第５，６５６，６６７号及び第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援用される。

【０５６９】

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、一般的に、ＰＰＡＲ－α、ＰＰＡＲ－β／δ（または単にδ）及びＰＰＡＲ－γと呼ばれる３つの異なるＰＰＡＲサブタイプが存在する。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－αアゴニスト、ＰＰＡＲ－γアゴニスト及びＰＰＡＲ－δアゴニストとして知られている。いくつかの薬剤は、α／γ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リポタンパク質を減少させ、ＨＤＬを増加させ、アテローム誘発性の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ため、長年にわたって薬効成分として知られている。

【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に、有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、抗ＶＥＧＦ薬と併用して、それを必要とする対象に投与することによって、加齢性黄斑変性症（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、アフリベルセプト（Ｅｙｌｅａ（登録商標）；Ｒｅｇ

ｅｎｅｒｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；ラニビズマブ（Ｌｕｃｅｎｔｉｓ（登録商標）：Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ及びＮｏｖａｒｔｉｓ）；ペガプタニブ（Ｍａｃｕｇｅｎ（登録商標）；ＯＳＩ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ及び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）；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、及びトリアムシノロンアセトニドを含むがこれに限定されないコルチコステロイドが挙げられるが、これらに限定されない。

【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に、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Ｃ５阻害剤、例えば、エクリズマブ；ラブリズマブ；ＬＦＧ３１６（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｍｏｒｐｈｏｓｙｓ）；抗Ｃ５ ｓｉＲＮＡ（Ａｌｎｙｌａｍ）；ＡＲＣ１００５（Ｎｏｖｏ Ｎｏｒｄｉｓｋ）；コバーシン（Ｖｏｌｕｔｉｏｎ Ｉｍｍｕｎｏ－Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；ムボディン（Ａｄｉｅｎｎｅ Ｐｈａｒｍａ）；ＲＡ１０１３４８（Ｒａ Ｐｈａｒｍａ）；ＳＯＢＩ００２（Ｓｗｅｄｉｓｈ Ｏｒｐｈａｎ Ｂｉｏｖｉｔｒｕｍ）；ＳＯＭＡｍｅｒ（ＳｏｍａＬｏｇｉｃ）；Ｅｒｄｉｇｎａ（Ａｄｉｅｎｎｅ Ｐｈａｒｍａ）；ＡＲＣ１９０５（Ｏｐｔｈｏｔｅｃｈ）；ＭＥＤＩ７８１４（ＭｅｄＩｍｍｕｎｅ）；ＮＯＸ－Ｄ１９（Ｎｏｘｘｏｎ）；ＩＦＸ－１、ＣａＣＰ２９（ＩｎｆｌａＲｘ）；ＰＭＸ５３、ＰＭＸ２０５（Ｃｅｐｈａｌｏｎ，Ｔｅｖａ）；ＣＣＸ１６８（ＣｈｅｍｏＣｅｎｔｒｙｘ）；ＡＤＣ－１００４（Ａｌｌｉｇａｔｏｒ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ）；及び抗Ｃ５ａＲ－１５１、ＮＮ８２０９；抗Ｃ５ａＲ－２１５、ＮＮ８２１０（Ｎｏｖｏ Ｎｏｒｄｉｓｋ）を含むがこれに限定されない、本明細書及び「併用療法のための潜在的な治療薬の非限定的な例」と題された上記の表に記載の補体Ｃ５阻害剤と併用して、それを必要とする対象に投与することによって、加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）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に、有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、抗プロペリジン剤、例えば、ＮＭ９４０１（Ｎｏｖｅｌｍｅｄ）を含むがこれに限定されない、上記のような抗プロペリジン剤と併用して、それを必要とする対象に投与することによって、加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）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に、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Ｃ３阻害剤、例えば、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（Ａｐｐｅｌｉｓ）；ＣＰ４０／ＡＭＹ－１０１、ＰＥＧ－Ｃｐ４０（Ａｍｙｎｄａｓ）補体Ｃ３またはＣＡＰ Ｃ３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）；Ｈ１７ Ｃ３（Ｃ３ｂ／ｉＣ３ｂ）（ＥｌｕＳｙｓ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）；Ｍｉｎｉ－ＣＦＨ（Ａｍｙｎｄａｓ）Ｍｉｒｏｃｏｃｅｐｔ（ＡＰＴ０７０）；ｓＣＲ１（ＣＤＸ－１１３５）（Ｃｅｌｌｄｅｘ）；及びＣＲＩｇ／ＣＦＨを含むがこれらに限定されない、上記の補体Ｃ３阻害剤と併用して、それを必要とする対象に投与

することによって、加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）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に、有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、抗ＦＢ ｓｉＲＮＡ（Ａｌｎｙｌａｍ）；ＦＣＦＤ４５１４Ｓ（Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｒｏｃｈｅ）ＣＦＢ及びＣＦＤ用のＳＯＭＡｍｅｒ（ＳｏｍａＬｏｇｉｃ）；ＴＡ１０６（Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；５Ｃ６、及びＡＭＹ－３０１（Ａｍｙｎｄａｓ）から選択される抗Ｈ因子または抗Ｂ因子薬と併用して、それを必要とする対象に投与することによって、加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）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に、有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、抗ＭＡＳＰ２、抗Ｃ１または抗ＣＲ３分子、例えば、限定されないが：Ｃｙｎｒｙｚｅ（ＶｉｒｏＰｈａｒｍａ／Ｂａｘｔｅｒ）；ＴＮＴ００３（Ｔｒｕｅ Ｎｏｒｔｈ）；ＯＭＳ７２１（Ｏｍｅｒｏｓ）；ＯＭＳ９０６（Ｏｍｅｒｏｓ）；及びＩｍｐｒｉｍｅ ＰＧＧ（Ｂｉｏｔｈｅｒａ）と併用して、それを必要とする対象に投与することによって、加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）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に、有効量の活性化合物またはその塩もしくは組成物を、例えば、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（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）；モテサニブ二リン酸（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；ＫＲＮ ６３３；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がこれらに限定されない、本明細書に記載のようなＰＤＧＦ阻害剤と併用して、それを必要とする対象に投与することによって、加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）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に、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生物学的作用機序を有する別の活性化合物と共に、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に、有効量の活性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に、有効量の活性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では、追加の薬剤は、ＰＥＧ化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）の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、補体成分阻害剤、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（Ａｐｐｅｌｉｓ）；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（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）；モテサニブ二リン酸（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ＦＢ　ｓｉＲＮＡ（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ＣＡＰ　Ｃ３コンバターゼ標的化分子、例えば、限定されないが、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）；Ｈ１７　Ｃ３（Ｃ３ｂ／ｉＣ３ｂ）（ＥｌｕＳｙｓ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ）；Ｍｉｎｉ－ＣＦＨ（Ａｍｙｎｄａｓ）Ｍｉｒｏｃｏｃｅｐｔ（ＡＰＴ０７０）；ｓＣＲ１（ＣＤＸ－１１３５）（Ｃｅｌｌｄｅｘ）；ＣＲＩｇ／ＣＦＨ、抗ＣＲ３、抗ＭＡＳＰ２、抗Ｃ１、または抗Ｃ１ｎ分子、例えば、限定されないが、Ｃｙｎｒｙｚｅ（ＶｉｒｏＰｈａｒｍａ／Ｂａｘｔｅｒ）；ＴＮＴ００３（Ｔｒｕｅ　Ｎｏｒｔｈ）；ＯＭＳ７２１（Ｏｍｅｒｏｓ）；ＯＭＳ９０６（Ｏｍｅｒｏｓ）；及びＩｍｐｒｉｍｅ　ＰＧＧ（Ｂｉｏｔｈｅｒａ）である。

【０５７８】

いくつかの実施形態では、本発明は、活性化合物もしくはその塩を含む有効量の組成物または本明細書に記載の組成物を、補体系の追加の阻害剤、または異なる作用機序で機能する活性薬剤と併用して、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。別の実施形態では、本発明は、メトトレキサートと併用して、または交互に、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、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：アスピリン（アナシン、アクリプチン、バイエルアスピリン、エコトリン）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）；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）、ナブメトン（Ｒｅｌａｆｅｎ）、及びメロキシカム（Ｍｏｂｉｃ）を含む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；セレコキシブ（Ｃｅｌｅｂｒｅｘ）を含む選択的シクロオキシゲナーゼ－２（ＣＯＸ－２）阻害剤；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）、ペンシルアミン（Ｃｕｐｒｉｍｉｎｅ）、及びスルファサラジン（Ａｚｕｌｆｉｄｉｎｅ）を含む疾患修飾性抗リウマチ薬（ＤＭＡＲＤ）；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）などの生物学的医薬品；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（Ｄｅｌｔａｓｏｎｅ，Ｏｒａｓｏｎｅ）、及びトリアムシノロン（Ａｒｉｓｔｏｃｏｒｔ）を含むコルチコステロイド；オーラノフィン（Ｒｉｄａｕｒａ）を含む金塩；オーロチオグルコース（Ｓｏｌｇａｎａｌ）；オーロレート；ミオクリシン；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つの追加の治療薬と併用して、または交互に投与する。

【０５７９】

いくつかの実施形態では、本発明は、本明細書に記載の活性化合物もしく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で機能する活性薬剤と併用して、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、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、、コルチコステロイドと併用して、または交互に、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、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、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が、これらに限定されない。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、例えば：Ａｕｂａｇｉｏ（テリフルノミド）、Ａｖｏｎｅｘ（インターフェロンβ－１ａ）、Ｂｅｔａｓｅｒｏｎ（インターフェロンβ－１ｂ）、Ｃｏｐａｘｏｎｅ（酢酸グラチラマー）、Ｅｘｔａｖｉａ（インターフェロンβ－１ｂ）、Ｇｉｌｅｎｙａ（フィンゴリモド）、Ｌｅｍｔｒａｄａ（アレムツズマブ）、Ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ（ミトキサントロン）、Ｐｌｅｇｒｉｄｙ（ペグインターフェロンβ－１ａ）、Ｒｅｂｉｆ（インターフェロンβ－１ａ）、Ｔｅｃｆｉｄｅｒａ（フマル酸ジメチル）、Ｔｙｓａｂｒｉ（ナタリズマブ）、Ｓｏｌｕ－Ｍｅｄｒｏｌ（メチルプレドニゾロン）、高用量経口Ｄｅｌｔａｓｏｎｅ（プレドニゾン）、Ｈ．Ｐ．　Ａｃｔｈａｒ　Ｇｅｌ（ＡＣＴＨ）、またはそれらの組み合わせから選択される少なくとも１つの抗多発性硬化症薬と併用する。

【０５８０】

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、薬剤の副作用を改善または軽減するために別の薬剤と併用する際に有用である。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、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反応を低減し得る。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）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。

【０５８１】

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、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、エクリズマブまたはラブリズマブ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、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、限定されないが、コンプスタチン／ＰＯＴ－４（Ｐｏｔｅｎｔｉａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；ＡＲＣ

１９０５（Ａｒｃｈｅｍｉｘ）；４（１ＭＥＷ）ＡＰＬ－１、ＡＰＬ－２（Ａｐｐｅｌｉｓ）；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（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）；モテサニブ二リン酸（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ＦＢ　ｓｉＲＮＡ（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ＣＡＰ　Ｃ３コンバターゼ標的化分子、例えば、限定されないが、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）Ｍｉｒｏｃｏｃｅｐｔ（ＡＰＴ０７０）；ｓＣＲ１（ＣＤＸ－１１３５）（Ｃｅｌｌｄｅｘ）；ＣＲＩｇ／ＣＦＨ、抗ＣＲ３、抗ＭＡＳＰ２、抗Ｃ１、または抗Ｃ１ｎ分子、例えば、限定されないが、Ｃｙｎｒｙｚｅ（ＶｉｒｏＰｈａｒｍａ／Ｂａｘｔｅｒ）；ＴＮＴ００３（Ｔｒｕｅ　Ｎｏｒｔｈ）；ＯＭＳ７２１（Ｏｍｅｒｏｓ）；ＯＭＳ９０６（Ｏｍｅｒｏｓ）；及びＩｍｐｒｉｍｅ　ＰＧＧ（Ｂｉｏｔｈｅｒａ）である。

【０５８２】

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リツキサン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、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。

【０５８３】

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、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。

【０５８４】

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する。

【０５８５】

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

ステロイドを注射することができる。他の潜在的なＤＬＥ治療薬として、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することができる。

【０５８６】

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メトトレキサートと組み合わせて提供してもよい。

【０５８７】

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アザチオプリンと組み合わせて提供してもよい。

【０５８８】

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。

【０５８９】

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コルチコステロイドと組み合わせて提供してもよい。

【０５９０】

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ベリムマブ（Ｂｅｎｌｙｓｔａ）と組み合わせて提供してもよい。

【０５９１】

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ヒドロキシクロロキン（Ｐｌａｑｕｅｎｉｌ）と組み合わせて提供してもよい。

【０５９２】

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シファリムマブと組み合わせて提供してもよい。

【０５９３】

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では、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。

【０５９４】

いくつかの実施形態では、活性化合物またはその塩もしくは組成物を、本明細書に記載のように、医薬品または生物療法薬の投与（例えば、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法などの養子Ｔ細胞療法（ＡＣＴ）、またはモノクローナル抗体療法）に応答したサイトカインまたは炎症反応を治療または予防するための抗炎症剤、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、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ＴＧＦβ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、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、セキュキブマブ、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してもよい。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併用し得る追加の抗炎症剤として、非ステロイド性抗炎症薬（複数可）（ＮＳＡＩＤ）；サイトカイン抑制性抗炎症薬（複数可）（ＣＳ

ＡＩＤ）；ＣＤＰ－５７１／ＢＡＹ－１０－３３５６（ヒト化抗ＴＮＦα抗体；Ｃｅｌｌｔｅｃｈ／Ｂａｙｅｒ）；ｃＡ２／インフリキシマブ（キメラ抗ＴＮＦα抗体；Ｃｅｎｔｏｃｏｒ）；７５ｋｄＴＮＦＲ－ＩｇＧ／エタネルセプト（７５ｋＤ　ＴＮＦ受容体－ＩｇＧ融合タンパク質；Ｉｍｍｕｎｅｘ）；５５ｋｄＴＮＦ－ＩｇＧ（５５ｋＤ　ＴＮＦ受容体－ＩｇＧ融合タンパク質；Ｈｏｆｆｍａｎｎ－ＬａＲｏｃｈｅ）；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－２Ｒα；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受容体アンタゴニスト；Ｓｙｎｅｒｇｅｎ／Ａｍｇｅｎ）；アナキンラ（Ｋｉｎｅｒｅｔ（登録商標）／Ａｍｇｅｎ）；ＴＮＦ－ｂｐ／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）；イロプロスト、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（プラスミノー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（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－１β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；経口投与型ペプチド及びコラーゲン；ロベンザリット二ナトリウム；サイトカイン調節薬（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（ＩＳＩＳ　２３０２；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；魚類及び植物の脂質（魚類及び植物種子の脂肪酸）；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）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０５９５】

特定の実施形態では、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、医薬品または生物学的治療薬の投与に応答したサイトカインまたは炎症反応を治療または予防するためのコルチコステロイド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を、医薬品または生物学的治療薬の投与に応答したサイトカインまたは炎症反応を治療または予防するためのエタネルセプト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を、医薬品または生物学的治療薬の投与に応答したサイトカインまたは炎症反応を治療または予防するためのトシ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を、医薬品または生物学的治療薬の投与に応答したサイトカインまたは炎症反応を治療または予防するためのエタネルセプト及びトシ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を、医薬品または生物学的治療薬の投与に応答したサイトカインまたは炎症反応を治療または予防するためのインフリキシ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を、医薬品または生物学的治療薬の投与に応答したサイトカインまたは炎症反応を治療または予防するためのゴリムマブと組み合わせて提供してもよい。

【０５９６】

Ｃ５阻害剤

本明細書において、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、式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、または式ＸＸＩから選択される有効量のＣＦＤ阻害剤と併用して、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の治療方法を提供する。

【０５９７】

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では、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では、Ｃ５阻害剤はエクリズマブである（Ｓｏｌｉｒｉｓ（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では、Ｃ５阻害剤は、ラブリズマブである（Ｕｌｔｏｍｉｒｉｓ（商標）Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｎｅｗ Ｈａｖｅｎ，ＣＴ、例えば、米国特許第９，３７１，３７７号；第９，０７９，９４９号及び第９，６６３，５７４号を参照のこと）。

【０５９８】

いくつかの実施形態では、Ｃ５阻害剤は：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，ベルガモ，イタリア；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 Ｉｍｍｕｎｏ－ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，ジュネーブ，スイス；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，バーゼル，スイス、及びＭｏｒｐｈｏｓｙｓ，プラネック，ドイツ；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（アフィボディ、Ｓｗｅｄｉｓｈ Ｏｒｐｈａｎ Ｂｉｏｖｉｔｒｕｍ，ストックホルム，スウェーデン）；ＡＬＮ－ＣＣ５（Ｓｉ－ＲＮＡ、Ａｌｎｙｌａｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ，ＭＡ）；ＡＲＣ１００５（アプタマー、Ｎｏｖｏ Ｎｏｒｄｉｓｋ、バウスベア、デンマーク）；ＳＯＭＡｍｅｒ（アプタマー、ＳｏｍａＬｏｇｉｃ，ボールダー，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，ゲーサーズバーグ，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（Ａｕｒｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ，バンクーバー，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，バーゼル，スイス）；ＡＬＸＮ１２１０及びＡＬＸＮ５５００（モノクローナル抗体、Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ、ニューヘブン，ＣＴ）；ＴＴ３０（融合タンパク質、Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，ニューヘブン，ＣＴ）；ＲＥＧＮ３９１８（モノクローナル抗体、Ｒｅｇｅｎｅｒｏｎ，タリータウン，ＮＹ

）；ＡＢＰ９５９（エクリズマブのバイオシミラー、Ａｍｇｅｎ，サウザンドオークス、ＣＡ）；またはそれらの組み合わせであり得るが、これらに限定されない。

【０５９９】

いくつかの実施形態では、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。

【０６００】

いくつかの実施形態では、Ｃ５阻害剤はカバーシンである。カバ―シンは、ＡｋａｒｉＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓによって組換えタンパク質として現在開発中のＯｒｎｉｔｈｏｄｏｒｏｓｍｏｕｂａｔａダニの唾液中に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。

【０６０１】

いくつかの実施形態では、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。

【０６０２】

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ＰＥＧ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。

【０６０３】

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。

【０６０４】

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。

【０６０５】

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。

【０６０６】

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。

【０６０７】

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

【０６０８】

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。

【０６０９】

いくつかの実施形態では、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。

【０６１０】

いくつかの実施形態では、Ｃ５阻害剤はオーリントリカルボン酸である。別の実施形態では、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、Ａｕｒｉｎ Ｂｉｏｔｅｃｈによって開発され、米国特許出願公開第２０１３／００３５９２号にさらに記載されている。

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。

【０６１１】

いくつかの実施形態では、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抗体である。

【０６１２】

いくつかの実施形態では、Ｃ５阻害剤はＴＴ３０である。ＴＴ３０は、Ａｌｅｘｉｏｎ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによって開発された融合タンパク質である。

【０６１３】

いくつかの実施形態では、Ｃ５阻害剤はＡＢＰ９５９である。ＡＢＰ９５９は、Ａｍｇｅｎが開発したエクリズマブのバイオシミラーモノクローナル抗体である。

【０６１４】

いくつかの実施形態では、Ｃ５阻害剤は抗Ｃ５　ｓｉＲＮＡである。抗Ｃ５　ｓｉＲＮＡは、Ａｌｎｙｌａｍ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによって開発された。

【０６１５】

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。

【０６１６】

いくつかの実施形態では、Ｃ５阻害剤は、アバシンカプタッドペゴール／Ｚｉｍｕｒａ（登録商標）である。アバシンカプタッドペゴールは、Ｏｐｔｈｏｔｅｃｈによって開発されたアプタマーである。

【０６１７】

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。

【０６１８】

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

【０６１９】

いくつかの実施形態では、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。

【０６２０】

Ｃ３阻害剤

本明細書において、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、式ＩＸ、式Ｘ、式ＸＩ、式ＸＩＩ、式ＸＩＩＩ、式ＸＩＶ、式ＸＶ、式ＸＶＩ、式ＸＶＩＩ、式ＸＶＩＩＩ、式ＸＩＸ、式ＸＸ、式ＸＸＩ、式ＸＸＩＩ、または式ＸＸＩＩＩから選択される有効量のＣＦＤ阻害剤と併用して、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の治療方法を提供する。

【０６２１】

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パス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；第８，１６８，５８４号；第９，４２１，２４０号；第９，２９１，６２２号；第８，５８０，７３５号；第９３７１３６５号；第９，１６９，３０７号；第８，９４６，１４５号；第７，９８９，５８９号；第７，８８８，３２３号；第６，３１９，８９７号；及び米国特許出願公開第２０１６／００６０２９７号；第２０１６／００１５８１０号；第２０１６／０２１５０２２号；第２０１６／０２１５０２０号；第２０１６／０１９４３５９号；第２０１４／０３７１１３３

号；第２０１４／０３２３４０７号；第２０１４／００５０７３９号；第２０１３／０３２４４８２号；及び第２０１５／０１５８９１５号を参照されたい。いくつかの実施形態では、コンプスタチン類似体は、アミノ酸配列ＩＣＶＶＱＤＷＧＨＨＣＲＴ（配列番号１）を有する。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）ＱＤＷＧＡＨＲＣＴ（配列番号２）の４（１ＭｅＷ）／ＡＰＬ－１であり、Ａｃはアセチルであり、１－ｍＷは１－メチルトリプトファンである。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ｙＩＣＶ（１ｍＷ）ＱＤＷ－Ｓａｒ－ＡＨＲＣ－ｍＩ（配列番号３）を有するＣｐ４０／ＡＭＹ－１０１であり、ｙはＤ－チロシン、１ｍＷは１－メチルトリプトファン、Ｓａｒはサルコシン、及びｍＩ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ＰＥＧ－ｙＩＣＶ（１ｍＷ）ＱＤＷ－Ｓａｒ－ＡＨＲＣ－ｍＩ（配列番号４）を有するＰＥＧ－Ｃｐ４０である。ＰＥＧはポリエチレングリコール（４０ｋＤａ）、ｙはＤ－チロシン、１ｍＷは１－メチルトリプトファン、Ｓａｒはサルコシン、ｍＩ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）ＰＯＴ－４である。４（１ＭｅＷ）ＰＯＴ－４は、Ｐｏｔｅｎｔｉａ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ＡＭＹ－２０１である。ＡＭＹ－２０１は、Ａｍｙｎｄａｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによって開発された。

【０６２２】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物を：Ｈ１７（モノクローナル抗体、ＥｌｕＳｙｓ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，パインブルック，ＮＪ）；ミロコセプト（ＣＲ１ベースのタンパク質）；ｓＣＲ１（ＣＲ１ベースのタンパク質、Ｃｅｌｌｄｅｘ，ハンプトン，ＮＪ）；ＴＴ３２（ＣＲ－１ベースのタンパク質、Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，ニューヘブン，ＣＴ）；ＨＣ－１４９６（組換えペプチド）；ＣＢ２７８２（酵素、Ｃａｔａｌｙｓｔ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，サウスサンフランシスコ，ＣＡ）；ＡＰＬ－２（ＰＥＧ化合成環状ペプチド、Ａｐｅｌｌｉｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，クレストウッド，ＫＹ）；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Ｃ３阻害剤と併用することができる。

【０６２３】

いくつかの実施形態では、Ｃ３阻害剤はＨ１７である。Ｈ１７は、ＥｌｕＳｙｓ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓが開発中のヒト化モノクローナル抗体である。Ｈ１７は、Ｐａｉｘａｏ－Ｃａｖａｌｃａｎｔｅ ｅｔ ａｌ． Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１４，１９２（１０）：４８４４－４８５１に記載されている。

【０６２４】

いくつかの実施形態では、Ｃ３阻害剤はミロコセプトである。ミロコセプトは、Ｉｎｆｌａｚｙｍｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによって開発されたＣＲ１ベースのタンパク質である。

【０６２５】

いくつかの実施形態では、Ｃ３阻害剤はｓＣＲ１である。ｓＣＲ１は、Ｃｅｌｌｄｅｘによって開発されたＣＲ１タンパク質の可溶型である。

【０６２６】

いくつかの実施形態では、Ｃ３阻害剤はＴＴ３２である。ＴＴ３２は、Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによって開発されたＣＲ－１ベースのタンパク質である。

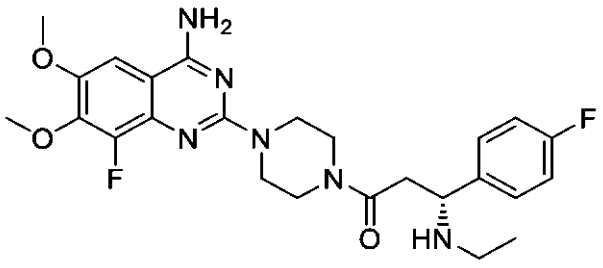
【０６２７】

いくつかの実施形態では、Ｃ３阻害剤はＨＣ－１４９６である。ＨＣ－１４９６は、ＩｎＣｏｄｅによって開発された組換えペプチドである。

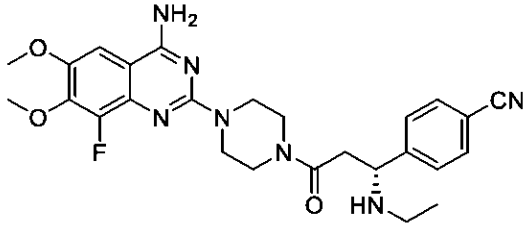
【０６２８】

いくつかの実施形態では、Ｃ３阻害剤はＣＢ２７８２である。ＣＢ２７８２は、Ｃａｔａｌｙｓｔ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓによって開発されたヒト膜型セリンプロテアーゼ１（ＭＴＳＰ－１）に由来する新規プロテアーゼである。

【０６２９】
いくつかの実施形態では、Ｃ３阻害剤はＡＰＬ－２である。ＡＰＬ－２は、Ａｐｅｌｌｉｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによって開発されたＡＰＬ－１のＰＥＧ化バージョンである。
【０６３０】
補体Ｂ因子（ＣＦＢ）阻害剤
本明細書において、ＣＦＢ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。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：抗ＦＢ ＳｉＲＮＡ（Ａｌｎｙｌａｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，ケンブリッジ，ＭＡ）、ＴＡ１０６（モノクローナル抗体、Ａｌｅｘｉｏｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ，ニューヘブン，ＣＴ）；ＬＮＰ０２３（小分子、Ｎｏｖａｒｔｉｓ，バーゼル，スイス）；ＳＯＭＡｍｅｒ（アプタマー、ＳｏｍａＬｏｇｉｃ，ボールダー，ＣＯ）；ビカシオマブ（Ｎｏｖｅｌｍｅｄ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，クリーブランド，ＯＨ）；コンプリン（Ｋａｄａｍ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１０，ＤＯＩ：１０．４０９／ｊｉｍｍｕｎｏｌ．１０００２００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，カールズバッド，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阻害剤と併用することができる。別の実施形態では、本発明の化合物と併用することができるＣＦＢ阻害剤として、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、本明細書に記載の本発明の化合物と併用することができるＣＦＢ阻害剤として、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、本明細書に記載の本発明の化合物と併用することができるＣＦＢ阻害剤として、米国特許出願公開第２０１６／００２４０７９；ＰＣＴ出願ＷＯ２０１３／１９２３４５；ＰＣＴ出願ＷＯ２０１３／１６４８０２；ＰＣＴ出願ＷＯ２０１５／０６６２４１；ＰＣＴ出願ＷＯ２０１５／００９６１６（Ｎｏｖａｒｔｉｓ ＡＧに譲渡）に開示されている阻害剤が挙げられる。
【０６３１】
いくつかの実施形態では、ＣＦＢ阻害剤は、
【化３８５】



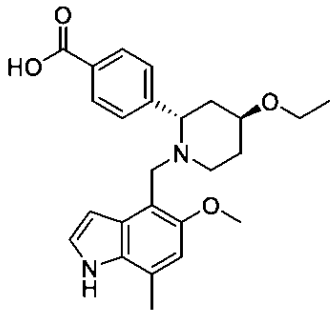
である。
【０６３２】
別の実施形態では、ＣＦＢ阻害剤は
【化３８６】



である。
【０６３３】

別の実施形態では、ＣＦＢ阻害剤は

【化３８７】



である。

【０６３４】

いくつかの実施形態では、ＣＦＢ阻害剤は、抗ＦＢ ｓｉＲＮＡである。抗ＦＢ ｓｉＲＮＡは、Ａｌｎｙｌａｍ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓによって開発された。

【０６３５】

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。

【０６３６】

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

【０６３７】

いくつかの実施形態では、ＣＦＢ阻害剤はコンプリンである。コンプリンは、Ｋａｄａｍ ｅｔ ａｌ． Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２０１０ １８４（１２）：７１１６－２４に記載されているペプチド阻害剤である。

【０６３８】

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リガンド結合アンチセンス薬である。

【０６３９】

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。

【０６４０】

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を投与する前に、有効量の予防的抗細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、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、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、障害は、ＰＮＨ、Ｃ３Ｇ、またはａＨＵＳである。一実施形態では、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、宿主にエクリズマブも投与する。

【０６４１】
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対象への予防的投与に続いて、同時に宿主に投与する。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、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。
【０６４２】
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、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。
【０６４３】
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対象に投与し、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を対象に投与する。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、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。
【０６４４】
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、Ｄ因子阻害剤の投与期間中に抗生物質化合物と併用して、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、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。
【０６４５】
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後に、及びＤ因子阻害剤の投与期間中に抗生物質化合物と併用して、対象に投与する。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、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。一実施形態では、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前に、対象に、細菌Ｎｅｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓによって引き起こされる細菌感染に対するワクチンを接種する。一実施形態では、対象に、細菌Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅによって引き起こされる細菌感染に対するワクチンを接種する。一実施形態では、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅは、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ血清型Ｂ（Ｈｉｂ）である。一実施形態では、対象に、Ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅによって引き起こされる細菌感染に対するワクチンを接種する。一実施形態では、対象に、細菌Ｎｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ、もしくはＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ、またはＮｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ、もしくはＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅ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するワクチンを接種する。一実施形態では、対象に、細菌Ｎｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ、及びＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｍｏｎｉａｅによって引き起こされる細菌感染に対するワクチンを接種する。
【０６４６】
他の実施形態では、対象に、グラム陰性菌から選択される細菌によって引き起こされる細菌感染に対するワクチンを接種する。一実施形態では、対象に、グラム陽性菌から選択される細菌によって引き起こされる細菌感染に対するワクチンを接種する。一実施形態では、対象に、細菌Ｎｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ

ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ、もしくはＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｎｅｍｏｎｉａｅ、またはＮｉｓｓｅｒｉａ ｍｅｎｉｎｇｉｔｉｄｉｓ、Ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｉｎｆｌｕｅｎｚａｅ、もしくはＳｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｐｎｅｕｎｅｍｏｎｉａｅの１つ以上の組み合わせ、及び、限定されないが、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１つ以上によって引き起こされる細菌感染に対するワクチンを接種する。

【０６４７】

一実施形態では、対象に、限定されないが、腸チフスワクチン、生（Ｖｉｖｏｔｉｆ Ｂｅｒｎａワクチン，ＰａｘＶａｘ）、腸チフスＶｉの多糖類ワクチン（Ｔｙｐｈｉｍ Ｖｉ，Ｓａｎｏｆｉ）、ｐｎｅｕｍｏｃｏｃｃａｌ ２３価ワクチンＰＣＶ１３（Ｐｎｅｕｍｏｖａｘ ２３，Ｍｅｒｃｋ）、ｐｎｅｕｍｏｃｏｃｃａｌ ７価ワクチンＰＣＶ７（Ｐｒｅｖｎａｒ，Ｐｆｉｚｅｒ）、ｐｎｅｕｍｏｃｏｃｃａｌ １３価ワクチンＰＣＶ１３（Ｐｒｅｖｎａｒ １３，Ｐｆｉｚｅｒ）、ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｂ複合体（ｐｒｐ－ｔ）ワクチン（ＡｃｔＨＩＢ，Ｓａｎｏｆｉ；Ｈｉｂｒｉｘ，ＧＳＫ）、ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｂ複合体（ｈｂｏｃ）ワクチン（ＨｉｂＴＩＴＥＲ，Ｎｅｕｒｏｎ Ｂｉｏｔｅｃｈ）、ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｂ複合体（ｐｒｐ－ｏｍｐ）ワクチン（ＰｅｄｖａｘＨＩＢ，Ｍｅｒｃｋ）、ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｂ複合体（ｐｒｐ－ｔ）ワクチン／ｍｅｎｉｎｇｏｃｏｃｃａｌ複合体ワクチン（ＭｅｎＨｉｂｒｉｘ，ＧＳＫ）、ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓ ｂ複合体（ｐｒｐ－ｔ）ワクチン／ｍｅｎｉｎｇｏｃｏｃｃａｌ複合体ワクチン／Ｂ型肝炎ワクチン（Ｃｏｍｖａｘ，Ｍｅｒｃｋ）、ｍｅｎｉｎｇｏｃｏｃｃａｌ多糖類ワクチン（Ｍｅｎｏｍｕｎｅ Ａ／Ｃ／Ｙ／Ｗ－１３５，Ｓａｎｏｆｉ）、ｍｅｎｉｎｇｏｃｏｃｃａｌ複合体ワクチン／ジフテリアＣＲＭ１９７複合体（Ｍｅｎｖｅｏ，ＧＳＫ；Ｍｅｎａｃｔｒａ，Ｓａｎｏｆｉ）、ｍｅｎｉｎｇｏｃｏｃｃａｌ Ｂ群ワクチン（Ｂｅｘｓｅｒｏ，ＧＳＫ；Ｔｒｕｍｅｎｂａ，Ｐｆｉｚｅｒ）、吸着炭疽ワクチン（Ｂｉｏｔｈｒａｘ，Ｅｍｅｒｇｅｎｔ Ｂｉｏｓｏｌｕｔｉｏｎｓ）、破傷風トキソイド（Ｔｅ Ａｎａｔｏｘａｌ Ｂｅｒｎａ，Ｈｅｎｄｒｉｃｋｓ Ｒｅｇｉｏｎａｌ Ｈｅａｌｔｈ）、Ｂａｃｉｌｌｕｓ Ｃａｌｍｅｔｔｅ及びＧｕｅｒｉｎ、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 Ｂｉｏｔｅｃ；Ｍｉｃｒｏｍｅｄｅｘ，Ｔｒｕｖｅｎ Ｈｅａｌｔｈ）、吸着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トキソイド及び百日咳（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（Ｐｅｄｉａｒｉｘ，ＧＳＫ）、ジフテリア及び破傷風トキソイド及び百日咳／ポリオ、ｈａｅｍｏｐｈｉｌｕｓインフルエンザｂ型（Ｐｅｎｔａｃｅｌ，Ｓａｎｏｆｉ）、及び／またはジフテリア、ならびに百日咳（Ｔｄａｐ；Ｂｏｏｓｔｒ

ｉｘ，ＧＳＫ；Ａｄａｃｅｌ，Ｓａｎｏｆｉ）、またはそれらの組み合わせから選択される１つ以上のワクチンを用いてワクチン接種する。

【０６４８】

上記のように、障害を治療するための本発明の化合物を投与する対象に、本明細書に記載のＤ因子阻害剤に加えて、抗生物質化合物を予防的に投与する。一実施形態では、活性化合物の投与期間中、抗生物質化合物を対象に投与して、細菌感染症の発症を低減する。本明細書に記載のＤ因子阻害剤との併用投与のための抗生物質化合物は、細菌感染の影響の予防または低減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、アミカシン（Ａｍｉｋｉｎ）、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（Ｔｒｏｂｉｃｉｎ）、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）、セファドロキシル（Ｄｕｒｉｃｅｆ）、セファゾリン（Ａｎｃｅｆ）、セファロチン／セファロシン（Ｋｅｆｌｉｎ）、セファレキシン（Ｋｅｆｌｅｘ）、セファクロル（Ｄｉｓｔａｃｌｏｒ）、セファマンドール（Ｍａｎｄｏｌ）、セフォキシチン（Ｍｅｆｏｘｉｎ）、セフプロジル（Ｃｅｆｚｉｌ）、セフロキシム（Ｃｅｆｔｉｎ，Ｚｉｎｎａｔ）、セフィキシム（Ｃｅｆｓｐａｎ）、セフジニル（Ｏｍｎｉｃｅｆ，Ｃｅｆｄｉｅｌ）、セフジトレン（Ｓｐｅｃｔｒａｃｅｆ，Ｍｅｉａｃｔ）、セフォペラゾン（Ｃｅｆｏｂｉｄ）、セフォタキシム（Ｃｌａｆｏｒａｎ）、セフポドキシム（Ｖａｎｔｉｎ）、セフタジジム（Ｆｏｒｔａｚ）、セフチブテン（Ｃｅｄａｘ）、セフチゾキシム（Ｃｅｆｉｚｏｘ）、セフトリアキソン（Ｒｏｃｅｐｈｉｎ）、セフェピム（Ｍａｘｉｐｉｍｅ）、セフタロリンフォサミル（Ｔｅｆｌａｒｏ）、セフトビプロール（Ｚｅｆｔｅｒａ）、テイコプラニン（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）、リノマイシン（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（Ｒｏｖａｍｙｃｉｎｅ）、アズトレオナム（Ａｚａｃｔａｍ）、フラゾリドン（Ｆｕｒｏｘｏｎｅ）、ニトロフラントイン（Ｍａｃｒｏｄａｎｔｉｎ，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）、メシシリン（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／クラブラネート（Ａｕｇｍｅｎｔｉｎ）、アンピシリン／サルバクタム（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（Ｃｏｌｙ－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）、ゲミフロキサシン（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）、ナリジクス酸（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（Ｏｍｎｉｆｌｏｘ）、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（Ｓｉｌｖａｄｅｎｅ）、スルファジメトキシン（Ｄｉ－Ｍｅｔｈｏｘ，Ａｌｂｏｎ）、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（Ｃｏ－ｔｒｉｍｏｘａｚｏｌｅ）（ＴＭＰ－ＳＭＸ）（Ｂａｃｔｒｉｍ，Ｓｅｐｔｒａ）、スルフォンアミドクリソイジン（Ｐｒｏｎｔｏｓｉｌ）、デメクロサイクリン（Ｄｅｃｌｏｍｙｃｉｎ）、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，Ｓｔｅｃｌｉｎ）、クロファジミン（Ｌａｍｐｒｅｎｅ）、ダプソン（Ａｖｌｏｓｕｌｆｏｎ）、カプレオマイシン（Ｃａｐａｓｔａｔ）、シクロセリン（Ｓｅｒｏｍｙｃｉｎ）、エタンブトール（Ｍｙａｍｂｕｔｏｌ）、エチオナミド（Ｔｒｅｃａｔｏｒ）、イソニアジド（Ｉ．Ｎ．Ｈ．）、ピラジナミド（Ａｌｄｉｎａｍｉｄｅ）、リファンピシン（Ｒｉｆａｄｉｎ，Ｒｉｍａｃｔａｎｅ）、リファブチン（Ｍｙｃｏｂｕｔｉｎ）、リファペンチン（Ｐｒｉｆｔｉｎ）、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（Ｍｏｎｕｒｏｌ，Ｍｏｎｕｒｉｌ）、フシジン酸（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，Ｔｒｉｍｐｅｘ）、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が、これらに限定されない。

【０６４９】

一実施形態では、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、セフタロリン、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対象に投与する。

【０６５０】

本発明の化合物の調製プロセス

略語

【表４－１】

ACN	アセトニトリル
Ac	アセチル
Ac_2O	無水酢酸
AcOEt、EtOAc	酢酸エチル
AcOH	酢酸
Boc_2O	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
CBz	カルボキシベンジル
CDI	カルボニルジイミダゾール
CH_3OH、MeOH	メタノール
CsF	フッ化セシウム
CuI	ヨウ化銅
DCM、CH_2Cl_2	ジクロロメタン
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
DMAP	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_3N、TEA	トリエチルアミン
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

【表４－２】

iBu 、 i-Bu 、 isoBu	イソブチル
iPr 、 i-Pr 、 isoPr	イソプロピル
$^{i}Pr_2NEt$	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
K_2CO_3	炭酸カリウム
K_2CO_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
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_2SO_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-ピロロリドン
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）$_2Cl_2$	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）
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-n-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
tBuOK	カリウムtert-ブトキシド
TEA	トリメチルアミン
Tf_2O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物

【表４－３】

TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TMS	トリメチルシラン
TMSBr	ブロモトリメチルシラン
t_R	保持時間
Troc	2,2,2-トリクロルエトキシカルボニルクロリド
$Zn(CN)_2$	シアン化亜鉛

【０６５１】
一般的な方法
すべての非水反応は、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した。反応の進行と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）法のうちの１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を、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した。
【０６５２】
ＬＣ法Ａ
機器：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ Ｕｌｔｒａ Ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ ＬＣ
カラム：ＡＣＱＵＩＴＹ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８ ２．１ ×５０ｍｍ、１．７μｍ
カラム温度：４０℃
移動相：溶媒Ａ：H_2O＋０．０５％ＦＡ；溶媒Ｂ：CH_3CN＋０．０５％ＦＡ
流速：０．８ｍＬ／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）
【０６５３】
ＬＣ法Ｂ
機器：Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣ－２０１０Ａ ＨＴ
カラム：Ａｔｈｅｎａ，Ｃ１８－ＷＰ，５０×４．６ｍｍ，５μｍ
カラム温度：４０℃
移動相：溶媒Ａ：H_2O／CH_3OH／ＦＡ＝９０／１０／０．１；溶媒Ｂ：H_2O／CH_3OH／ＦＡ＝１０／９０／０．１
流速：３ｍＬ／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（２２０／２５４ｎｍ）
【０６５４】
ＬＣ法Ｃ
機器：ＤＡＤ検出器を備えたＡｇｉｌｅｎｔ１１００／１２００シリーズＬＣシステム
カラム：Ａｔｌａｎｔｉｓ ｄＣ１８（２５０×４．６）ｍｍ、５μｍ
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：１．０ｍＬ／分
濃度勾配：

【表５】

時間(分)	0.0	15	20	23	30
B(%)	10	100	100	10	10

検出：（２１０～４００ｎｍ）

【０６５５】

ＬＣ法Ｄ

機器：ＰＤＡ検出器を備えたＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣ　２０ＡＤシステム

カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ　ＮＸ　Ｃ１８（１５０×４．６）ｍｍ，５μｍ

カラム温度：周囲温度

移動相Ａ：水中の１０ｍＭ　NH_4OAC、移動相Ｂ：アセトニトリル

流速：１．０ｍＬ／分

濃度勾配：

【表６】

時間(分)	0.0	15	20	23	30
B(%)	10	100	100	10	10

検出：（２１０～４００ｎｍ）

【実施例】

【０６５６】

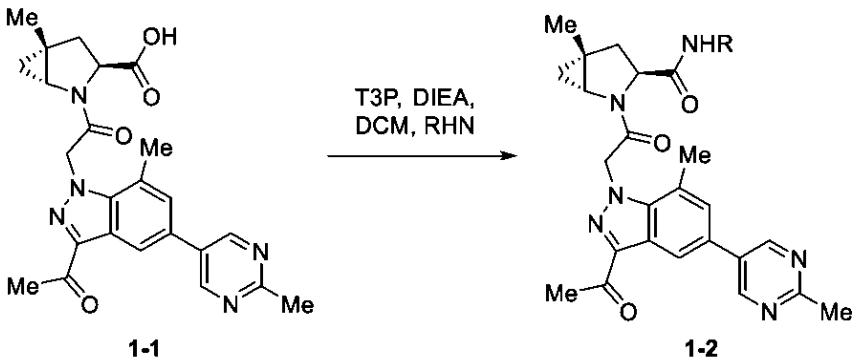
実施例１．本発明の化合物の非限定的な合成例

以下のスキームは、本発明の化合物の作製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、鈴木カップリングを用いる場合はいつでも、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公知の他の方法が存在する（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）。

【０６５７】

スキーム１．化合物１～８の合成

【化３８８】



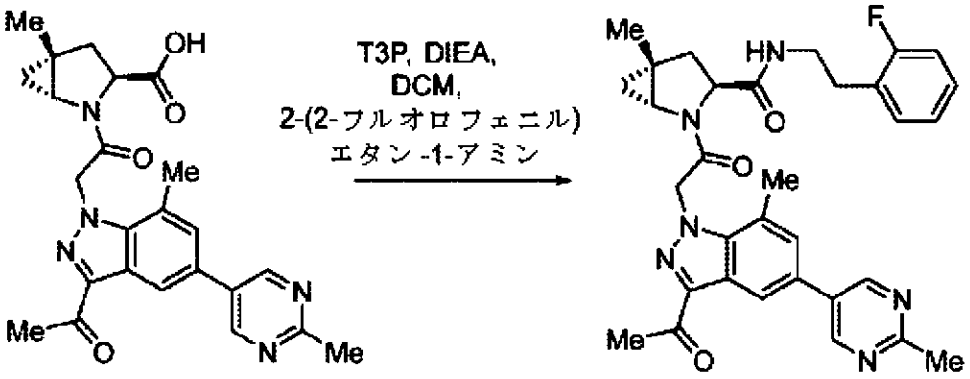
1-1　　1-2

化合物１～８の一般的な合成手順：ＤＣＭ（１０ｖｏｌ）中の（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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－イル）アセチル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸（１－１、１当量）の撹拌溶液に、窒素雰囲気下、０℃で、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ）（３当量）及びプロパンホスホン酸無水物（Ｔ３Ｐ）（１．５当量）を加えた。反応混合物を０℃で１０分間撹拌した。アミン（ＲＨＮ）
を０℃で反応混合物に加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって直接精製して、化合物１－２を得た。

【０６５８】

【化３８９】

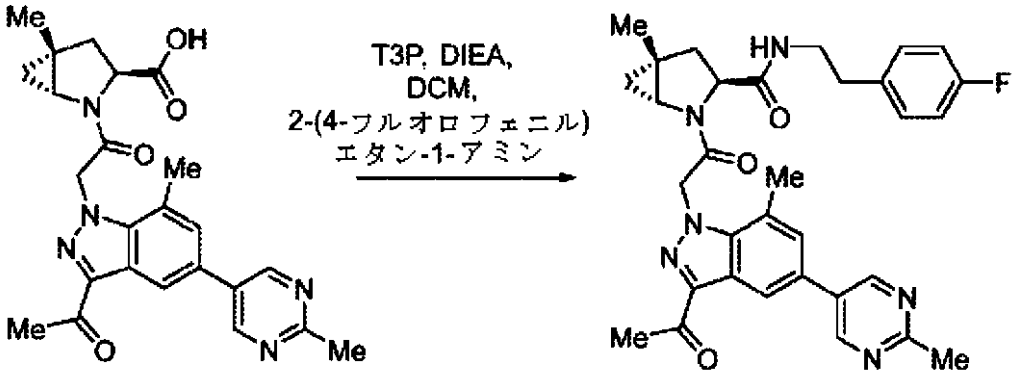


1-1　　化合物１

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－Ｎ－（２－フルオロフェネチル）－５－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（化合物１）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．０２（ｓ，２Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．１，７．９，６．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０５（ｑ，Ｊ＝９．８，８．４Ｈｚ，２Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．８５（ｑｄ，Ｊ＝１３．９，６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９８（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，５．７Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｓ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３１（ｓ，１Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９６－０．８６（ｍ，１Ｈ）．

【０６５９】

【化３９０】

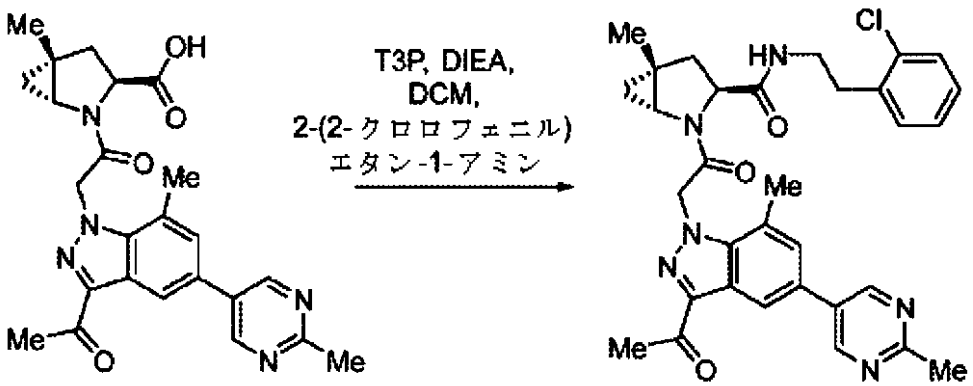


1-1　　化合物 2

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－Ｎ－（４－フルオロフェネチル）－５－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（化合物２）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．０２（ｓ，２Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．５Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），５．９２（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８１（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．３５（ｍ，３Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｓ，１Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９４－０．８４（ｍ，１Ｈ）．

【０６６０】

【化３９１】



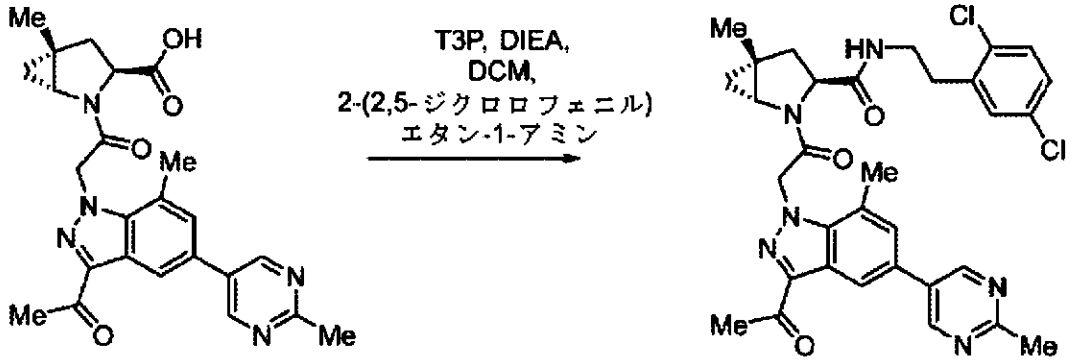
1-1　　化合物 3

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－Ｎ－（２－クロロフェネチル）－５－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（化合物３）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．００（ｓ，２Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．５３－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１５（ｍ，２Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），５

．８０（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．４，２．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６６１】

【化３９２】

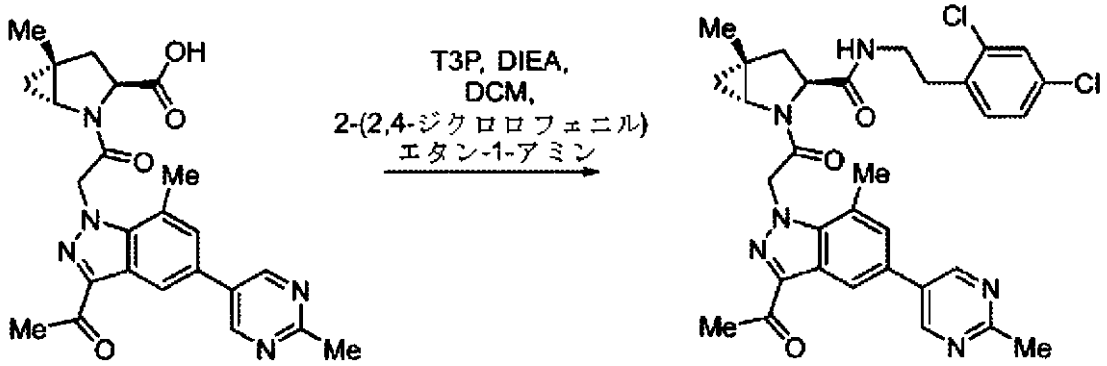


1-1　　化合物 4

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－Ｎ－（２，５－ジクロロフェネチル）－５－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（化合物４）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．０３（ｓ，２Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｑ，Ｊ＝７．３，６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９１（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５８－３．３４（ｍ，３Ｈ），３．０７－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．５８－２．４２（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６６２】

【化３９３】



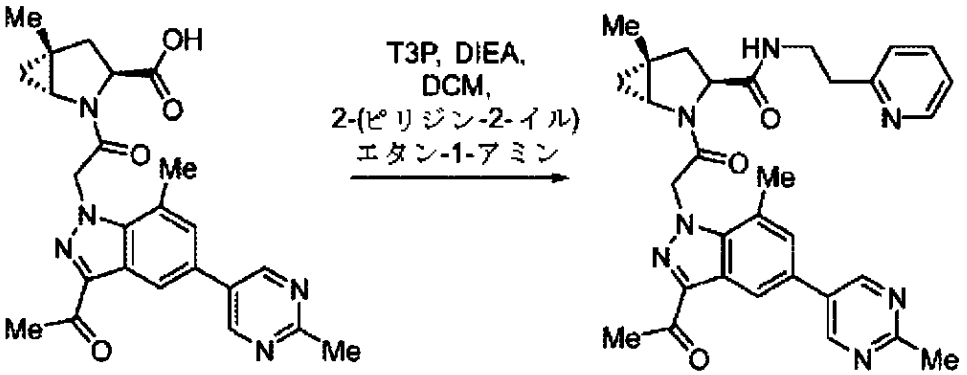
1-1　　化合物 5

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－Ｎ－（２，４－ジ

クロロフェネチル）－５－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（化合物５）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．０３（ｓ，２Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９１（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８０（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５１－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｔｄ，Ｊ＝６．８，４．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６６３】

【化３９４】

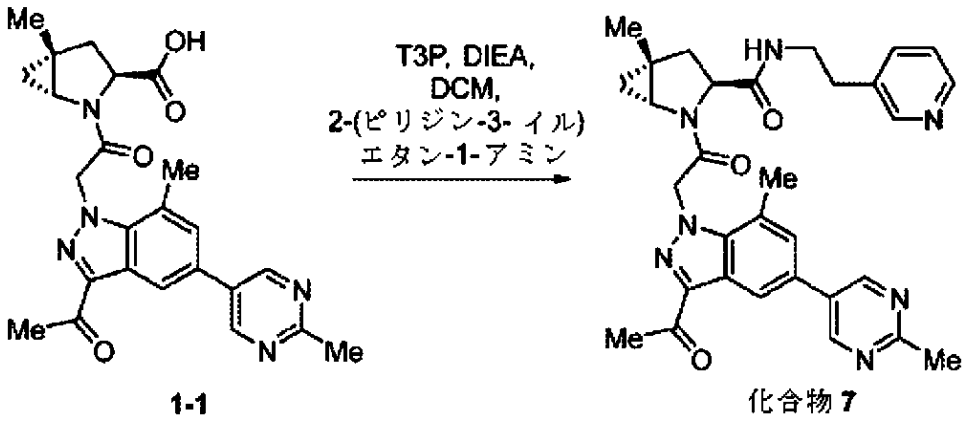


1-1　　化合物 6

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（２－（ピリジン－２－イル）エチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物６）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．０５（ｓ，２Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４０－８．３３（ｍ，１Ｈ），８．３１－８．２２（ｍ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．５９（ｍ，２Ｈ），５．９１（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８０（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｄｄ，Ｊ＝９．１，６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，７．６，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，６Ｈ），２．４９（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，６．１Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６６４】

【化３９５】

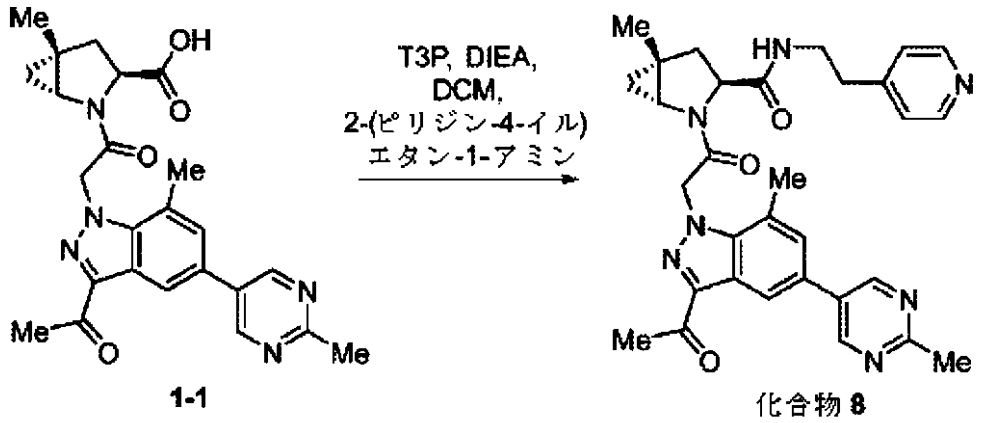


1-1　　化合物 7

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（２－（ピリジン－３－イル）エチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物７）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．０６（ｓ，２Ｈ），８．６６－８．６１（ｍ，１Ｈ），８．５１－８．４２（ｍ，２Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．１，５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｔ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．３，５．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｄｑ，Ｊ＝１２．６，６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５１－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔｄ，Ｊ＝６．４，２．３Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），０．８９（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６６５】

【化３９６】



1-1　　化合物 8

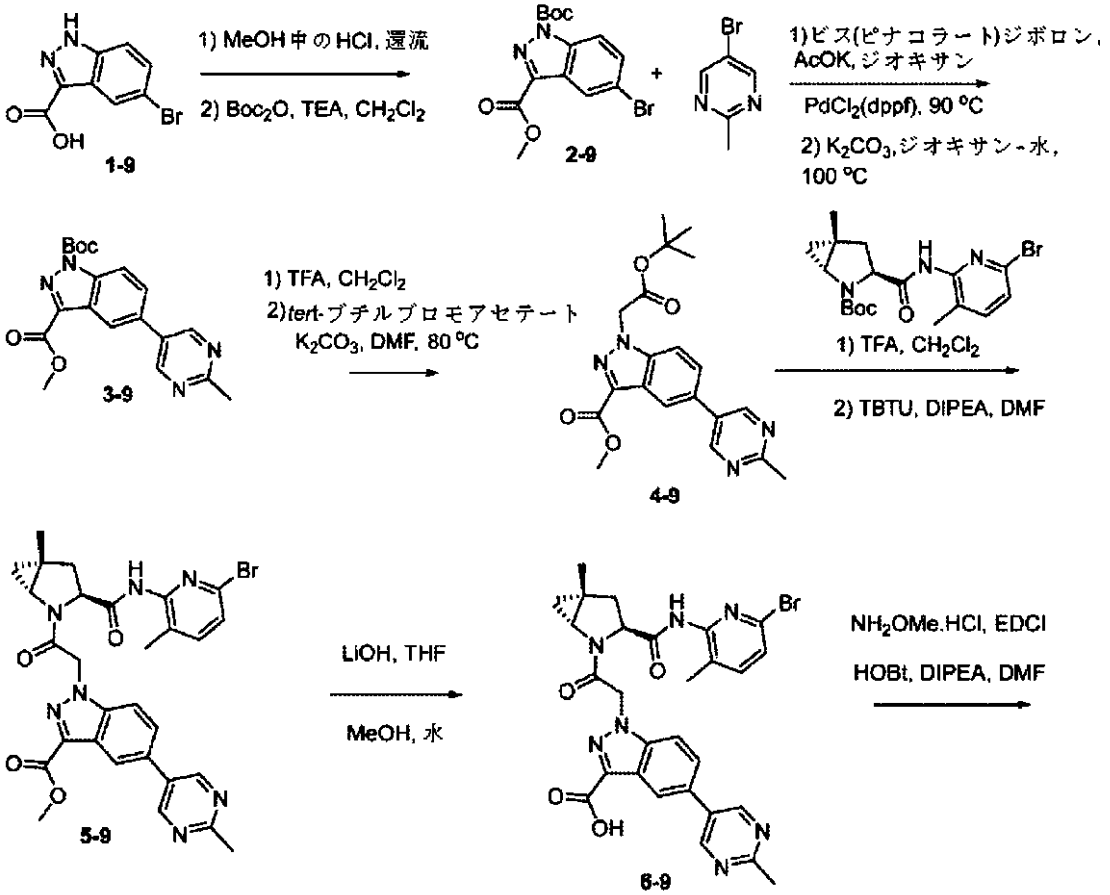
（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（２－（ピリジン－４－イル）エチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物８）：^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．０６（ｓ，２Ｈ），８．５５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５８

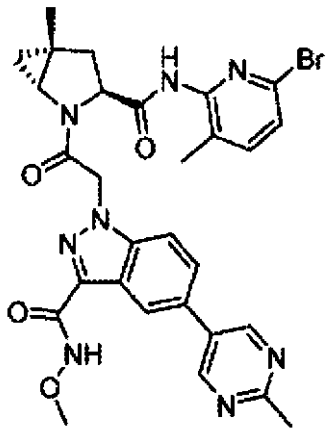
（ｓ，１Ｈ），５．９１（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝９．３，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｄｔ，Ｊ＝１２．８，６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６０－３．４５（ｍ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．４５（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．９Ｈｚ，１Ｈ），１．３６（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０６６６】

スキーム２．化合物９の合成

【化３９７】





化合物**9**

工程１：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－メチル５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－１，

３－ジカルボキシレート（２－９）：メタノール性ＨＣｌ中の５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸（０．６ｇ、２．４８９ｍｍｏｌ、１当量）の不均一混合物を、時折新鮮なメタノール性ＨＣｌを加えながら２４時間還流した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタンで希釈し、Boc_2O（１．０９ｇ、４．９９４ｍｍｏｌ、２．００６当量）及びＴＥＡ（１．０８６ｇ、１．５ｍＬ、１０．７３２ｍｍｏｌ、４．３１２当量）を加えた。不均一な混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。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０～１．５％ＭｅＯＨ）で精製して、所望の化合物を淡黄色の固形物として得た。

【０６６７】

工程２：１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１，３－ジカルボキシレート（３－９）：ジオキサン（１０ｍＬ）中の５－ブロモ－２－メチルピリミジン（０．２３１ｇ、１．３３５ｍｍｏｌ、１．１０３当量）の溶液にビス（ピナコラート）ジボロン（０．３６８ｇ、１．４５４ｍｍｏｌ、１．２０１当量）、酢酸カリウム（０．２３８ｇ、２．４２５ｍｍｏｌ、２．００３当量）及び$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（０．０５ｇ、０．０６１ｍｍｏｌ、０．０５１当量）を加えた。溶液をアルゴンで脱気し、アルゴン下、９０℃で一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、固形物の１－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル５－ブロモインダゾール－１，３－ジカルボキシレート（０．４３ｇ、１．２１１ｍｍｏｌ、１当量）を加え、続いて炭酸カリウム（０．５０２ｇ、３．６３２ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。ジオキサン（４ｍＬ）及び水（３．５ｍＬ）を加え、反応物を１００℃で２時間加熱した。反応物を室温に冷却し、反応物を、１当量（０．２４６ｇ）の$(BOC)_2O$と共に、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、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０～１．５％ＭｅＯＨ）で精製して、０．３８ｇのクリーム色の固形物を得た。^{1}Ｈ－Ｈ－ＮＭＲ：δ １．７６ （ｓ，９Ｈ），２．８２ （ｓ，３Ｈ），４．０８ （ｓ，３Ｈ），７．７７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．４，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．４５ （ｄ，Ｊ ＝ ０．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．９４ （ｓ，２Ｈ）．

【０６６８】

工程３：メチル１－（２－（ｔｅｒｔ－ブチル－ブトキシ）－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－３－カルボキシレート（４－９）：ジクロロメタン（１ｍＬ）及びＴＦＡ（１ｍＬ）中の１－ｔｅｒｔ－ブチル３－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）インダゾール－１，３－ジカルボキシレート（０．１ｇ、０．２７１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、室温で３０分間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をＤＭＦ（２ｍＬ）に取った。炭酸カリウム（０．１８８ｇ、１．３６ｍｍｏｌ、５．０１１当量）及びブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１０６ｇ、０．０８ｍＬ、０．５４３ｍｍｏｌ、２．００２当量）を加えた。反応物を８０℃で２時間撹拌した。反応物をクロロホルムで希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、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）で精製して、４０ｍｇの白色の固形物を得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ： δ １．４６ （ｓ，９Ｈ），２．８２ （ｓ，３Ｈ），７．０７ （ｓ，３Ｈ），７．５２ （ｄ，Ｊ ＝ ８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．６６ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．４，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），８．４４ （ｓ，１Ｈ），８．９２ （ｓ，２Ｈ）．

【０６６９】

工程４：メチル１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－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）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキシレート（５－９）：バイアル中で、メチル１－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－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－３－カルボキシレート（０．０４ｇ、０．１０５ｍｍｏｌ、１当量）を、１ｍＬのジクロロメタン及び２ｍＬのＴＦＡと共に３時間撹拌した。別のバイアルで

、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル］－５－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（０．０４７ｇ、０．１１５ｍｍｏｌ、１．１当量）を、１ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共に３０分間撹拌した。両方のバイアルの内容物を合わせて、濃縮した。残渣をＤＭＦ（１ｍＬ）に取り、氷浴で冷却した後、ＤＩＰＥＡ（０．０９１ｍＬ）及びＴＢＴＵ（０．０３７ｇ）を加えた。次いで、その反応物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をクロロホルムに取り、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。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）で精製して、５０ｍｇの生成物を白色の固形物として得た。

【０６７０】

工程５：１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－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）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボン酸（６－９）：ＴＨＦ（３ｍＬ）－ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中のメチル１－｛２－［（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル］－５－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－３－カルボキシレート（０．０５ｇ、０．０８１ｍｍｏｌ、１当量）の氷冷溶液に、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（０．００６ｇ、０．１４３ｍｍｏｌ、１．７６９当量）を加えた。冷却浴を取り外し、反応物を室温で２日間撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去した。水性残渣を冷却し、冷１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で酸性化した。この酸性化した溶液を凍結乾燥させて、５０ｍｇの黄色の固形物を得て、それをそのまま次の工程に使用した。

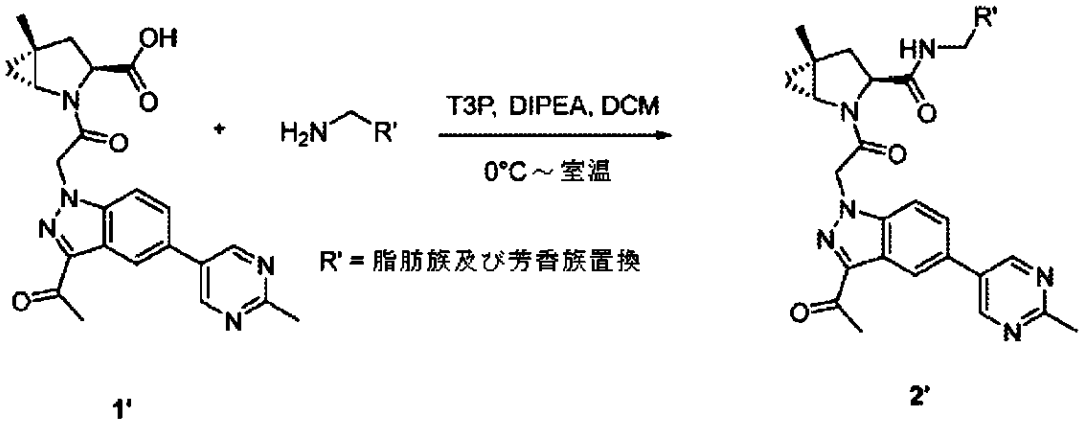
【０６７１】

工程６：１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－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）－Ｎ－メトキシ－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－カルボキサミド（化合物９）：ＤＭＦ（１ｍＬ）中の１－｛２－［（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－［（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル］－５－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－３－カルボン酸（０．０４５ｇ、０．０７４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を氷浴で冷却した。ＨＯＢｔ（０．０１１ｇ、０．０８１ｍｍｏｌ、１．０９４当量）、Ｏ－メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（０．００７ｇ、０．０８４ｍｍｏｌ、１．１２６当量）及びＤＩＰＥＡ（４０μＬ）を加え、続いてＥＤＣＩ（０．０１６ｇ、０．０８３ｍｍｏｌ、１．１２１当量）を加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、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０～４％ＭｅＯＨ）で精製して、無色の固形物を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ０．８４－０．８７（ｍ，１Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３９（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６５（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），３．１４－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），４．７６－４．８３（ｍ，１Ｈ），５．４４（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．７４（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｓ，２Ｈ），９．５５（ｓ，１Ｈ）．

【０６７２】

スキーム３．化合物１０－１４及び化合物１６－１８の合成

【化３９８】

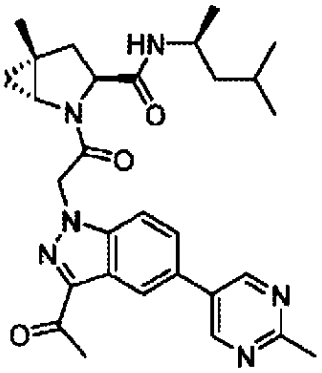


1'　　2'

化合物１０－１４及び１６－１８の一般的な合成手順：ＤＣＭ（１０容量）中の（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（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）アセチル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸（３－１、１当量）の溶液に、窒素雰囲気下、０℃で、ＤＩＰＥＡ（３当量）及びＴ３Ｐ（１．５当量）を加えた。反応混合物を０℃で１０分間撹拌した。アミン（１．２当量）を０℃で反応混合物に加え、室温で１６時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を濃縮し、分取精製で精製して、化合物２’を得た。

【０６７３】

【化３９９】

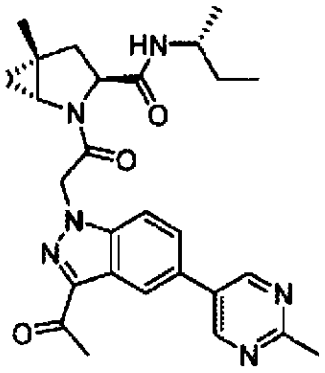


化合物 10

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（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）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（（Ｓ）－４－メチルペンタン－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（化合物１０）：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ９．０５（ｓ，２Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１７．２８Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝１７．４０Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｓ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．３５（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．５０（ｓ，１Ｈ），１．３４－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．１６－１．１０（ｍ，２Ｈ），０．９９－０．９１（ｍ，６Ｈ），０．８１－０．７８（ｍ，６Ｈ）．

【０６７４】

【化４００】

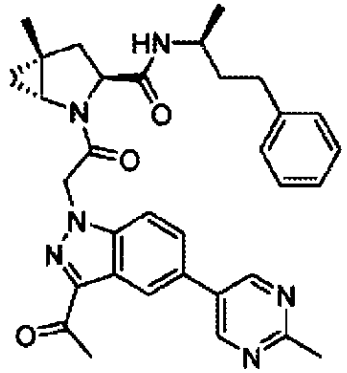


化合物 **11**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（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）アセチル）－Ｎ－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）－５－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（化合物１１）：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ９．０６（ｓ，２Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．３６Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１７．２０Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｄ，Ｊ＝１７．２８Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｓ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．３４（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝４．４０Ｈｚ，１Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．７２Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｓ，３Ｈ），１．００－０．８３（ｍ，４Ｈ），０．７８（ｔ，Ｊ＝７．３６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０６７５】

【化４０１】



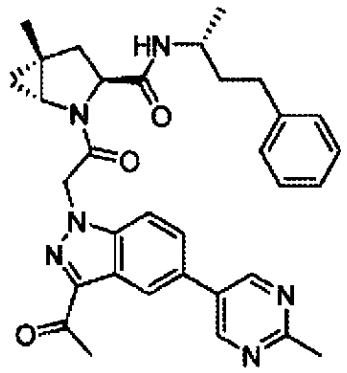
化合物 **12**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（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）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（（Ｓ）－４－フェニルブタン－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（化合物１２）：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ９．０１（ｓ，２Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｑ，Ｊ＝１１．１２Ｈｚ，２Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．０４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．１０（ｍ，２Ｈ），７．０８－７．０５（ｍ，３Ｈ），５．９２（ｄ，Ｊ＝１７．２４Ｈｚ，１Ｈ），５．５４（ｄ，Ｊ＝１７．０４Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．５３（ｓ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），２．３７－２．３３（ｍ，２Ｈ），１．

９３（ｄ，Ｊ＝４．５６Ｈｚ，１Ｈ），１．６２－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．１６（ｍ，４Ｈ），１．０３－０．９５（ｍ，５Ｈ）．

【０６７６】

【化４０２】

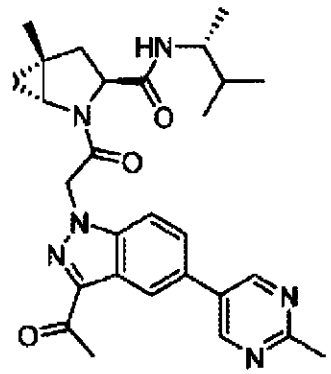


化合物13

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（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）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－４－フェニルブタン－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（化合物１３）：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ４．９８（ｓ，２Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），７．８９－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝１．４４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．０５（ｍ，３Ｈ），５．９１（ｄ，Ｊ＝１７．２４Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｄ，Ｊ＝１７．０４Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．５３（ｓ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．４４－２．４１（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．１５（ｍ，４Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝６．４４Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｓ，２Ｈ）．

【０６７７】

【化４０３】



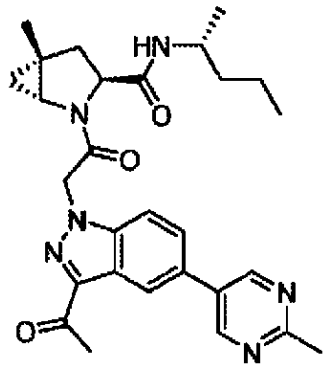
化合物14

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（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）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－３－メチルブタン－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（化合物１４）：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ９．０５（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，２Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ

＝８．７２Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１７．１６Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝１７．２０Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝４．６４Ｈｚ，１Ｈ），３．５７－３．４９（ｍ，２Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．３３（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝４．１６Ｈｚ，１Ｈ），１．５８（ｑ，Ｊ＝６．７６Ｈｚ，１Ｈ），１．２７－１．１５（ｍ，５Ｈ），０．９９－０．９４（ｍ，４Ｈ），０．８０－０．７７（ｍ，６Ｈ）．

【０６７８】

【化４０４】

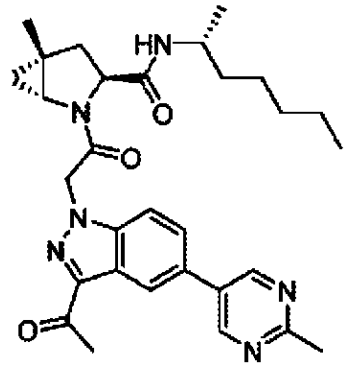


化合物**16**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（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）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－ペンタン－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（化合物１６）：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ９．０６（ｓ，２Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１７．３６Ｈｚ，１Ｈ），５．５３（ｄ，Ｊ＝１７．６４Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６８（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｓ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．３４（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝７．７２Ｈｚ，１Ｈ），１．３３－１．１６（ｍ，７Ｈ），１．００－０．９６（ｍ，４Ｈ），０．８３－０．８１（ｍ，３Ｈ）．

【０６７９】

【化４０５】



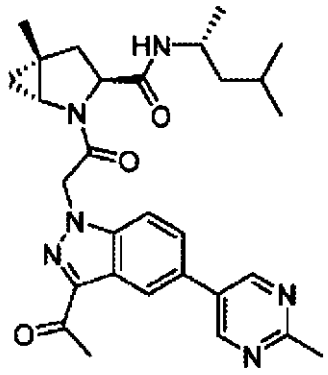
化合物**17**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（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）アセチル）－Ｎ－（（Ｒ）－ヘプタン－２－イル）－５－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（化

合物１７）：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ９．０５（ｓ，２Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．５６Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝１７．４４Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝１７．３２Ｈｚ，１Ｈ），４．１７－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｓ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．４０－２．３４（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２７（ｍ，５Ｈ），１．２４－１．１８（ｍ，７Ｈ），１．００－０．９５（ｍ，４Ｈ），０．７７－０．７６（ｍ，３Ｈ）．

【０６８０】

【化４０６】



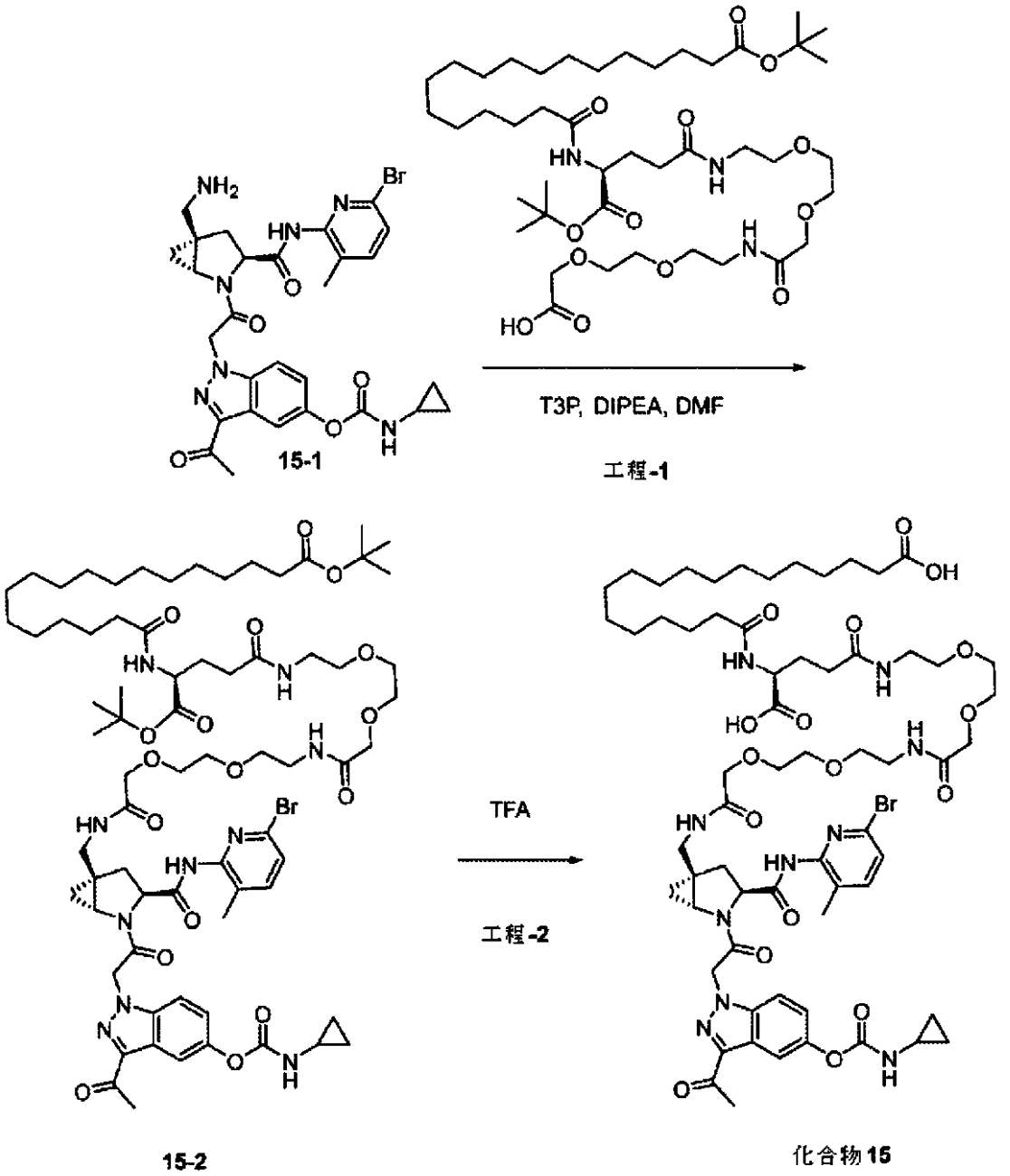
化合物 18

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（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）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－４－メチルペンタン－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（化合物１８）：^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ ９．０５（ｓ，２Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｓ，２Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．８４Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝１７．２８Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝１７．６４Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｓ，１Ｈ），３．８４－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｓ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３３（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｄ，Ｊ＝１２．８４Ｈｚ，１Ｈ），１．５７－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．２７（ｓ，３Ｈ），１．２０－１．１３（ｍ，４Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６．０４Ｈｚ，４Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝５．８０Ｈｚ，４Ｈ）．

【０６８１】

スキーム４．化合物１５の合成

【化４０７】



15-1

15-2

化合物15

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－１－（（１Ｒ、３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（（シクロプロピルカルバモイル）オキシ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－３－（（６－ブロモ－３－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）－２４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，１２，２１，２６－テトラオキソ－５，８，１４，１７－テトラオキサ－２，１１，２０，２５－テトラアザトリテトラコンタン－４３－オエート（１５－２）：ＤＭＦ中の３－アセチル－１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－（アミノメチル）－３－（（６－ブロモ－３－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）－１Ｈ－インダゾール－５－イルシクロプロピルカルバメートの溶液（１５－１、１０容量）に、窒素雰囲気下、０℃で、（Ｓ）－２２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４３，４３－ジメチル－１０，１９，２４，４１－テトラオキソ－３，６，１２，１５，４２－ペンタオキサ－９，１８，２３－トリアザテトラテトラコンタン酸（１．１当量）、Ｔ３Ｐ（１．５当量）

及びＤＩＰＥＡ（５当量）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を水でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。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、次いで濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、化合物１５－２を得た。

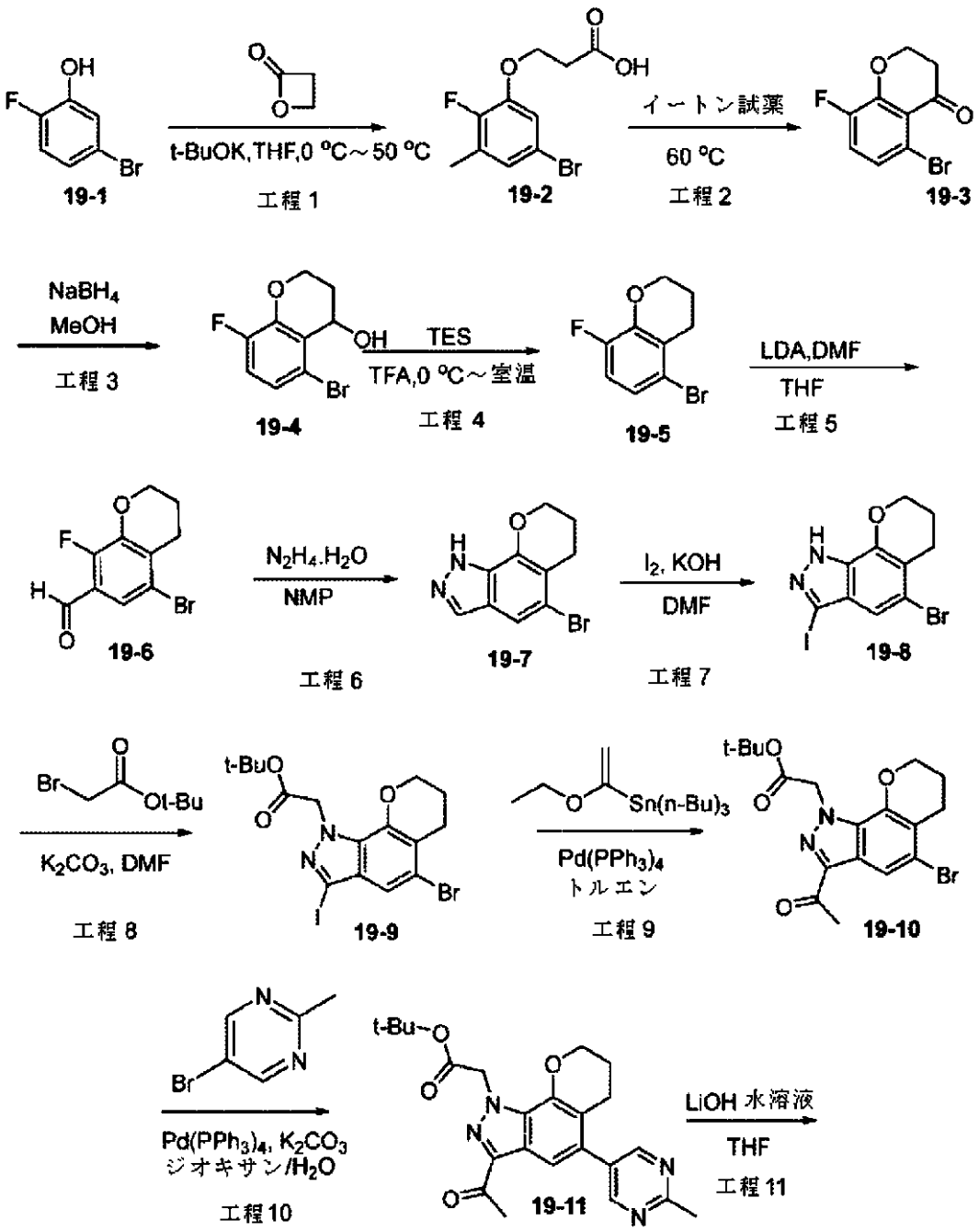
【０６８２】

工程２：（Ｓ）－１－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（（シクロプロピルカルバモイル）オキシ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－３－（（６－ブロモ－３－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）－２４－カルボキシ－３，１２，２１，２６－テトラオキソ－５，８，１４，１７－テトラオキサ－２，１１，２０，２５－テトラアザトリテトラコンタン－４３－オイック酸（化合物１５）：ＤＣＭ（１０容量）中の化合物１５－２（１当量）の溶液に、０℃で、ＴＦＡ（５容量）を加えた。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた残渣を分取精製によって精製して、化合物１５を得た。^{1}ＨＨ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＣＤ３ＯＤ） δ ７．９９ （ｓ，１Ｈ），７．６５ （ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５５ （ｄ，Ｊ ＝ ７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０ （ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．２５ （ｄ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．７５ （ｄ，Ｊ ＝ １７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．６３ （ｄ，Ｊ ＝ １７．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．６４ － ４．６２ （ｍ，１Ｈ），４．４０ － ４．３８ （ｍ，１Ｈ），４．１１ －４．００ （ｍ，４Ｈ），３．７７ － ３．３２ （ｍ，１７Ｈ），２．６７ （ｓ，４Ｈ），２．５３ － ２．２９ （ｍ，６Ｈ），１．８６ － １．８０（ｍ，５Ｈ），１．６６ － １．６４ （ｍ，５Ｈ），１．３９ － １．２９ （ｍ，２７Ｈ），０．７５ － ０．６１ （ｍ，５Ｈ）．

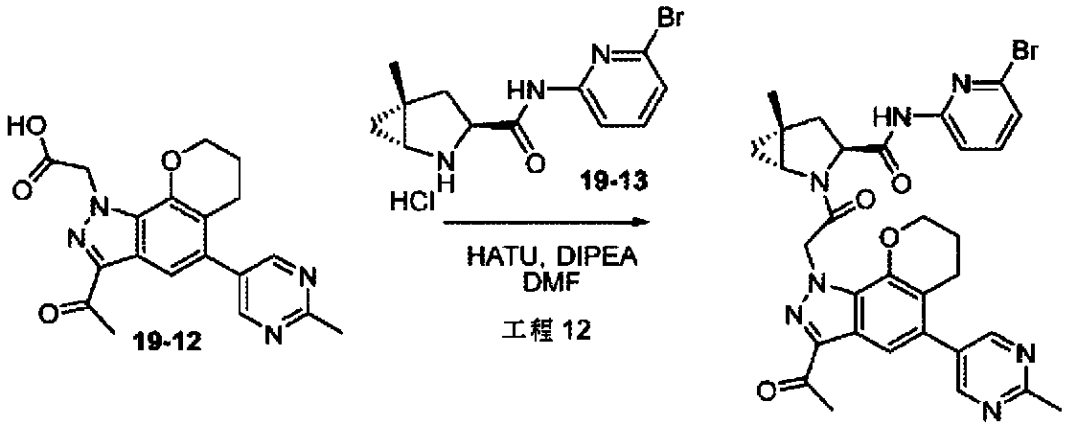
【０６８３】

スキーム５．化合物１９の合成

【化４０８】


19-1
t-BuOK,THF,0 ℃～50 ℃
工程１
19-2
イートン試薬
60 ℃
工程２
19-3
NaBH4
MeOH
工程３
19-4
TES
TFA,0 ℃～室温
工程４
19-5
LDA,DMF
THF
工程５
19-6
N2H4.H2O
NMP
工程６
19-7
I2, KOH
DMF
工程７
19-8
K2CO3, DMF
工程８
19-9
Pd(PPh3)4
トルエン
工程９
19-10
Pd(PPh3)4, K2CO3
ジオキサン/H2O
工程10
19-11
LiOH 水溶液
THF
工程11

【化４０９】



化合物 19

工程１：３－（５－ブロモ－２－フルオロフェノキシ）プロパン酸（１９－２）：ＴＨＦ（１４０ｍＬ）中の化合物１９－１（１３．８ｇ、７３ｍｍｏｌ）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（７６．７ｍＬ、ＴＨＦ中１Ｍ）をN_2雰囲気下、０℃で滴下した後、オキセタン－２－オン（５．８ｇ、８０．３ｍｍｏｌ）を加えた。添加後、混合物をN_2雰囲気下、５０℃で１６時間撹拌した。混合物を１Ｍ　ＨＣｌ水溶液でクエンチし、ｐＨを３に調整し、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で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物１９－２（１６ｇ、収率８３．８％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２６１／２６３（Ｍ－Ｈ）$^-$．

【０６８４】

工程２：５－ブロモ－８－フルオロクロマン－４－オン（１９－３）：イートン試薬（１００ｍＬ）中の化合物１９－２（１６ｇ、６１ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で２時間撹拌した。混合物を氷冷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝４０：１で溶出）で精製して、化合物１９－３（１１ｇ、収率７３．９％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２４５／２４７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０６８５】

工程３：５－ブロモ－８－フルオロクロマン－４－オール（１９－４）：ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の化合物１９－３（１１ｇ、４４．７ｍｍｏｌ）の溶液に、$NaBH_4$（２．５５ｇ、６７．１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。混合物を氷冷水でクエンチし、ＤＣＭで抽出した。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１９－４（１１．６ｍｇ、収率１００％）を淡黄色の油状物として取得し、これを精製せずに次の反応に直接使用した。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２４７／２４９　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０６８６】

工程４：５－ブロモ－８－フルオロクロマン（１９－５）：ＴＦＡ（１００ｍＬ）中の化合物１９－４（１１．６ｇ、４４．７ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルシラン（２６ｇ、２２３．５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を氷冷水でクエンチし、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、濃縮乾固させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝６０：１で溶出）で精製して、化合物１９－５（８．８ｇ、収率８５．６％）を白色の固形物として得た。

【０６８７】

工程５：５－ブロモ－８－フルオロクロマン－７－カルバルデヒド（１９－６）：ＴＨ

Ｆ（１００ｍＬ）中の化合物１９－５（８．８ｇ、３８．３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬＤＡ（２４．９ｍＬ、ＴＨＦ中２Ｍ）を、$Ｎ_2$雰囲気下、－７８℃で滴下し、混合物を－７８℃で０．５時間撹拌した。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（４．２ｇ、５７．５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を、$Ｎ_2$雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。混合物を飽和$ＮＨ_4Ｃｌ$水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝６０：１で溶出）で精製して、化合物１９－６（９ｇ、収率９１．８％）を白色の固形物として得た。

【０６８８】

工程６：５－ブロモ－１，６，７，８－テトラヒドロピラノ［３，２－ｇ］インダゾール（１９－７）：ＮＭＰ（３ｍＬ）中の化合物１９－６（１ｇ、３．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、ヒドラジン水和物（０．９７ｇ、１９．４ｍｍｏｌ）及び$Ｋ_2ＣＯ_3$（１．６ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）を添加した。添加後、混合物をＣＥＭマイクロ波反応装置内で１６０℃、１時間撹拌した。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、濃縮乾固させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１で溶出）で精製して、化合物１９－７（２２０ｍｇ、収率２２．６％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２５３／２５５ $（Ｍ＋Ｈ）^+$．

【０６８９】

工程７：５－ブロモ－３－ヨード－１，６，７，８－テトラヒドロピラノ［３，２－ｇ］インダゾール（１９－８）：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物１９－７（２２０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＫＯＨ（１１０ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）及び$Ｉ_2$（３３２ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で１時間撹拌した。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％$Ｎａ_2Ｓ_2Ｏ_3$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、濃縮乾固して、化合物１９－８（２２０ｍｇ、収率６７．１％）を黄色の固形物として取得し、これを次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３７９／３８１ $（Ｍ＋Ｈ）^+$．

【０６９０】

工程８：ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－ブロモ－３－ヨード－７，８－ジヒドロピラノ［３，２－ｇ］インダゾール－１（６Ｈ）－イル）アセテート（１９－９）：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物１９－８（２２０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、$Ｋ_2ＣＯ_3$（２０１ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）を加え、続いて２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（６９ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。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、乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝８０：１～５０：１で溶出）で精製して、化合物１９－９（１５０ｍｇ、収率５２．６％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４９３／４９５ $（Ｍ＋Ｈ）^+$．

【０６９１】

工程９：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－ブロモ－７，８－ジヒドロピラノ［３，２－ｇ］インダゾール－１（６Ｈ）－イル）アセテート（１９－１０）：トルエン（５ｍＬ）中の化合物１９－９（１５０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びトリブチル（１－エトキシエテニル）スタンナン（１１０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の混合物に、$Ｐｄ（ＰＰｈ_3）_4$（３５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を$Ｎ_2$雰囲気下で３回脱気し、$Ｎ_2$雰囲気下で一晩、１００℃で撹拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣をＴＨＦ（３ｍＬ）及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解し、０．５Ｎ ＨＣｌ水溶液（３ｍＬ）を混合物に加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固した。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１９－１０（１１０ｍｇ、収率８９．９％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４０９／４１１ $（Ｍ＋Ｈ）^+$．

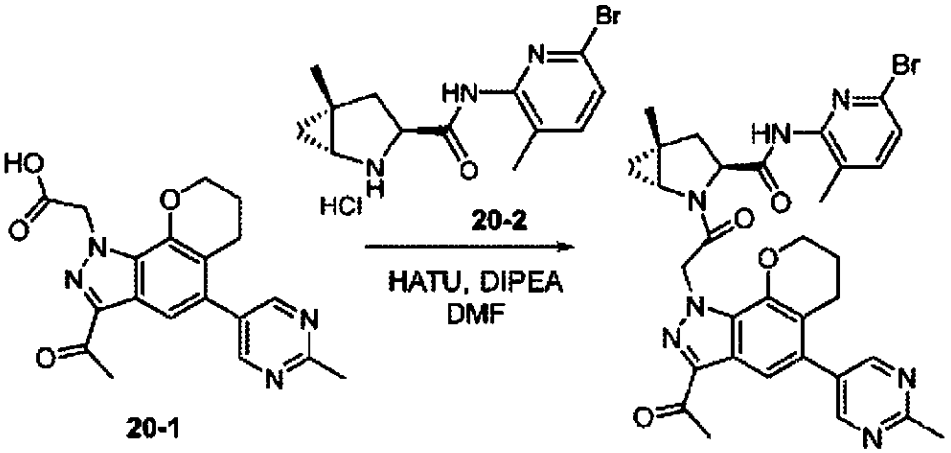
【０６９２】
工程１０：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－７，８－ジヒドロピラノ［３，２－ｇ］インダゾール－１（６Ｈ）－イル）アセテート（１９－１１）：１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（５ｍＬ）中の化合物１９－１０（１１０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）と２－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリミジン（７１ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）の混合物に、K_2CO_3（１１２ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（３１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下で３回脱気し、N_2雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物を取得し、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１９－１１（８０ｍｇ、収率７０．２％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ： ４２３ $(M+H)^+$.

【０６９３】
工程１１：２－（３－アセチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－７，８－ジヒドロピラノ［３，２－ｇ］インダゾール－１（６Ｈ）－イル）酢酸：ＭｅＯＨ（３ｍＬ）及びＴＨＦ（３ｍＬ）中の化合物１９－１１（８０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、水（３ｍＬ）中のＬｉＯＨ（２４ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で加え、混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、残渣を水に溶解した。混合物をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルで洗浄し、１Ｎ ＨＣｌ水溶液でおよそｐＨ３に酸性化した。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、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物１９－１２（６８ｍｇ、収率９７．８％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３６７ $(M+H)^+$.

【０６９４】
工程１２：２－（３－アセチル－５－（５－メチルピリミジン－２－イル）－７，８－ジヒドロピラノ［３，２－ｇ］インダゾール－１（６Ｈ）－イル）酢酸。（化合物１９）：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物１９－１２（３４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）と（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモピリジン－２－イル）－５－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（３０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（４６ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、続いてＨＡＴＵ（６２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。添加後、混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和NH_4Cl水溶液及びブラインで連続して洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取ＨＰＬＣで精製して化合物１９（１０ｍｇ、収率１７．３％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．７１（ｓ，２Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８５（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．３４（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．４６－３．４８（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．６１－２．６６（ｍ，５Ｈ），２．５１－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．２６（ｍ，１Ｈ），１．９６－２．００（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），０．９２－０．９５（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ６４４／６４６ $(M+H)^+$.

【０６９５】
スキーム６．化合物２０の合成

【化４１０】



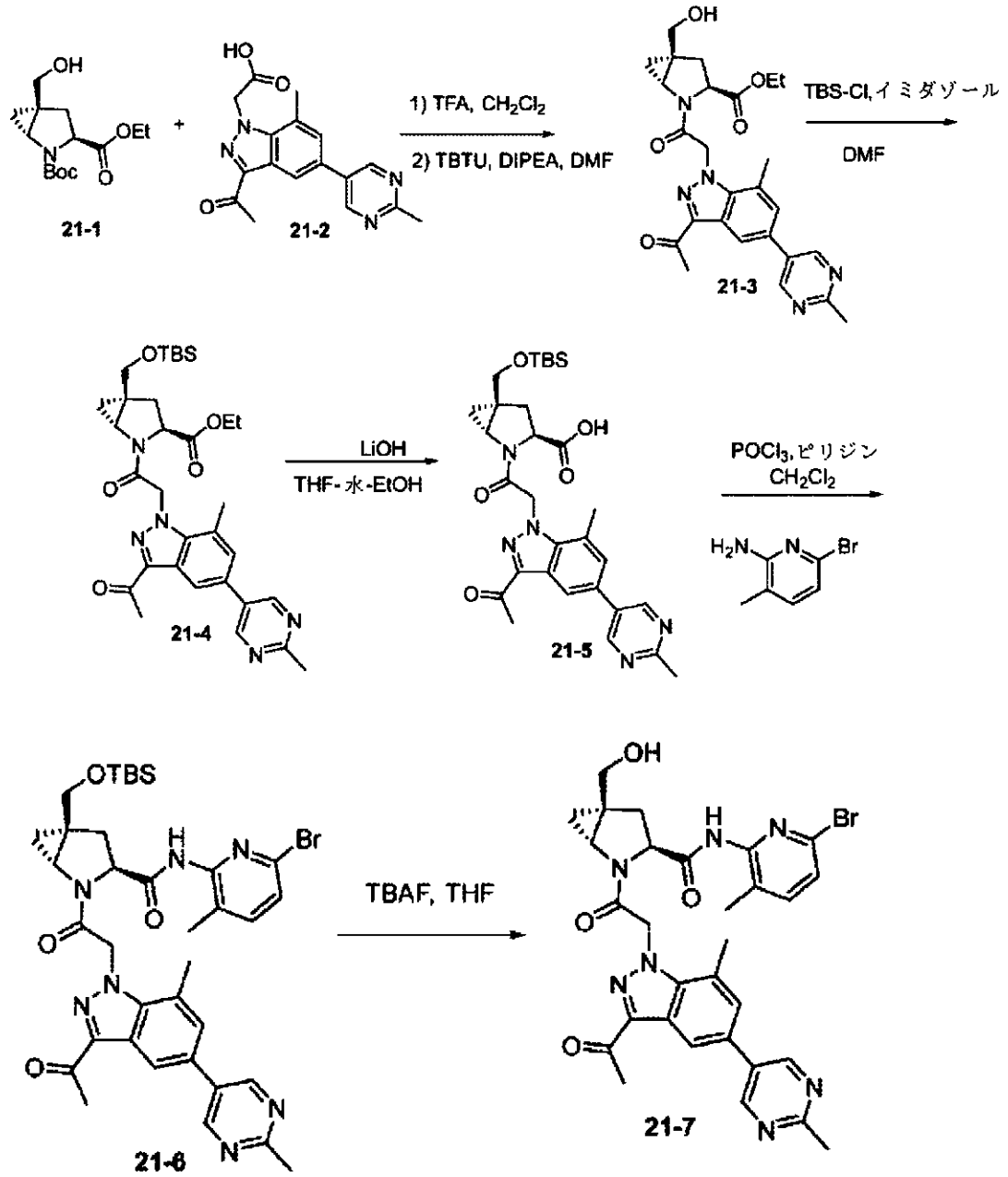
化合物**20**

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物２０－１（３４ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）と（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（２０－２、３１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（４６ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、続いてＨＡＴＵ（６２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を添加した。添加後、混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和NH_4Cl水溶液及びブラインで連続して洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗生成物を取得し、これを分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２０（１２ｍｇ、収率２０．３％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．７１（ｓ，２Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．８０（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，２Ｈ），４．５２－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．３４（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．４６（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．５７－２．６６（ｍ，６Ｈ），２．３０－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），１．９５－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９２－０．９４（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５８／６６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０６９６】

スキーム７．化合物２１の合成

【化４１１】



工程１．エチル（１Ｒ，Ｓ３，５Ｓ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－５－（ヒドロキシメチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（２１－３）：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（０．１１ｇ、０．３８５ｍｍｏｌ、１当量）を、ジクロロメタンとＴＦＡの１：１混合物中、室温で１５分間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をＤＭＦ（１ｍＬ）に取り、［３－アセチル－７－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（０．１２５ｇ）を加えた。不均一な混合物を氷浴で冷却した。この溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．３０６ｍＬ）とＴＢＴＵ（０．１３５ｇ）を加えた。冷却浴を取り外し、得られた均質な溶液を室温で３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（４ｇカラム、溶離液：ジクロロメタン中０～４％ＭｅＯＨ）で精製して、０．１８ｇのクリーム色の固形物を得た。

【０６９７】

工程２．エチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（２１－４）：ＤＭＦ（５ｍＬ）中のエチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－（ヒドロキシメチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（０．１８ｇ、０．３６６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、イミダゾール（０．０７５ｇ、１．０９９ｍｍｏｌ、３当量）及びＴＢＳ－Ｃｌ（０．０７２ｇ、０．４７８ｍｍｏｌ、１．３０５当量）を加えた。次いで、反応物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ジクロロメタン中の０～２％ＭｅＯＨ）で精製して、０．１５ｇの無色の樹脂を得た。

【０６９８】

工程３．（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸（２１－５）：氷浴中のＴＨＦ（２ｍＬ）－ＥｔＯＨ（１ｍＬ）中のエチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（０．１５５ｇ、０．２５６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水中（１ｍＬ）のＬｉＯＨ（１６ｍｇ）を加えた。得られた溶液を室温で１時間撹拌し、次いで水（２ｍＬ）で希釈し、有機溶媒を減圧下で除去した。次いで、水性残渣をエーテルで１回抽出し、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。有機層をクロロホルムで抽出した。次いで、有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮して、９０ｍｇの白色の固形物を取得し、これを次の工程に直接使用した。

【０６９９】

工程４．（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）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（２１－６）：ジクロロメタン中の（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸（０．１７１ｍｍｏｌ、１当量）の氷冷溶液に、６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミン（０．０３２ｇ、０．１７１ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．０６４ｍＬ）及びオキシ塩化リン（０．０１４ｍＬ）を添加した。反応物を０℃で１時間撹拌し、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クエンチした。次いで、反応物を室温で１５分間撹拌した。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Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。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）で精製して、７０ｍｇの白色の固形物を得た。

【０７００】

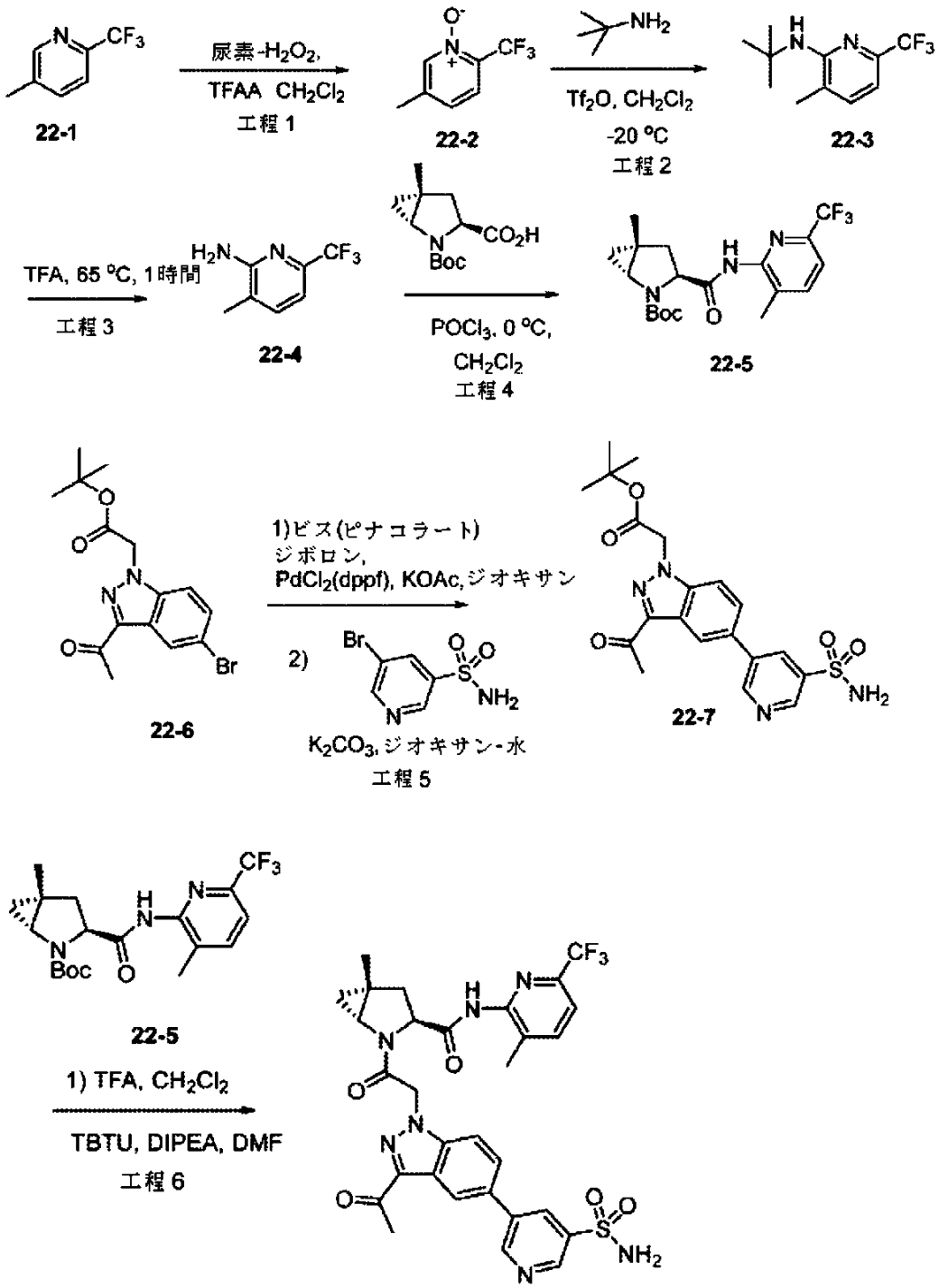
工程５．（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－（２－（３－アセチル－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－（ヒドロキシメチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物２１）：ＴＨＦ中の（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－｛２－［３－アセチル－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）インダゾール－１－イル］アセチル｝－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ］メチル｝－２－

アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（０．０７ｇ、０．０９４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＢＡＦ（０．０９４ｍＬ、ＴＨＦ中１．０Ｍ）を室温で添加し、反応物を室温で１時間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去した。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０～４％ＭｅＯＨ）で精製して、３５ｍｇの白色の固形物を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ０．８７－１．００（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２２－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，６Ｈ），３．５４（ｓ，２Ｈ），３．６６（ｄｄ，Ｊ＝２．５，５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｂｒｓ，１Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．１，９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．０３（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６１，（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），９．０３（ｓ，２Ｈ），１０．２７（ｓ，１Ｈ）．

【０７０１】

スキーム８．化合物２２の合成

【化４１２】



工程１：５－メチル－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－Ｎ－オキシド（２２－２）：５－メチル－２－（トリフルオロメチル）ピリジン（２２－１、１ｇ、６．２０６ｍｍｏｌ、１当量）をジクロロメタンに取り、溶液を氷浴で冷却した。粉末尿素過酸化水素錯体（０．８９９ｇ、９．５５７ｍｍｏｌ、１．５４当量）を加え、続いて無水トリフルオロ酢酸（３．２６ｇ、２．１５８ｍＬ、１５．５２２ｍｍｏｌ、２．５０１当量）を滴下した。冷却浴を取り外し、反応物を室温で一晩撹拌した。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分間撹拌した。次いで、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。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

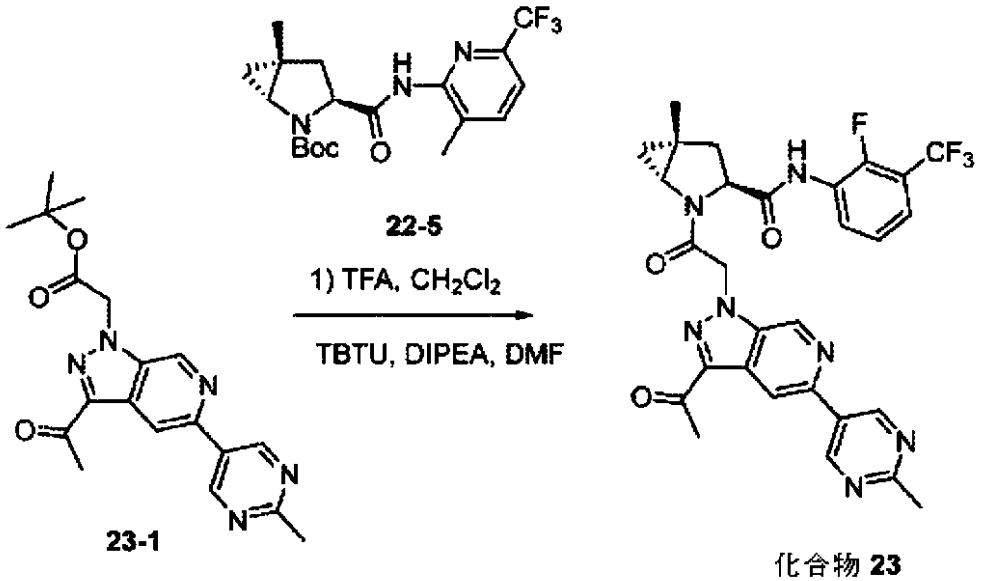
有機層を乾燥させ、濃縮して、橙赤色の油状物を取得し、これを次の工程に直接使用した。
【０７０２】
工程２：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（２２－３）：－２０℃のジクロロメタン（２５ｍＬ）中の５－メチル－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－Ｎ－オキシド（２２－２、１．０５ｇ、５．９２８ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルアミン（３．２１ｍＬ）を加えた。次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物（３ｍＬ）を滴下し、反応物を－２０℃で１時間撹拌した後、水を加えてクエンチした。反応物を室温で１５分間撹拌した。層を分離し、水層をジクロロメタンで１回抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。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）で精製して無色の液体を得た。
【０７０３】
工程３：３－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（２２－４）：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（２２－３、０．７２ｇ、３．１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、６５℃で１時間撹拌した。反応物を室温に冷却し、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタンに取り、飽和$NaHCO_3$水溶液で塩基性にした。有機層を分離し、乾燥させ、濃縮して、０．４９ｇの白色の固形物を取得し、これを次の工程に直接使用した。
【０７０４】
工程４：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－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（２２－５）：ジクロロメタン（８ｍＬ）中の３－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（２２－５、０．３９ｇ、２．２１４ｍｍｏｌ、１当量）及び（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸（０．５８８ｇ、２．４３６ｍｍｏｌ、１．１当量）の氷冷溶液に、ピリジン（０．９ｍＬ）を加え、続いて$POCl_3$（０．２１ｍＬ）を滴下した。反応物を０℃で１時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液を添加することによりクエンチした。冷却浴を取り外し、反応物を室温で１５分間撹拌した。次いで、層を分離し、有機層を冷１Ｎ　ＨＣｌ水溶液及び水で洗浄した。有機層を乾燥させ、濃縮して、０．８５ｇの白色の固形物を取得し、これを次の工程に直接使用した。
【０７０５】
工程５：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（５－スルファモイルピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（２２－７）：ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－ブロモインダゾール－１－イル）アセテート（２２－６、０．４１ｇ、１．１６１ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．４０２ｇ、１．５８３ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．２０７ｇ、２．１０９ｍｍｏｌ）及び$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（０．０４３ｇ）の不均一溶液を、アルゴンで脱気し、アルゴン下、９０℃で一晩加熱した。反応物を室温に冷却し、５－ブロモピリジン－３－スルホンアミド（０．２５ｇ、１．０５５ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．４３７ｇ、３．１６２ｍｍｏｌ）を加えた。水（２．５ｍＬ）を加え、反応物をアルゴンで脱気した。次いで、反応物を１００℃で３時間加熱した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去した。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）で精製して、０．３６ｇのクリーム色の固形物を得た。
【０７０６】
工程６：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（５－スルファモイルピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－５－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（化合物２２）：ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－アセチル－５－（５－スルファモイルピリジン－３－イル）インダゾール－１－イル

］アセテート（２２－７、０．０５ｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（２ｍＬ）及びジクロロメタン（１ｍＬ）と共に室温で３時間撹拌した。別のバイアルで、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－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（２２－５、０．０４６ｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）を、ＴＦＡ（１ｍＬ）及びジクロロメタン（１ｍＬ）と共に、室温で１５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（１ｍＬ）に溶解し、氷浴で冷却した。ＤＩＰＥＡ（０．１０１ｍＬ、０．１１６ｍｍｏｌ）及びＴＢＴＵ（０．０４１ｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）を溶液に加えた。次いで、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、残渣をクロロホルムに溶解した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。分離した有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。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）で精製して、白色の固形物を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ０．９７－１．０８（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），２．５１－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝２．５，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．１，９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９４（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．７４（ｍ，３Ｈ），７．８５－７．９８（ｍ，３Ｈ），８．４５－８．５３（ｍ，２Ｈ），８．９７（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），９．１６（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），１０．４２（ｓ，１Ｈ）．^{19}Ｆ：δ－６５．９９．

【０７０７】

スキーム９．化合物２３の合成

【化４１３】



化合物 **23**

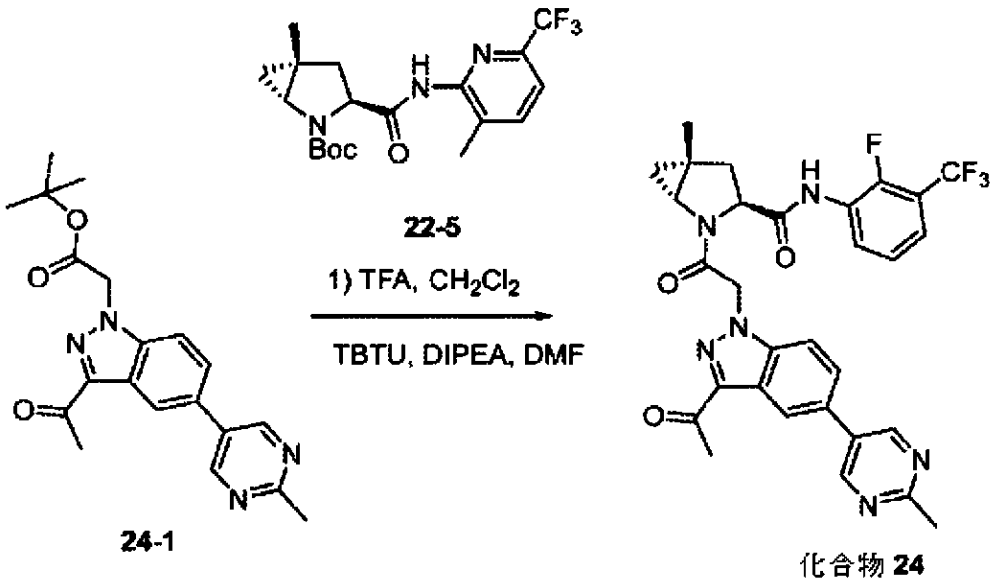
（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－Ｃ］ピリジン－１－イル）アセチル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物２３）：ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－アセチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－１－イル］アセテート（２３－１、０．０５ｇ、０．１３６ｍｍｏｌ、１当量）を、１ｍＬのＴＦＡ及び０．５ｍＬのジクロロメタンと共に室温で３時間撹拌した。別のバイアルで、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－｛［２－フルオロ－３－（トリフルオロ

メチル）フェニル］カルバモイル｝－５－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（２２－５、０．０５５ｇ、０．１３６ｍｍｏｌ、１当量）を、０．５ｍＬのＴＦＡ及び０．５ｍＬのジクロロメタンと共に室温で３０分間撹拌した。両方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（１ｍＬ）に取り、氷浴で冷却した。ＤＩＰＥＡ（０．０８８ｇ、０．１１９ｍＬ、０．６８ｍｍｏｌ、５当量）及びＴＢＴＵ（０．０４８ｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１．１当量）をこの反応物に加えた。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、残渣をジクロロメタンに溶解した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。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０～２．５％ＭｅＯＨ）で精製して、白色の固形物を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．０１（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．０８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｄｄ，Ｊ＝５．５，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４８－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｄｄ，Ｊ＝５．４，９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．０８（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），９．３３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），９．３５（ｓ，２Ｈ），９．９７（ｓ，１Ｈ）．^{19}ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ，－５９．９８（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ），－１２６．９７（ｑ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ）．

【０７０８】

スキーム１０．化合物２４の合成

【化４１４】



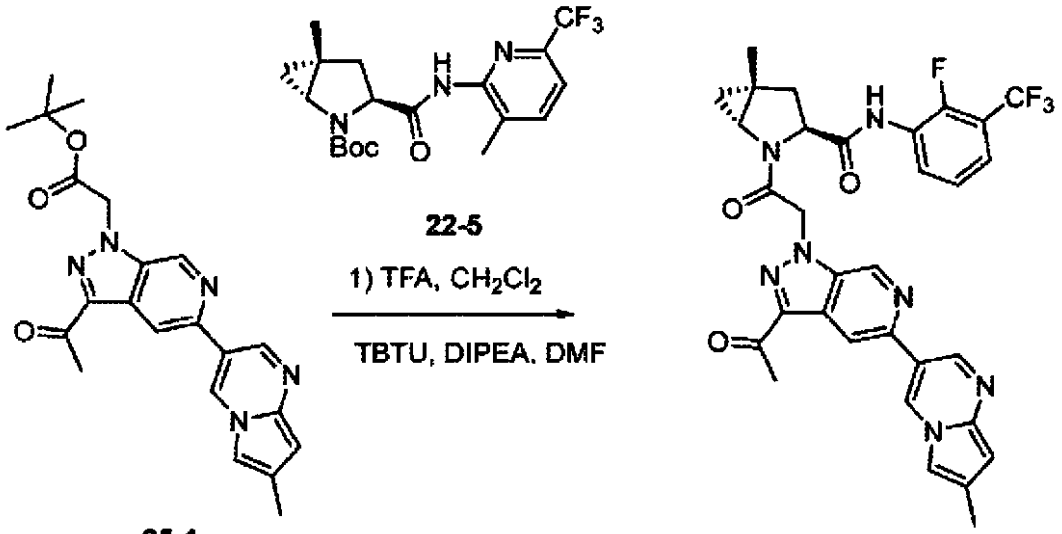
（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物２４）：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－｛［２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボキシレート（２２－５、０．０５１ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ、１当量）を、０．５ｍＬのＴＦＡ及び０．５ｍＬのジクロロメタンと共に室温で３０分間撹拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を

ＤＭＦ（１ｍＬ）に取り、氷浴で冷却した。［３－アセチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）インダゾール－１－イル］酢酸（２４－１、０．０３９ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＩＰＥＡ（０．０８１ｇ、０．１０９ｍＬ、０．６２８ｍｍｏｌ、５当量）及びＴＢＴＵ（０．０４４ｇ、０．１３８ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。反応物を室温で３０分間撹拌した。ＤＭＦを減圧下で除去した。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、濃縮した。残渣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）で精製して、白色の固形物を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ０．９６－１．０６（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｄｄ，Ｊ＝５．４，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝２．６，５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｄｄ，Ｊ＝５．４，９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９４（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），８．０７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），９．０４（ｓ，２Ｈ），９．９６（ｓ，１Ｈ）．^{19}ＦＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ－１２６．９２（ｑ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ），－５９．９７（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ）．

【０７０９】

スキーム１１．化合物２５の合成

【化４１５】



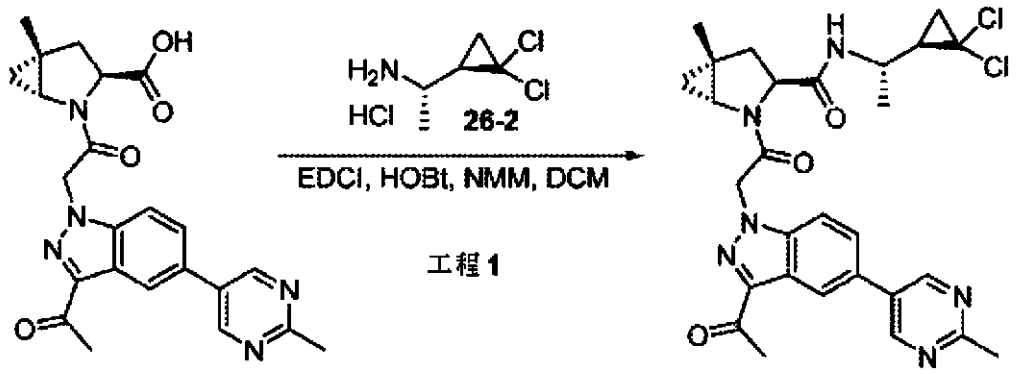
（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－メチルピラゾロ［１，５－Ａ］ピリミジン－６－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物２５）：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－｛２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－イル｝インダゾール－１－イル）アセテート（２５－１、０．０５ｇ、０．１２３ｍｍｏｌ、１当量）を、ＴＦＡ（１ｍＬ）及びジクロロメタン（０．５ｍＬ）と共に室温で３時間撹拌した。別のバイアルで、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－｛［２－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイル｝－５－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（２２－５、０．０５ｇ、０．１２３ｍｍｏｌ、１当量）を、０．５ｍＬのＴＦＡ及び０．５ｍＬのジクロロメタンと共に室温で３０分間撹拌した。両方のバイアルの内容物を合わせて、濃縮した。残渣をＤＭＦ（１ｍＬ）

に取り、溶液を氷浴で冷却した。ＤＩＰＥＡ（０．０８ｇ、０．１０７ｍＬ、０．６１７ｍｍｏｌ、５当量）及びＴＢＴＵ（０．０４４ｇ、０．１３６ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。得られた溶液を室温で３０分間撹拌した。ＤＭＦを減圧下で除去した。残渣をクロロホルムに溶解し、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、濃縮した。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）で精製して、白色の固形物を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ０．９７－１．０６（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｄｄ，Ｊ＝５．４，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｓ，４Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝２．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｄｄ，Ｊ＝５．４，９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９４（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－７．９４（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．８５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），９．３５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），９．９６（ｓ，１Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ－１２６．９１（ｑ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ），－５９．９６（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ）．

【０７１０】

スキーム１２．化合物２６の合成

【化４１６】



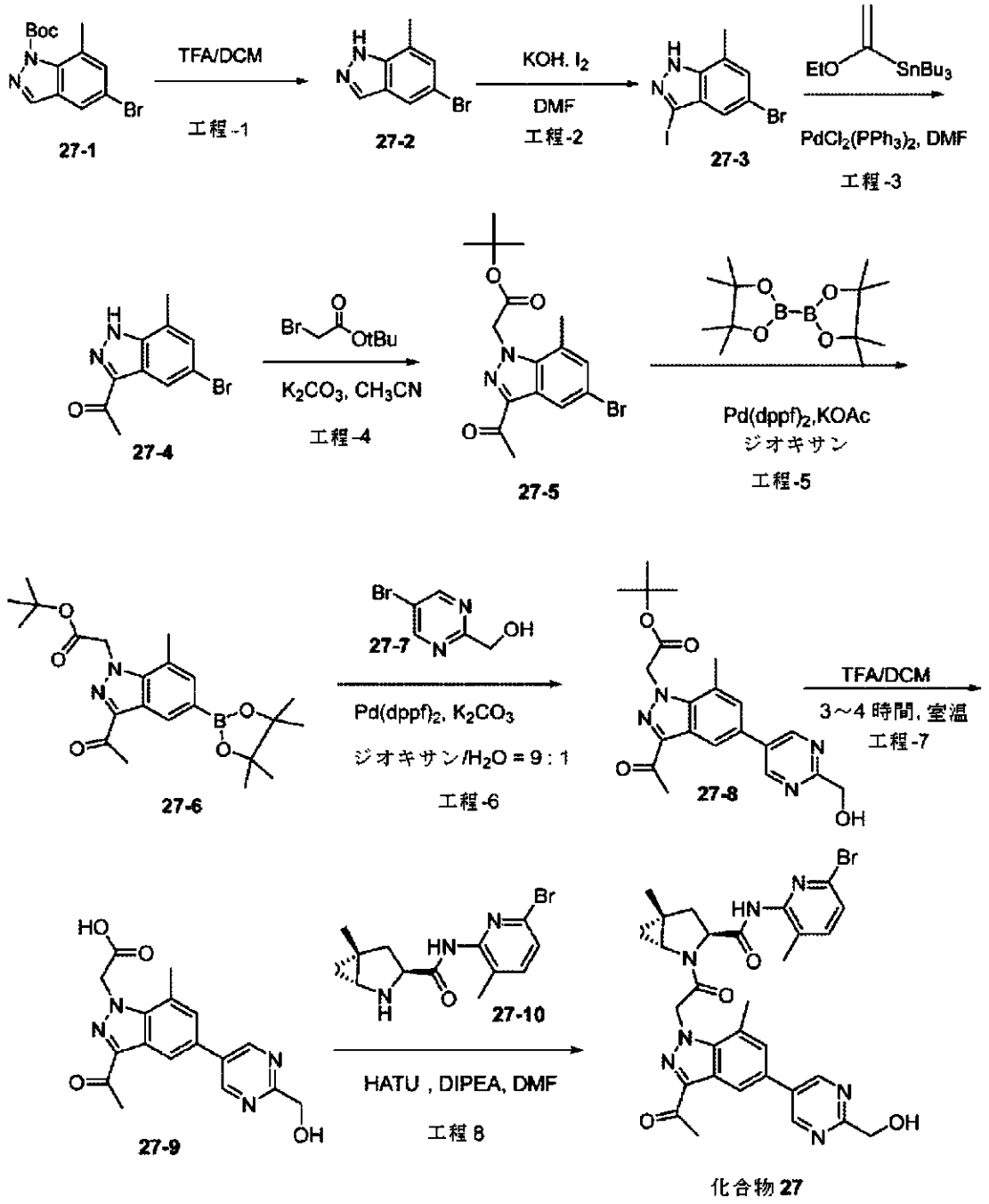
26-1　　化合物 26

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２６－１（２５ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）及び化合物２６－２（１３ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＮＭＭ（２９ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１７ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）及びＨＯＢｔ（１２ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。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、濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２６（５ｍｇ、収率１５．３％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ９．００（ｓ，２Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．７３（ｍ，２Ｈ），５．７５（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７７－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７４－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．５４（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４１－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．３４－１．３０（ｍ，３Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），０．９３（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０７１１】

スキーム１３．化合物２７の合成

【化４１７】



工程１：５－ブロモ－７－メチル－１Ｈ－インダゾール（２７－２）：ＤＣＭ（１０容量）中の化合物２７－１（１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃でＴＦＡ（５容量）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残存した物質を、次の合成工程に直接使用した。

【０７１２】

工程２：５－ブロモ－３－ヨード－７－メチル－１Ｈ－インダゾール（２７－３）：ジメチルホルムアミド（５ｍＬ、０．６４３Ｍ、７．３７１容量）中の５－ブロモ－７－メチル－１Ｈ－インダゾール（０．６７８ｇ、３．２１４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水酸化カリウム（０．３７９ｇ、６．７４９ｍｍｏｌ、２．１当量）及び分子状ヨウ素（１．０６ｇ、４．１７８ｍｍｏｌ、１．３当量）を０℃で添加した。反応混合物を室温で４

８時間撹拌した。次いで、混合物を５％$Na_2S_2O_3$水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離、乾燥、濃縮して粗生成物を取得し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出）で精製して、化合物２７－３を得た。

【０７１３】

工程３：１－（５－ブロモ－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）エタン－１－オン（２７－４）：乾燥ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ、０．２９７Ｍ、１０容量）中の５－ブロモ－３－ヨード－７－メチル－１Ｈ－インダゾール（２７－３、１ｇ、２．９６８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリブチル（１－エトキシエテニル）スタンナン（１．１７９ｇ、１．１０３ｍＬ、３．２６５ｍｍｏｌ、１．１当量）及びジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．１０４ｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、０．０５当量）を添加した。得られた混合物を、アルゴン下、８０℃で一晩撹拌し、次いで濃縮した。残りの残渣をＤＣＭで希釈し、２Ｎ　ＨＣｌ水溶液で洗浄し、有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物１－（５－ブロモ－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）エタノン（０．２ｇ、０．７９ｍｍｏｌ、収率２６．６２７％）を得た。

【０７１４】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－ブロモ－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（２７－５）：ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ、０．２９７Ｍ、１３．３１２容量）中の１－（５－ブロモ－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）エタノン（０．７５１ｇ、２．９６８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、炭酸カリウム（０．４１ｇ、２．９６８ｍｍｏｌ、１当量）及び２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．６３７ｇ、０．４８２ｍＬ、３．２６５ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌し、混合物をセライトで濾過し、CH_3CNで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃで溶出）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－ブロモ－７－メチルインダゾール－１－イル）アセテート（０．４ｇ、１．０８９ｍｍｏｌ、収率３６．６９８％）を得た。

【０７１５】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－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）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（２７－６）：アルゴン雰囲気下、ジオキサン（１ｍＬ、０．１７２Ｍ、１５．８７３容量）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－ブロモ－７－メチルインダゾール－１－イル）アセテート（０．０６３ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．０４４ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ、１当量）、ＫＯＡｃ（０．０３４ｇ、０．３４３ｍｍｏｌ、２当量）及び［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）－ジクロロメタン錯体（０．００７ｇ、０．００９ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。得られた反応混合物を９０℃で４時間撹拌し、得られた反応混合物をさらに精製することなく、次の合成工程に直接使用した。

【０７１６】

工程６：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（２７－８）：ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［３－アセチル－７－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）インダゾール－１－イル］アセテート（０．０７１ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、（５－ブロモピリミジン－２－イル）メタノール（２７－７、０．０３３ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸カリウム（０．０７１ｇ、０．５１６ｍｍｏｌ、３当量）及び［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）－ジクロロメタン錯体（０．１４ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ、１当量）

を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－｛３－アセチル－５－［２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル］－７－メチルインダゾール－１－イル｝アセテート（０．０５ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ、収率７３．３２６％）を得た。

【０７１７】

工程７：２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（２７－９）：ジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－｛３－アセチル－５－［２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル］－７－メチルインダゾール－１－イル｝アセテート（０．０５ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃でトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、濃縮乾固した。残存した物質を、次の合成工程に直接使用した。

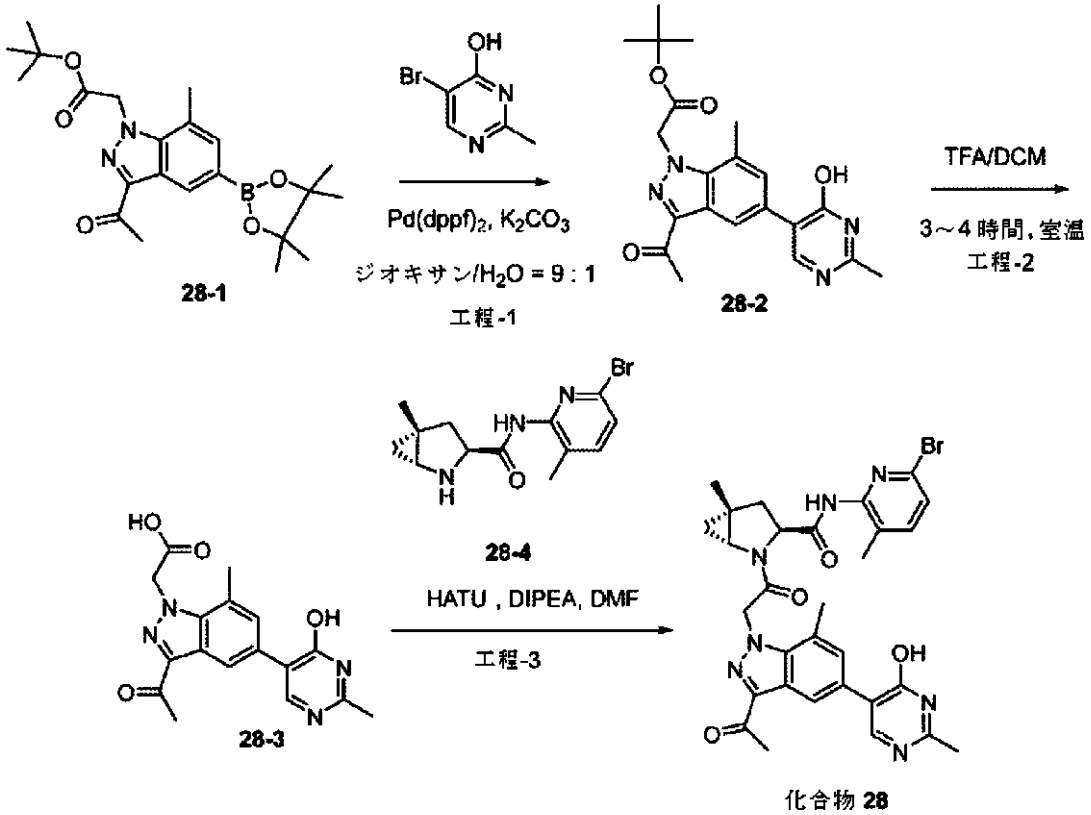
【０７１８】

工程８：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物２７）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ、０．１２６Ｍ、２３．３１９容量）中の｛３－アセチル－５－［２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル］－７－メチルインダゾール－１－イル｝酢酸（０．０４３ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（０．０３９ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１０１ｇ、０．２６５ｍｍｏｌ、２．１当量）及びＤＩＰＥＡ（０．０８１ｇ、０．１１ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。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。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）によって精製して、化合物２７を得た。１ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．７２（ｍ，２Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１２（ｓ，２Ｈ），１０．３０（ｓ，１Ｈ）．

【０７１９】

スキーム１４．化合物２８の合成

【化４１８】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（４－ヒドロキシ－２－メチルピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（２８－２）：ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［３－アセチル－７－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）インダゾール－１－イル］アセテート（０．０７１ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物５－ブロモ－２－メチルピリミジン－４－オール（０．０３３ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸カリウム（０．０７１ｇ、０．５１６ｍｍｏｌ、３当量）及び［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）－ジクロロメタン錯体（０．１４ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－アセチル－５－（４－ヒドロキシ－２－メチルピリミジン－５－イル）－７－メチルインダゾール－１－イル］アセテート（０．０１４ｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、収率２０．５３１％）を得た。

【０７２０】

工程２：２－（３－アセチル－５－（４－ヒドロキシ－２－メチルピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈインダゾール－１－イル）酢酸（２８－３）：ジクロロメタン（１ｍＬ）中の化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－アセチル－５－（４－ヒドロキシ－２－メチルピリミジン－５－イル）－７－メチルインダゾール－１－イル］アセテート（２８－２、０．０１４ｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃でトリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残存した物質を、次の合成工程に直接使用した。

【０７２１】

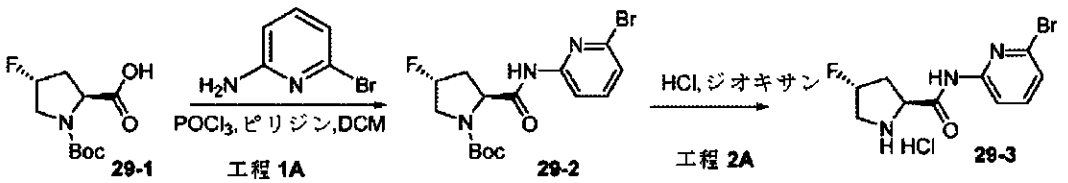
工程３：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（４－ヒドロキシ－２－メチルピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビ

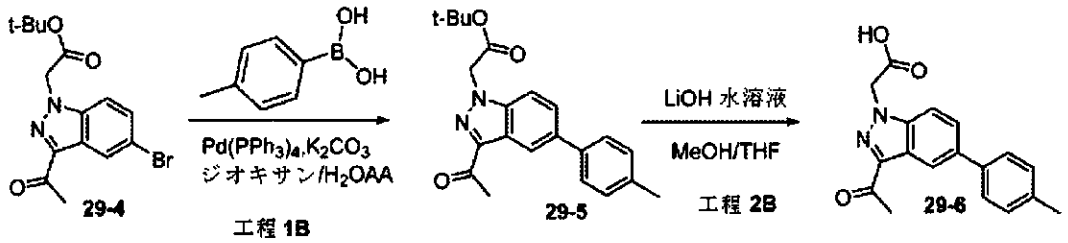
シクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物２８）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ、０．０３５Ｍ、８３．９５容量）中の化合物［３－アセチル－５－（４－ヒドロキシ－２－メチルピリミジン－５－イル）－７－メチルインダゾール－１－イル］酢酸（２８－３、０．０１２ｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（２８－４、０．０１１ｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０２８ｇ、０．０７４ｍｍｏｌ、２．１当量）及びＤＩＰＥＡ（０．０２３ｇ、０．０３ｍＬ、０．１７５ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。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。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）によって精製して、化合物２８を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｍ，４Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．６２（ｓ，６Ｈ），３．５８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．９９（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），８．３５－８．５４（ｍ，１Ｈ），１０．２９（ｓ，１Ｈ），１２．６４（ｓ，１Ｈ）．

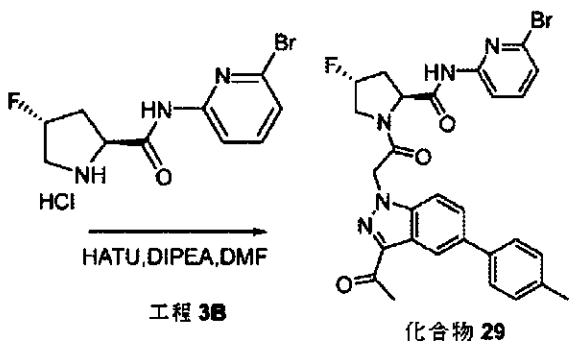
【０７２２】

スキーム１５．化合物２９の合成

【化４１９】







工程１Ａ：（２Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（６－ブロモピリジン－２－イル）カルバモイル）－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート（２９－２）：ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の化合物２９－１（９００ｍｇ、３．８６ｍｍｏｌ）及び６－ブロモピリジン－２－アミン（６６８ｍｇ、３．８６ｍｍｏｌ）の混合物に、ピリジン（１．５２６ｇ、１９．３１ｍｍｏｌ）を加え、続いて$POCl_3$（６４９ｍｇ、４．２５ｍｍｏｌ）を０℃で滴下し、混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。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Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をフラッシュ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２９－２（１．２３ｇ、収率８２．０５％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３８８／３９０ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０７２３】

工程２Ａ：（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモピリジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（２９－３）：ＨＣｌ／１，４－ジオキサン溶液（６ｍＬ、４Ｍ）中の化合物２９－２（６００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）の溶液を、室温、０℃で１時間撹拌した。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２９－３（４４４ｍｇ、収率９９．８％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２８８／２９０ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０７２４】

工程１Ｂ：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（ｐ－トリル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（２９－５）：ジオキサン（７ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の化合物２９－４（３００ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）及びｐ－トリルボロン酸（１２７ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸カリウム（２９４ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（９８ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物をN_2雰囲気下、９５℃で２時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、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で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。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２９－５（２５５ｍｇ、収率８２．５％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３６５ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０７２５】

工程２Ｂ：２－（３－アセチル－５－（ｐ－トリル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（２９－６）：メタノール（４ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の化合物２９－５（２５５ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＬｉＯＨ（８８ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、エーテルで洗浄した。水層を１Ｎ 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Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物２９－６（１９２ｍｇ、収率８９．３％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３０９ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０７２６】

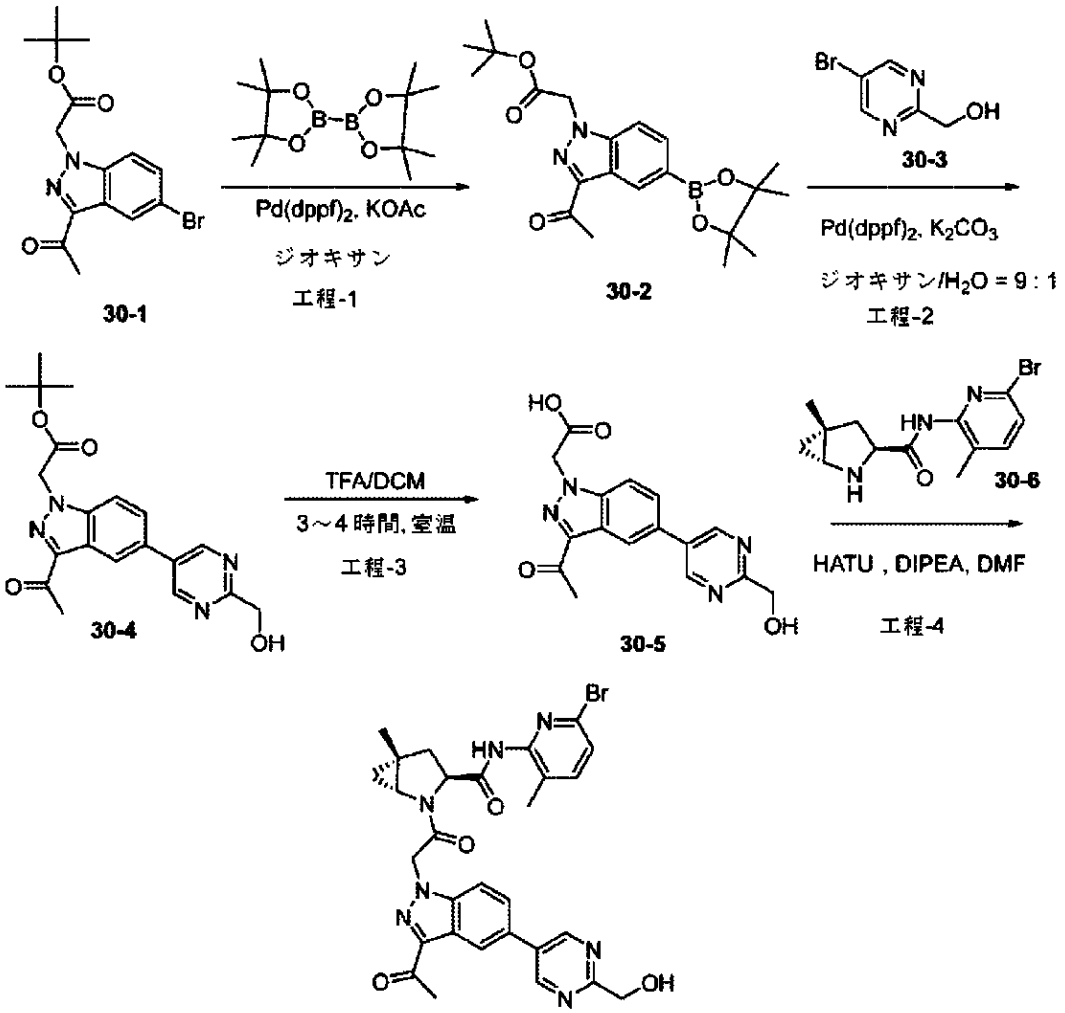
工程３Ｂ：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－アセチル－５－（ｐ－トリル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモピリジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキサミド（化合物２９）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物２９－６（４０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモピリジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（４２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（８４ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）、続いてＨＡＴＵ（７４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和NH_4Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２９（４１ｍｇ、収率５４．７％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．０１ （ｓ， １Ｈ），８．３３ （ｔ， Ｊ＝ １．２ Ｈｚ， １Ｈ

），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２９（ｍ，３Ｈ），５．８２（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６３－５．５９（ｍ，１Ｈ），４．６６（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝２２．０，２２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－３．９５（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．６２－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１７（ｍ，０．５Ｈ），２．１４－２．０５（ｍ，０．５Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７８／５８０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０７２７】

スキーム１６．化合物３０の合成

【化４２０】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－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）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（３０－２）：ジオキサン（２０ｍＬ、０．２８３Ｍ、１０容量）中の化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－ブロモインダゾール－１－イル）アセテート（２ｇ、５．６６２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、ビス（ピナコラート）ジボロン（１．４３８ｇ、５．６６２ｍｍｏｌ、１当量）、酢酸カリウム（１．１１１ｇ、１１．３２５ｍｍｏｌ、２当量）及び［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）－ジクロロメタン錯体（０．２３１ｇ、０．２８３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。得られた反応混合物を９０℃で４時間撹拌し、得られた

反応混合物をさらに精製することなく、次の合成工程に使用した。

【０７２８】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（３０－４）：ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［３－アセチル－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）インダゾール－１－イル］アセテート（３０－２、２．２６６ｇ、５．６６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、（５－ブロモピリミジン－２－イル）メタノール（３０－３、１．０７ｇ、５．６６ｍｍｏｌ、１当量）、及び［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）－ジクロロメタン錯体（０．２３１ｇ、０．２８３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－｛３－アセチル－５－［２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル］インダゾール－１－イル｝アセテート（１．５ｇ、３．９２２ｍｍｏｌ、収率６９．３％）を得た。

【０７２９】

工程３：２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（３０－５）：ジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－｛３－アセチル－５－［２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル］インダゾール－１－イル｝アセテート（０．０５ｇ、０．１３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃でトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、濃縮乾固した。残存した物質を、次の合成工程に直接使用した。

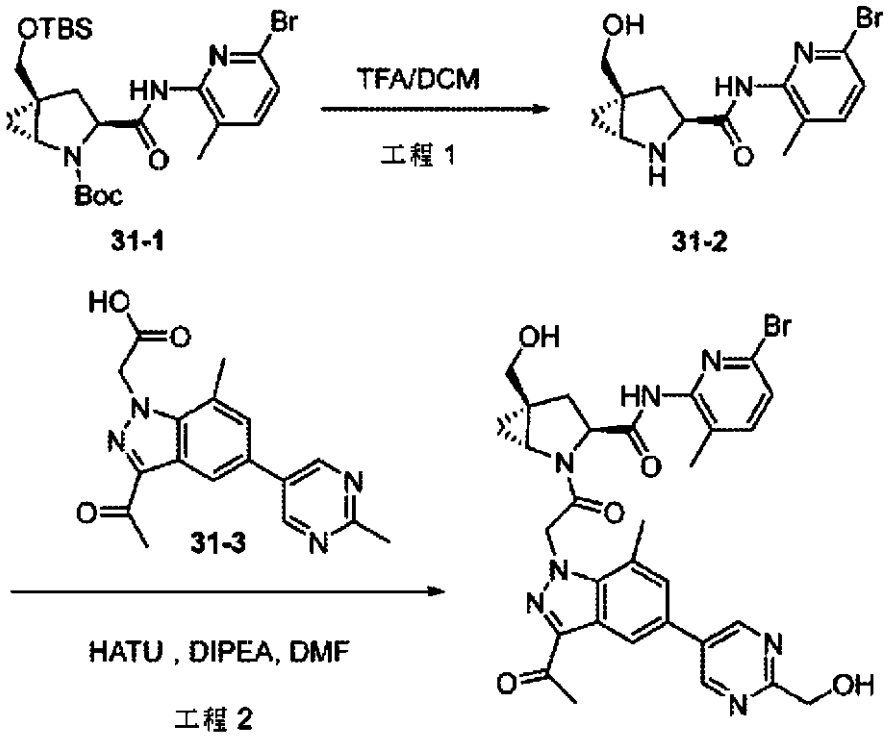
【０７３０】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）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－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物３０）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ、０．３０６Ｍ、１０容量）中の化合物｛３－アセチル－５－［２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル］インダゾール－１－イル｝酢酸（０．１ｇ、０．３０６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（０．０９５ｇ、０．３０６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．２４５ｇ、０．６４４ｍｍｏｌ、２．１当量）及びＤＩＰＥＡ（０．１９８ｇ、０．２６７ｍＬ、１．５３２ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。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。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）によって精製して、化合物３０を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１．０３（ｍ，２Ｈ），１．１３－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），２．０１－２．１１（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝２．５，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．１，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．９３（ｍ，２Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），９．１５（ｓ，２Ｈ），１０．２７（ｓ，１Ｈ）．

【０７３１】

スキーム１７．化合物３１の合成

【化４２１】



化合物 **31**

工程１：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－（ヒドロキシメチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（３３－２）：ジクロロメタン（１ｍＬ）中の化合物ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－３－［（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）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（０．０７６ｇ、０．１４１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃でトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、濃縮乾固した。残存した物質を、次の合成工程に直接使用した。

【０７３２】

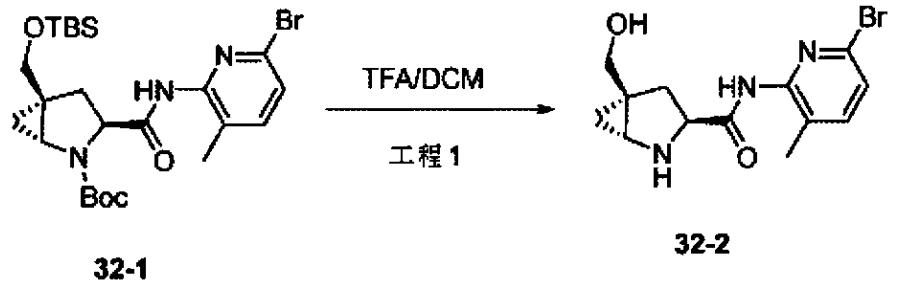
工程２：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物３３）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ、０．１４１Ｍ、２１．７３４容量）中の化合物｛３－アセチル－５－［２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル］インダゾール－１－イル｝酢酸（３３－３、０．０４６ｇ、０．１４１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－（ヒドロキシメチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（０．０４６ｇ、０．１４１ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１１３ｇ、０．２９６ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０９１ｇ、０．１２３ｍＬ、０．７０５ｍｍｏｌ、５当量）を、アルゴン雰囲気下、０℃で添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。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。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物３３を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９８（ｍ，１Ｈ），１．１１－１．２７（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｄｄ，Ｊ＝４．９，

１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．４５－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６３－３．７０（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｄｄ，Ｊ＝５．１，９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），４．８９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．６９（ｍ，２Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１２（ｓ，２Ｈ），１０．２８（ｓ，１Ｈ）．

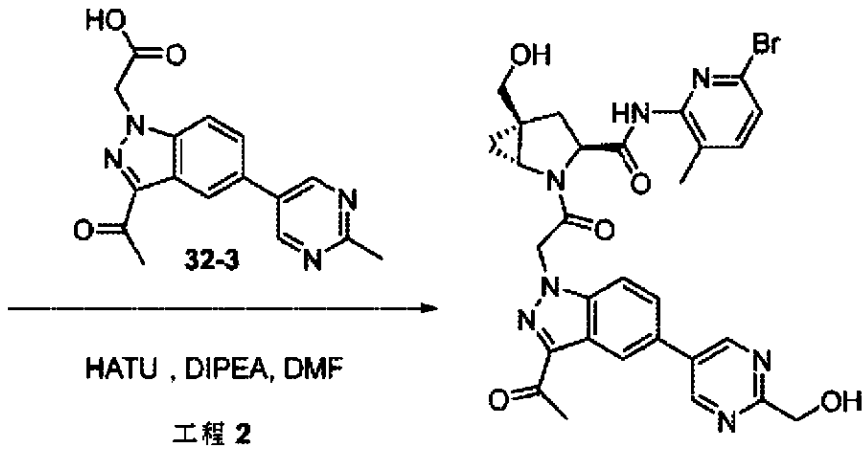
【０７３３】

スキーム１８．化合物３２の合成

【化４２２】



32-1　　32-2



化合物32

工程１：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－（ヒドロキシメチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（３２－２）：ジクロロメタン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－３－［（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル］－５－｛［（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）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（０．０７６ｇ、０．１４１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃でトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、濃縮乾固した。残存した物質を、次の合成工程に直接使用した。

【０７３４】

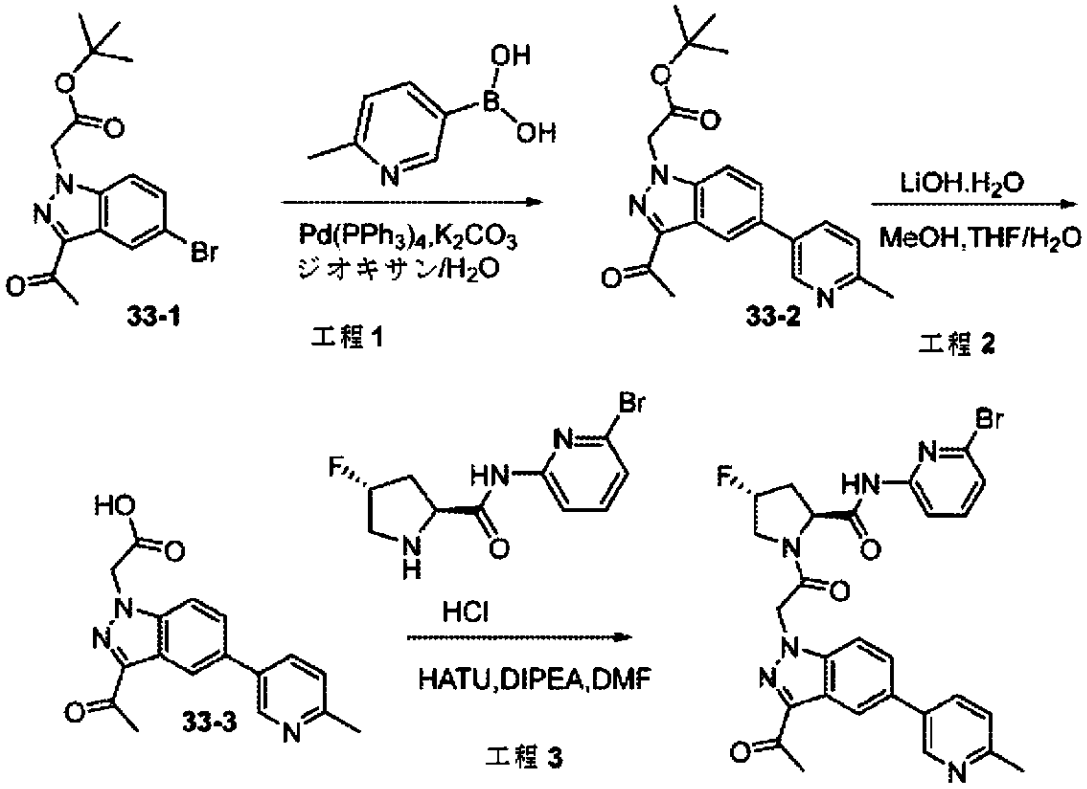
工程２：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－（ヒドロキシメチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物３２）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ、０．１４１Ｍ、２１．７３４容量）中の｛３－アセチル－５－［２－（ヒ

ドロキシメチル）ピリミジン－５－イル］インダゾール－１－イル｝酢酸（０．０４６ｇ、０．１４１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－（ヒドロキシメチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（３２－３、０．０４６ｇ、０．１４１ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１１３ｇ、０．２９６ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０９１ｇ、０．１２３ｍＬ、０．７０５ｍｍｏｌ、５当量）を、アルゴン雰囲気下、０℃で添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌し、水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出した。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。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物３２（０．０２ｇ、０．０３２ｍｍｏｌ、収率２２．３５６％）を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１．０４－１．１１（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），３．５４（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．９２（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．９４（ｍ，２Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，２Ｈ），１０．２３（ｓ，１Ｈ）．

【０７３５】

スキーム１９．化合物３３の合成

【化４２３】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（６－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（３３－２）：１，４－ジオキサン（７

ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の化合物３３－１（３００ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）及び（６－メチルピリジン－３－イル）ボロン酸（１２９ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸カリウム（２９４ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（９８ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物をN_2雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡＣで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。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）で精製して、化合物３３－２（１５９ｍｇ、収率５１．３％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３６６ $(M+H)^+$．

【０７３６】

工程２：２－（３－アセチル－５－（６－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（３３－３）：メタノール（４ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の化合物３３－２（１５９ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＬｉＯＨ（９２ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、エーテルで洗浄した。水層を１Ｎ 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Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物３３－３（９０ｍｇ、収率６７．７％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３１０ $(M+H)^+$．

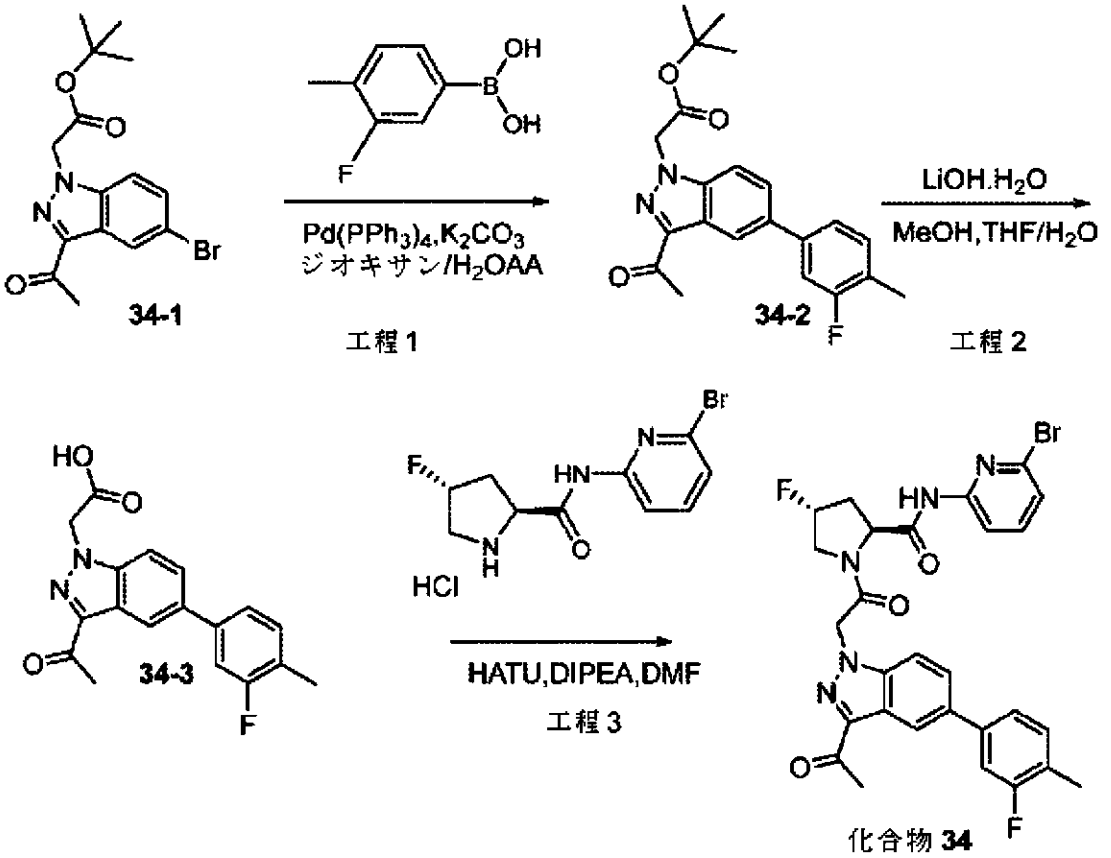
【０７３７】

工程３：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－アセチル－５－（ｐ－トリル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモピリジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキサミド（化合物３３）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物３３－３（３０ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモピリジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（３１ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（６３ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、続いてＨＡＴＵ（５５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で１時間撹拌した。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、濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物３３（２５ｍｇ、収率４３．８％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ １１．０１ （ｓ，１Ｈ），８．７６ （ｄ，Ｊ＝２．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．３６ （ｄ，Ｊ＝１．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．０５－７．９６ （ｍ，２Ｈ），７．８１ （ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，２Ｈ），７．７１ （ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．３４ （ｄｄ，Ｊ＝１８．４，１８．４ Ｈｚ，２Ｈ），５．８３ （ｄ，Ｊ＝１７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．６３ （ｄ，Ｊ＝１７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．５３－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．６４ （ｍ，１Ｈ），４．０９－４．２３ （ｍ，１Ｈ），４．１０－３．９６ （ｍ，１Ｈ），２．６４ （ｓ，３Ｈ），２．６１－２．５４ （ｍ，１Ｈ），２．５３ （ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１７ （ｍ，０．５Ｈ），２．１５－２．０６ （ｍ，０．５Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７９／５８１ $(M+H)^+$．

【０７３８】

スキーム２０．化合物３４の合成

【化４２４】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（３４－２）：１，４－ジオキサン（７ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の化合物３４－１（３００ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）及び（３－フルオロ－４－メチルフェニル）ボロン酸（１１９ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸カリウム（２９３ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（９８ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物をN_2雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、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で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５０：１～１：１）で精製して、化合物３４－２（２６６ｍｇ、収率８２．１％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ：３８３ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０７３９】

工程２：２－（３－アセチル－５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（３４－３）：メタノール（４ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の化合物３４－２（２６６ｍｇ、０．７０ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＬｉＯＨ（１４７ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、エーテルで洗浄した。水層を１Ｎ 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Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物３４－３（１９０ｍｇ、収率８３．３％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３２７ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０７４０】

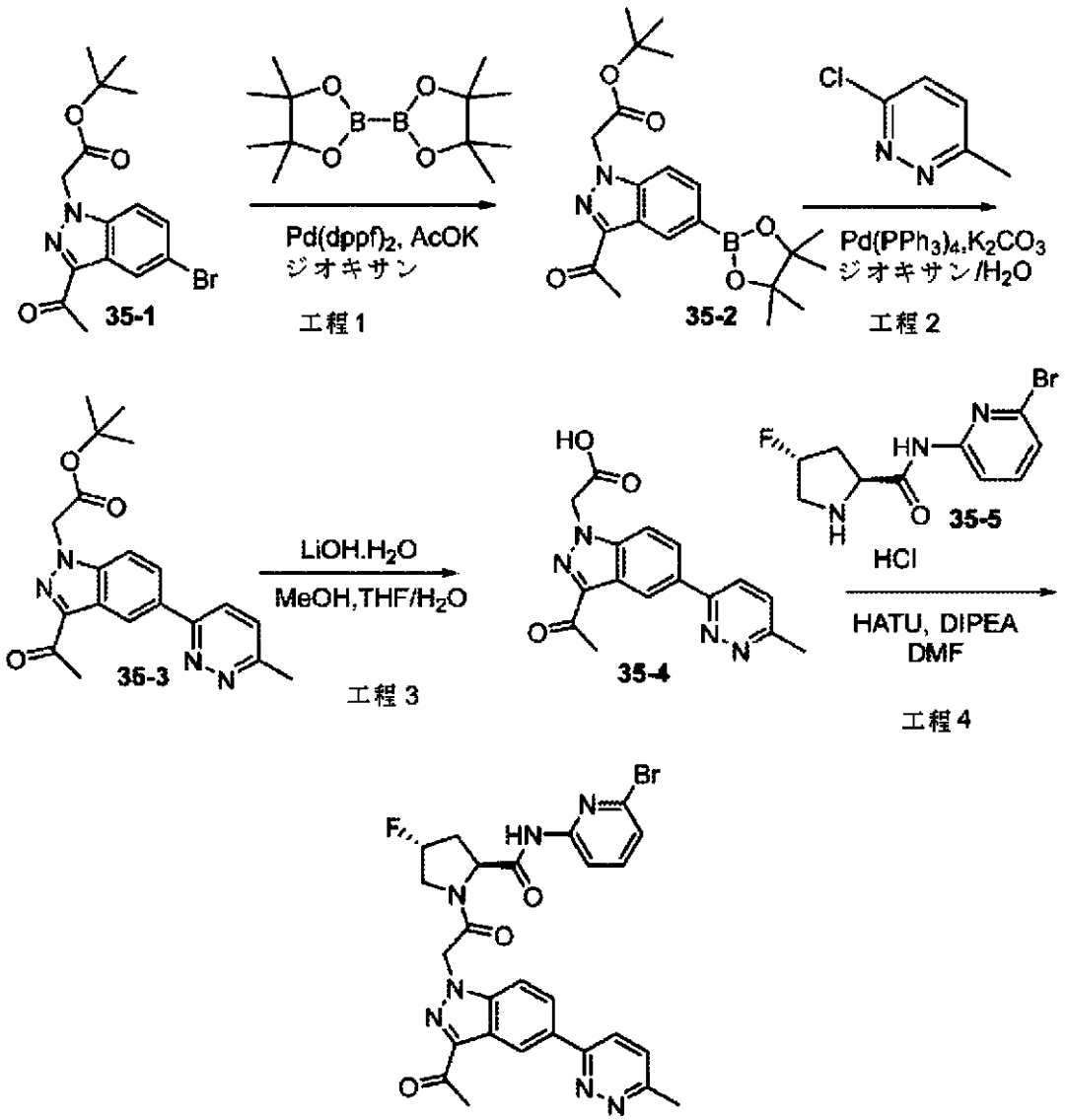
工程３：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－アセチル－５－（３－フルオロ－４－メチルフェニル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモピリジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキサミド（化合物３４）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物３４－３（４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－

（６－ブロモピリジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（４０ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（７７ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）、続いてＨＡＴＵ（６８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で１時間撹拌した。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、濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物３４（３４ｍｇ、収率４７．９％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１１．０１（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｔ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．７１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６４－５．６０（ｍ，１Ｈ），５．５２－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．６８－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝２２．４，２２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－３．９６（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．６１－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ），２．２４－２．１７（ｍ，０．５Ｈ），２．１４－２．０７（ｍ，０．５Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９６／５９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０７４１】

スキーム２１．化合物３５の合成

【化４２５】



化合物 **35**

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－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）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（３５－２）：１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の化合物３５－１（１．０ｇ、２．８４ｍｍｏｌ）及び４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１．０８２ｍｇ、４．２６ｍｍｏｌ）の混合物に、$AcOK$（８３５ｍｇ、８．５２ｍｍｏｌ）及び$Pd(DPPF)Cl_2$（１０４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物をN_2雰囲気下、９５℃で２時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、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で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。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）で精製して、化合物３５－２（９８０ｍｇ、収率８６．２％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　４０１　$(M+H)^+$．

【０７４２】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（６－メチルピリダジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（３５－３）：１，４－ジオキサン（７ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の化合物３５－２（２００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及び３－クロロ－６－メチルピリダジン（７０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸カリ

ウム（１７２ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（５８ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物をＮ$_2$雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。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）で精製して、化合物３５－３（１００ｍｇ、収率５４．６％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３６７ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０７４３】

工程３：２－（３－アセチル－５－（６－メチルピリダジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（３５－４）：メタノール（４ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の化合物３５－３（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＬｉＯＨ（５８ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、エーテルで洗浄した。水層を１Ｎ 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Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物３５－４（５０ｍｇ、収率５９．７％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３１１ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

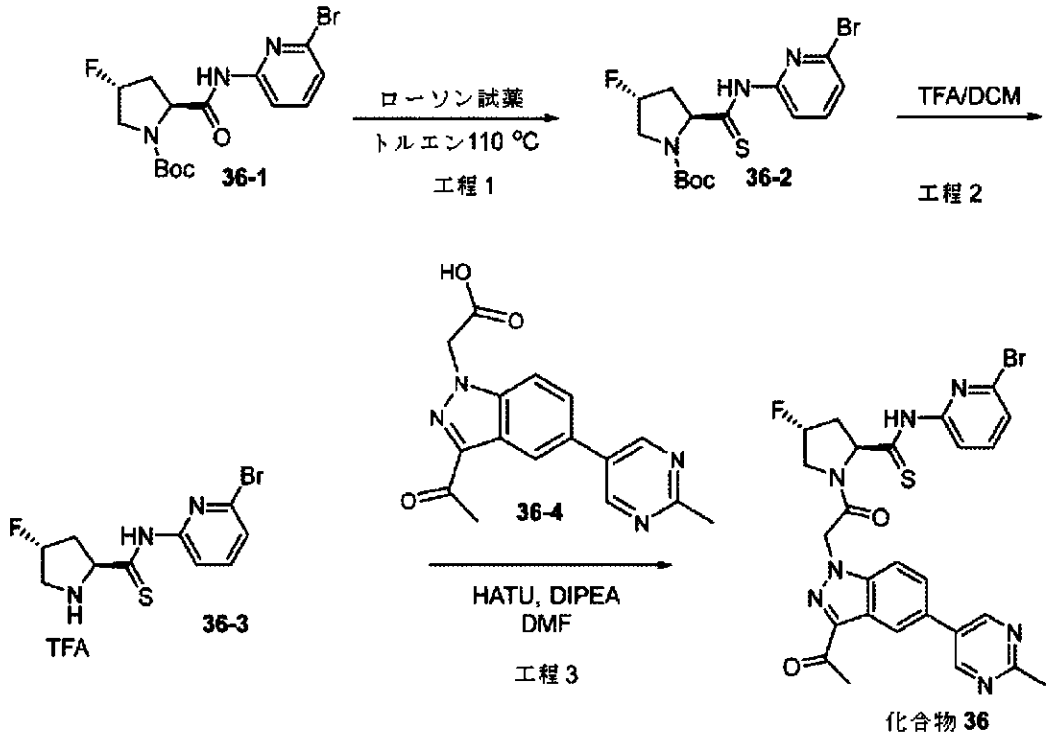
【０７４４】

工程４：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－アセチル－５－（６－メチルピリダジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモピリジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキサミド（化合物３５）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物３５－４（３０ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）及び（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモピリジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（３１ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（６３ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）、続いてＨＡＴＵ（５７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液及びブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物３５（１３ｍｇ、収率２３．２％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ １１．０１ （ｓ，１Ｈ），８．９０－８．８７ （ｍ，１Ｈ），８．２５ （ｄｄ，Ｊ＝８．８，８．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．１８ （ｄ，Ｊ＝８．８ Ｈｚ，１Ｈ），８．０３ （ｄ，Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．８８－７．８２ （ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６５ （ｍ，２Ｈ），７．３２ （ｄ，Ｊ＝７．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．８５ （ｄ，Ｊ＝１７．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．６５ （ｄ，Ｊ＝１７．２ Ｈｚ，１Ｈ），５．４９－５．００ （ｍ，１Ｈ），４．７０－４．６５ （ｍ，１Ｈ），４．２４ （ｍ，１Ｈ），４．１０－３．９６ （ｍ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６６ （ｓ，３Ｈ），２．６３－２．５４ （ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１７ （ｍ，０．５Ｈ），２．１４－２．０７ （ｍ，０．５Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ５８０／５８２ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０７４５】

スキーム２２．化合物３６の合成

【化４２６】



工程１：（２Ｓ，４Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（６－ブロモピリジン－２－イル）カルバモチオイル）－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート（３６－２）：トルエン（６ｍＬ）中の化合物３６－１（２００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下でローソン試薬（２１０ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を加え、混合物をN_2雰囲気下、１１０℃で１６時間撹拌した。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で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３０：１で溶出）で精製して、化合物３６－２（６８ｍｇ、収率３２．５％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０４／４０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０７４６】

工程２：（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモピリジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボチオアミドＴＦＡ塩（３６－３）：ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物３６－２（６８ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＴＦＡ（１ｍＬ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。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３６－３（５０ｍｇ、収率７４．１％）を黄色の油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０４／３０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０７４７】

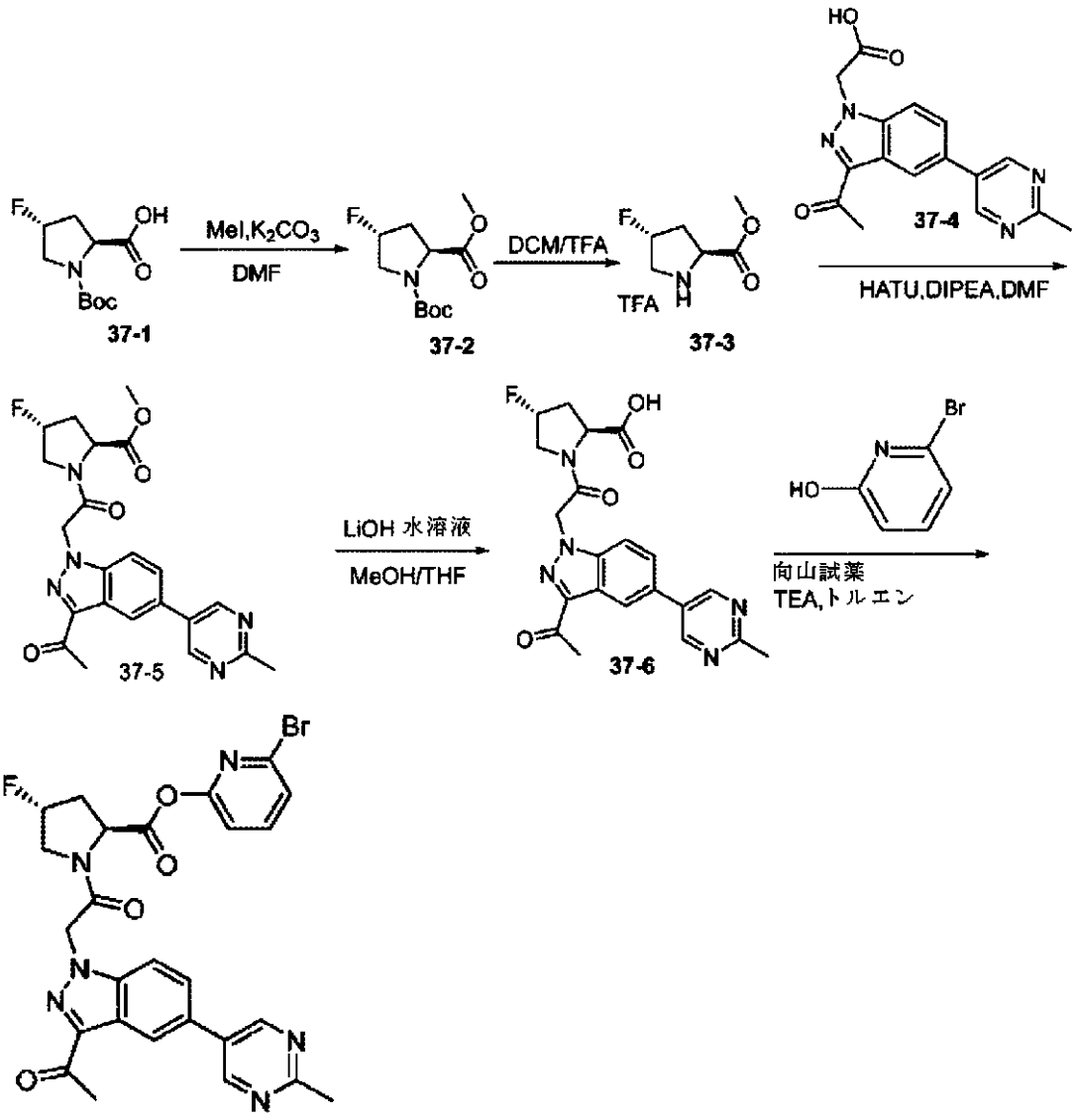
工程３：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－アセチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモピリジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボチオアミド（化合物３６）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物３６－３（５０ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）及び２－（３－アセチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（５３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（１１０ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を、続いてＨＡＴＵ（９９ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、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、濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物３６（１１．５ｍｇ、収率１０．９％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １２．４３（ｓ，１Ｈ），９．０３（ｓ

，２Ｈ），８．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４３－８．４１（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．７７（ｍ，３Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．０９－３．９９（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．６３－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２４（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９６／５９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０７４８】

スキーム２３．化合物３７の合成

【化４２７】



化合物 **37**

工程１：（２Ｓ，４Ｒ）－１－ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル４－フルオロピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（３７－２）：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の化合物３７－１（１．０ｇ、４．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（１．１８ｇ、８．５８ｍｍｏｌ）を、続いてＭｅＩ（１．８３ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物をN_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を、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、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２０：１

で溶出）で精製して、化合物３７－２（１．０１ｇ、収率９５．３％）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ： ２４８ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０７４９】

工程２：（２Ｓ，４Ｒ）－メチル４－フルオロピロリジン－２－カルボキシレートＴＦＡ塩（３７－３）：ＤＣＭ（８ｍＬ）中の化合物３７－２（１．０ｇ、４．０５ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＴＦＡ（４ｍＬ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。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３７－３（１．１ｇ、収率１００％）を黄色の油状物として取得し、これを精製せずに次の反応に直接使用した。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： １４８ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０７５０】

工程３：（２Ｓ，４Ｒ）－メチル１－（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）アセチル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキシレート（３７－５）：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物３７－３（１５９ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）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（２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（４１９ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）を、続いてＨＡＴＵ（３７－４、３７２ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で１時間撹拌した。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、濃縮乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２０：１～１：１で溶出）で精製して、化合物３７－５（２１０ｍｇ、収率７３．５％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４４０ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

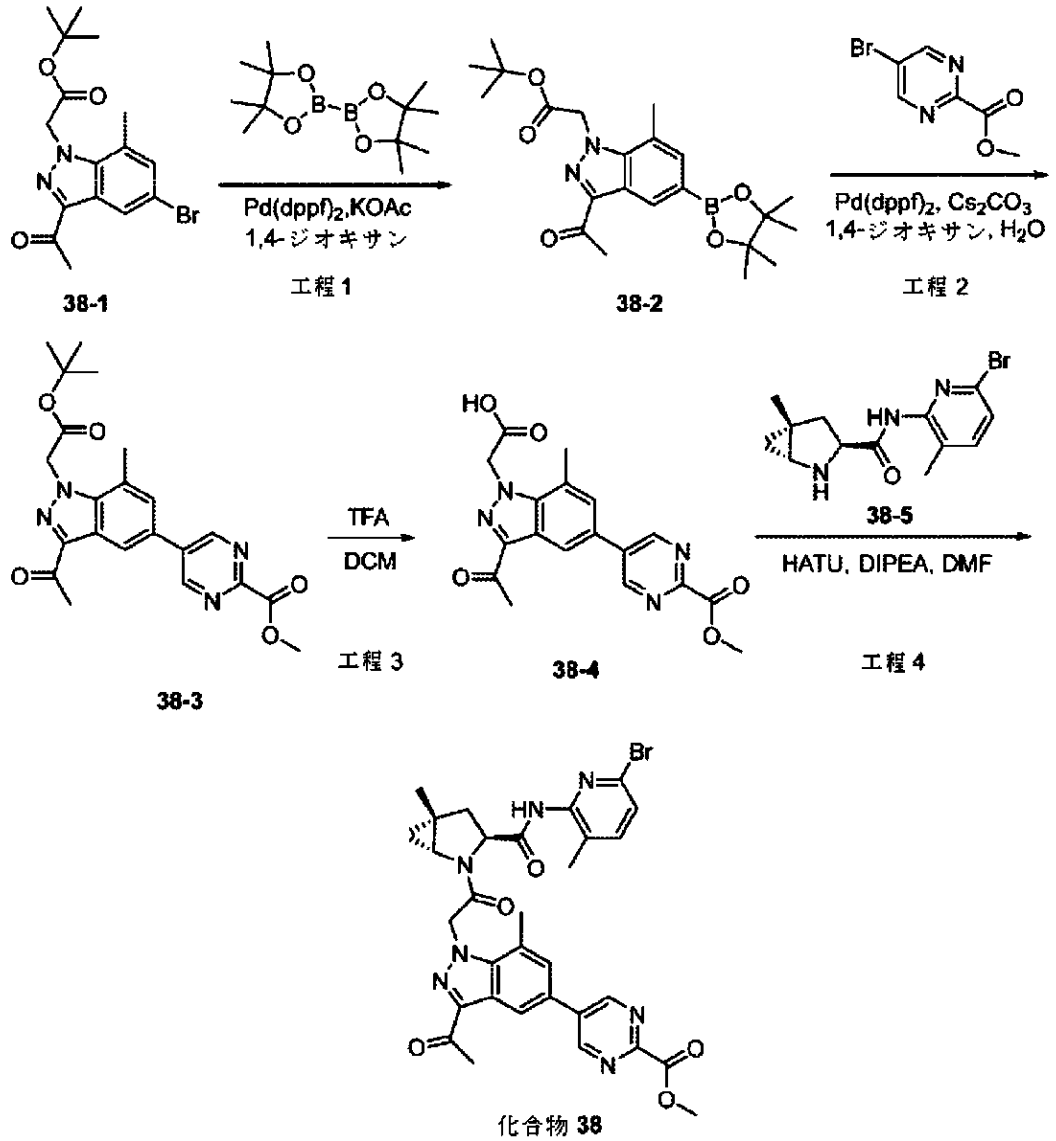
【０７５１】

工程４：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（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）アセチル）－４－フロオロピロリジン－２－カルボン酸（３７－６）：メタノール（４ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の化合物３７－５（２００ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２ｍＬ）中のＬｉＯＨ（９７ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を水で希釈し、エーテルで洗浄した。水層を１Ｎ 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Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物３７－６（１９０ｍｇ、収率９９．５％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４２６ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０７５２】

工程５：（２Ｓ，４Ｒ）－６－ブロモピリジン－２－イル１－（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）アセチル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキシレート（化合物３７）：トルエン（６ｍＬ）中の化合物３７－６（１９０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及び６－ブロモピリジン－２－オール（７８ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＥＡ（１３６ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）を加え、続いて向山試薬（２３０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物をN_2雰囲気下、６０℃で１６時間撹拌した。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で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物３７（２１．３ｍｇ、収率８．２％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．０４（ｓ，２Ｈ），８．４４（ｓ，１Ｈ），７．９０－７．８３（ｍ，３Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．０６－４．１３（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．６７－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．４１－２．３０（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８１／５８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０７５３】
実施例１Ｂ．さらなる非限定的な合成例
スキーム２４．化合物３８の合成
【化４２８】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－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）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（３８－２）：１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の化合物３８－１（０．２２５ｇ、０．６１３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．１５６ｇ、０．６１３ｍｍｏｌ、１当量）、ＫＯＡｃ（０．１２０ｇ、１．２２ｍｍｏｌ、２当量）及び［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）（０．０２５ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で４時間撹拌し、精製せずに次の合成工程に使用した。
【０７５４】
工程２：メチル５－（３－アセチル－１－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－カルボキシレート（３８－３）：１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）中の化合物３８－２（０．２５４ｇ、０．６１３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、メチル５－ブロモピリミジン－２－カルボキシレート（０．１３３ｇ、０．６１３ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシ

ウム（０．３９９ｇ、１．２２６ｍｍｏｌ、２当量）、及び［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）（０．０２５ｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物３８－３を得た。

【０７５５】

工程３：２－（３－アセチル－５－（２－（メトキシカルボニル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（３８－４）：ジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物３８－３（０．１６９ｇ、０．３９８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃でトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、濃縮乾固した。この物質を、精製せずに次の合成工程に直接使用した。

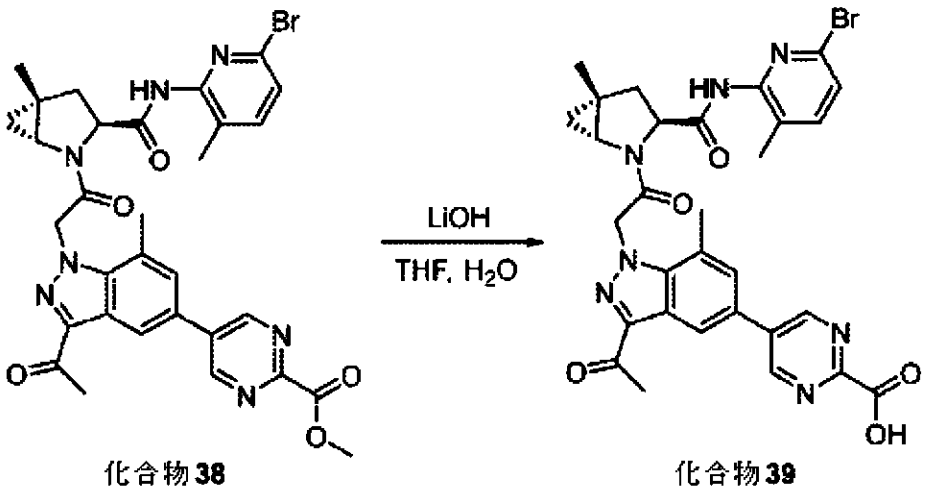
【０７５６】

工程４：メチル５－（３－アセチル－１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－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）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－カルボキシレート（化合物３８）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物３８－５（０．１２２ｇ、０．３９４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で、化合物３８－４（０．１４５ｇ、０．３９４ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．３１５ｇ、０．８２７ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．２５５ｇ、０．３１３ｍＬ、１．９７ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物３８を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９６（ｓ，１Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｍ，４Ｈ），２．５７（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．５４－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．４，９．３Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，２Ｈ），１０．３１（ｓ，１Ｈ）．

【０７５７】

スキーム２５．化合物３９の合成

【化４２９】



化合物38　　化合物39

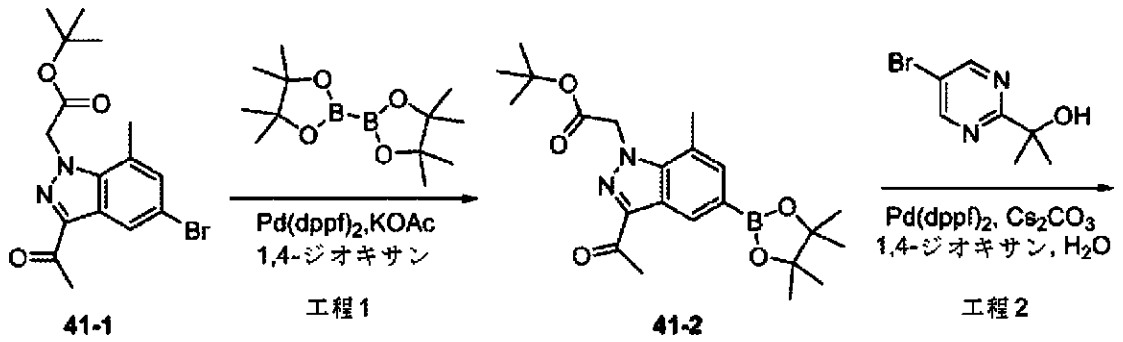
５－（３－アセチル－１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモ－３－

メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－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）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－カルボン酸（化合物３９）：ＴＨＦ／H_2O（３：１、１０容量）中の化合物３８（１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（２．１当量）を加え、反応混合物を室温で５時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を２Ｎ　ＨＣｌを使用して中和し、得られた固形物を濾過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物３９を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９７－１．０２（ｍ，１Ｈ），１．０６－１．１３（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｓ，４Ｈ），２．６０－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），３．６６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．３４（ｓ，２Ｈ），１０．３６（ｓ，１Ｈ），１３．６２（ｓ，１Ｈ）．

【０７５８】

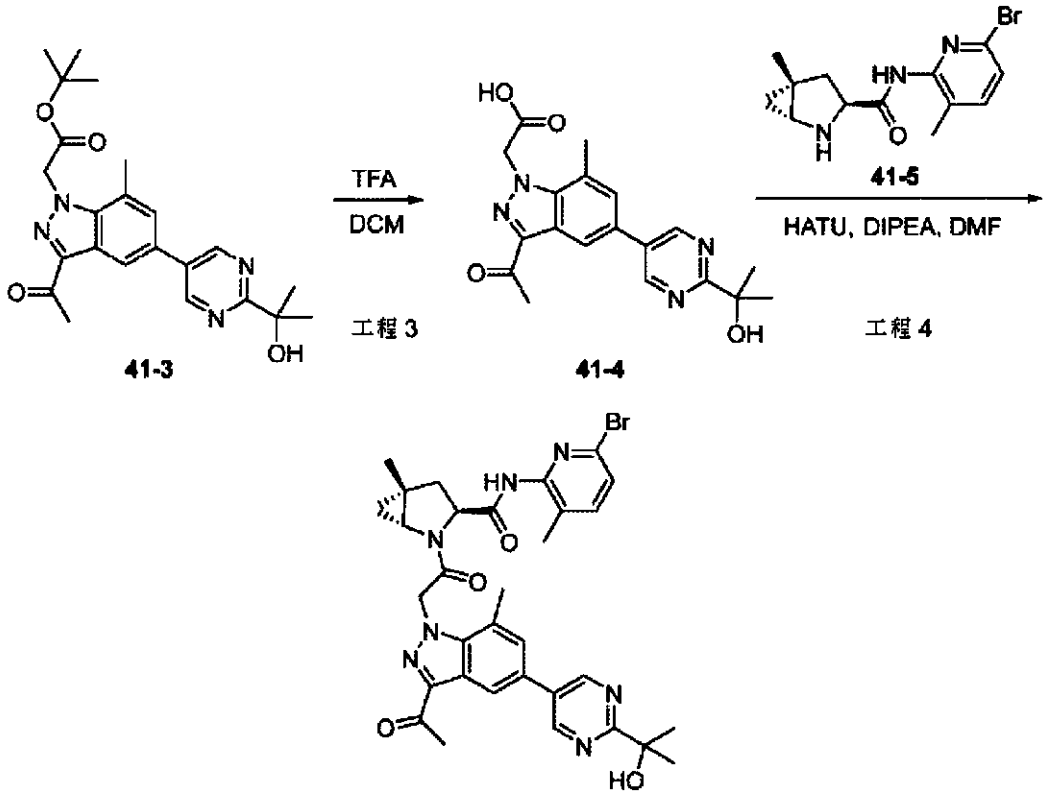
スキーム２６．化合物４１の合成

【化４３０】



41-1　　41-2

【化４３１】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－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）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（４１－２）：１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の化合物４１－１（０．２００ｇ、０．５４５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．１３８ｇ、０．５４５ｍｍｏｌ、１当量）、ＫＯＡｃ（０．１０７ｇ、１．０８９ｍｍｏｌ、２当量）、及び［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）（０．０２２ｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で４時間撹拌し、精製せずに次の合成工程に使用した。

【０７５９】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（化合物４１－３）：１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）中の化合物４１－３（０．２２６ｇ、０．５４５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、２－（５－ブロモピリミジン－２－イル）プロパン－２－オール（０．１１８ｇ、０．５４５ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．３５５ｇ、１．０９ｍｍｏｌ、２当量）及び［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）（０．０２２ｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物４１－３を得た。

【０７６０】

工程３：２－（３－アセチル－５－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（４１－４）：ジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物４１－３（０．０７ｇ、０．１６５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃でトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。この物質を、精製せずに次の合成工程

に直接使用した。

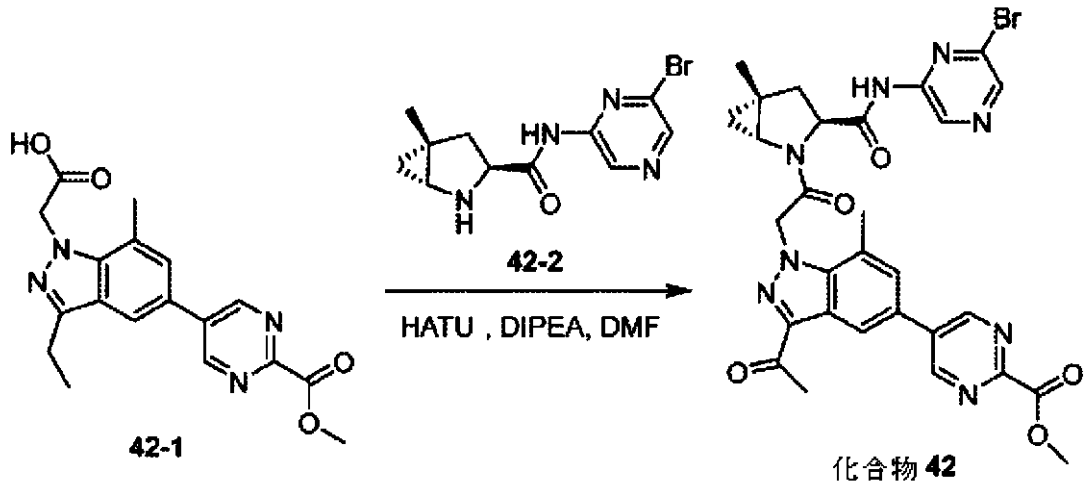
【０７６１】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物４１）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物４１－４（０．０６１ｇ、０．１６５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で化合物４１－５（０．０５１ｇ、０．１６５ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１３２ｇ、０．３４７ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．１０７ｇ、０．８２５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物４１を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９３－０．９８（ｍ，１Ｈ），１．００－１．０６（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，６Ｈ），２．０１－２．０９（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），３．５５－３．６６（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．４７（ｍ，１Ｈ），５．１０（ｓ，１Ｈ），５．６９（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．７２（ｍ，２Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１２（ｓ，２Ｈ），１０．３０（ｓ，１Ｈ）．

【０７６２】

スキーム２７．化合物４２の合成

【化４３２】



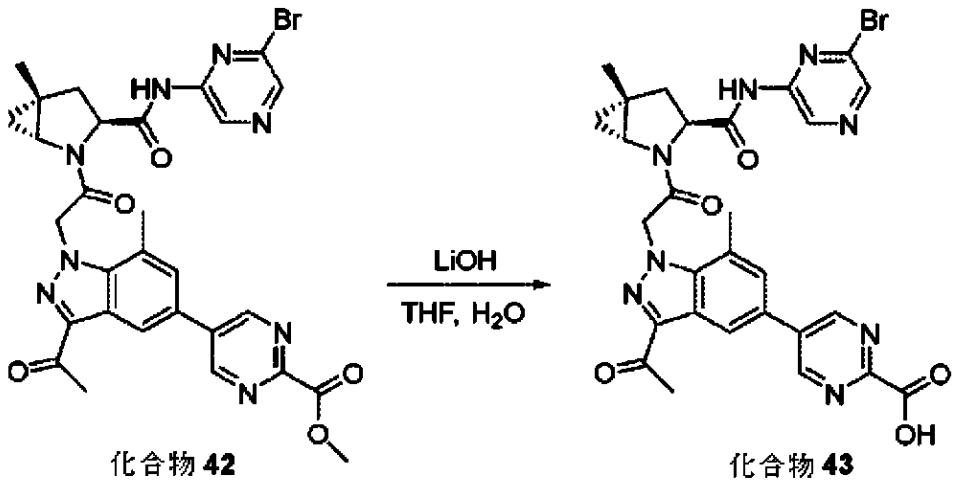
メチル５－（３－アセチル－１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモピラジン－２－イル）カルバモイル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－イル）－２－オキソエチル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－カルボキシレート（化合物４２）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物４２－２（０．０５ｇ、０．１３６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で化合物４２－１（０．０４ｇ、０．１３６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１０８ｇ、０．２８８ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０８８ｇ、０．６７９ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物４２を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００

ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｄｄ，Ｊ＝６．１，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．５６（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），３．６３－３．７１（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．９９（ｍ，３Ｈ），４．４６（ｄｄ，Ｊ＝６．１，９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１２（ｄ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），９．２７（ｓ，１Ｈ），９．３３（ｓ，２Ｈ），１１．１７（ｓ，１Ｈ）．

【０７６３】

スキーム２８．化合物４３の合成

【化４３３】



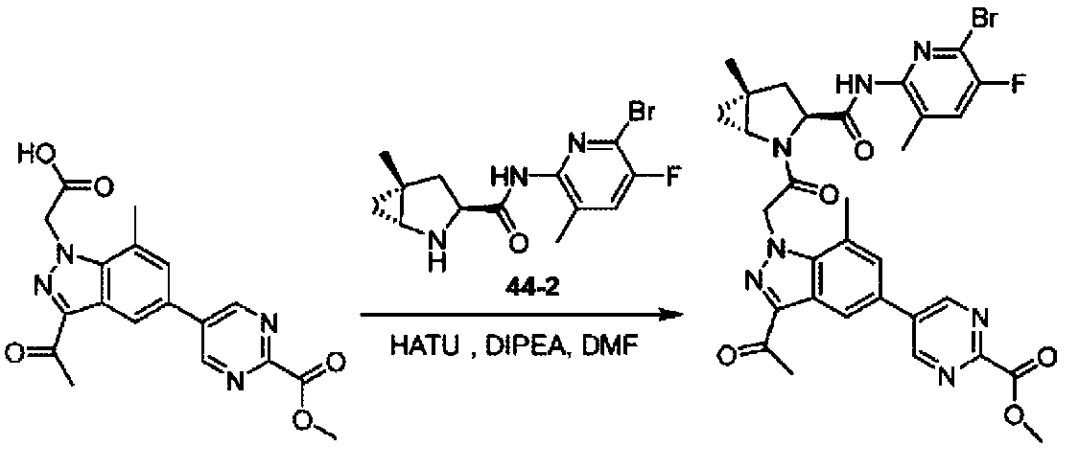
化合物**42**　　化合物**43**

５－（３－アセチル－１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモピラジン－２－イル）カルバモイル）－５－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）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－カルボン酸（化合物４３）：ＴＨＦ／H_2O（３：１、１０容量）中の化合物４２（１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（２．１当量）を加え、反応混合物を室温で５時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残りの残渣を２Ｎ　ＨＣｌを使用して中和し、得られた固形物を濾過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物４３を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９４（ｓ，１Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｄｄ，Ｊ＝６．１，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．５３－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），３．６２－３．６９（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．５２（ｍ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．１０（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），９．２６－９．３２（ｍ，３Ｈ），１１．１７（ｓ，１Ｈ）．

【０７６４】

スキーム２９．化合物４４の合成

【化４３４】

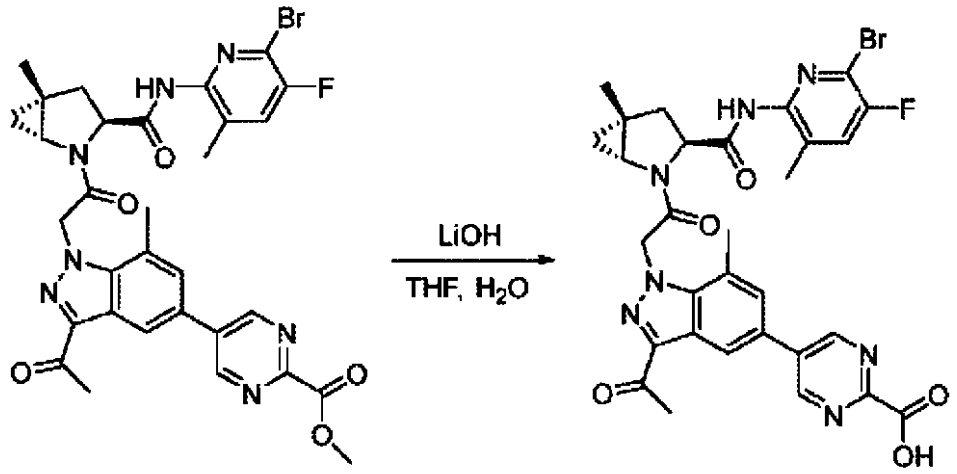


メチル５－（３－アセチル－１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－イル）－２－オキソエチル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－カルボキシレート（化合物４４）：ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の化合物４４－２（０．０５ｇ、０．１３６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で化合物４４－１（０．０４５ｇ、０．１３６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１０９ｇ、０．２８６ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０８８ｇ、０．６８０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物４４を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ０．９２－０．９８（ｍ，１Ｈ），１．０１－１．０６（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），２．０１－２．１１（ｍ，４Ｈ），２．５３－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．５３－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），４．２９－４．４４（ｍ，１Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．３４（ｓ，２Ｈ），１０．３１（ｓ，１Ｈ）．

【０７６５】

スキーム３０．化合物４５の合成

【化４３５】



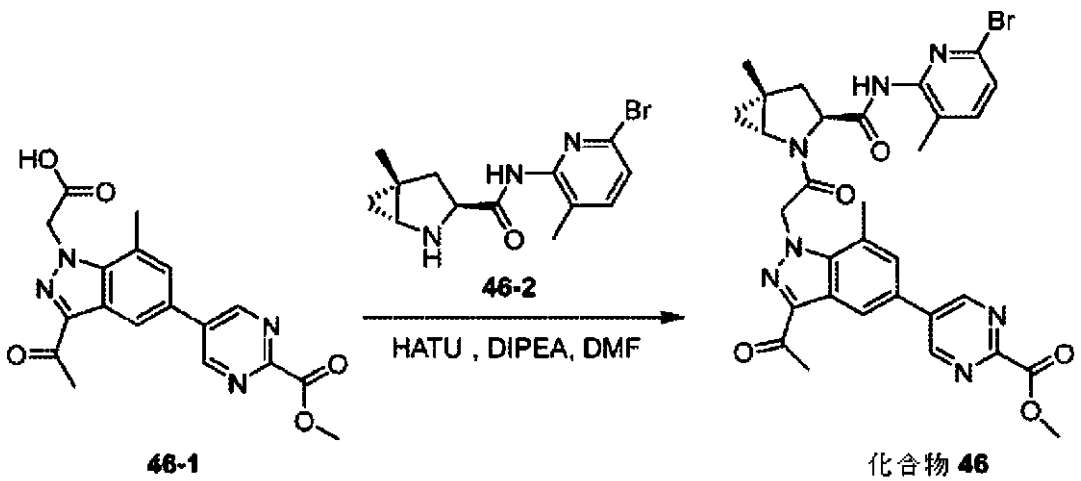
化合物**44** 化合物**45**

５－（３－アセチル－１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－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）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－カルボン酸（化合物４５）：ＴＨＦ／H_2O（３：１、１０容量）中の化合物４４（１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（２．１当量）を加え、反応混合物を室温で５時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を２Ｎ　ＨＣｌを使用して中和し、得られた固形物を濾過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物４５を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９９－１．０２（ｍ，１Ｈ），１．０６－１．１０（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），２．０５－２．１６（ｍ，４Ｈ），２．５８－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），３．６４－３．７１（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．５４（ｍ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１１（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．３５（ｓ，２Ｈ），１０．３６（ｓ，１Ｈ），１３．６２（ｓ，１Ｈ）．

【０７６６】

スキーム３１．化合物４６の合成

【化４３６】



46-1 化合物**46**

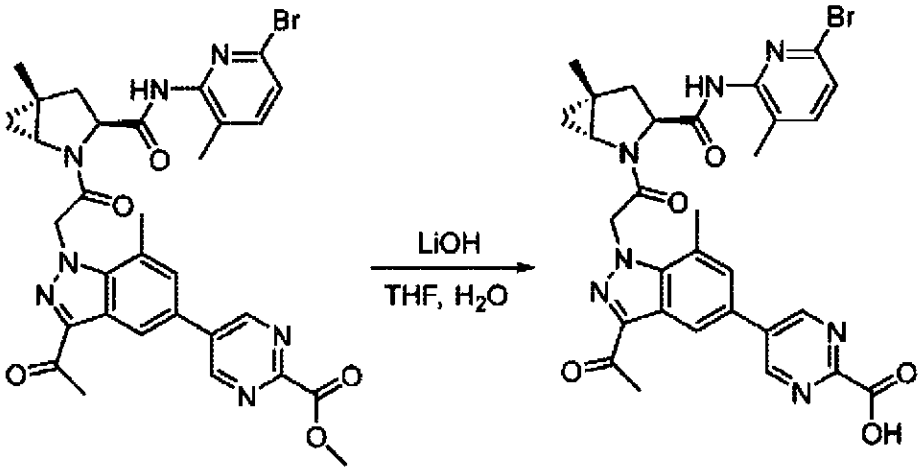
工程１：メチル５－（３－アセチル－１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６

－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－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）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－カルボキシレート（化合物４６）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物４６－２（０．１３１ｇ、０．４２３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で化合物４６－１（０．１５０ｇ、０．４２３ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．３８８ｇ、０．８８９ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．２７４ｇ、２．１１７ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物４６を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９９－１．０７（ｍ，２Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，４Ｈ），２．５４－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．１，９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９４（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝１．７，８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．３６（ｓ，２Ｈ），１０．２７（ｓ，１Ｈ）．

【０７６７】

スキーム３２．化合物４７の合成

【化４３７】



化合物 **46** 化合物 **47**

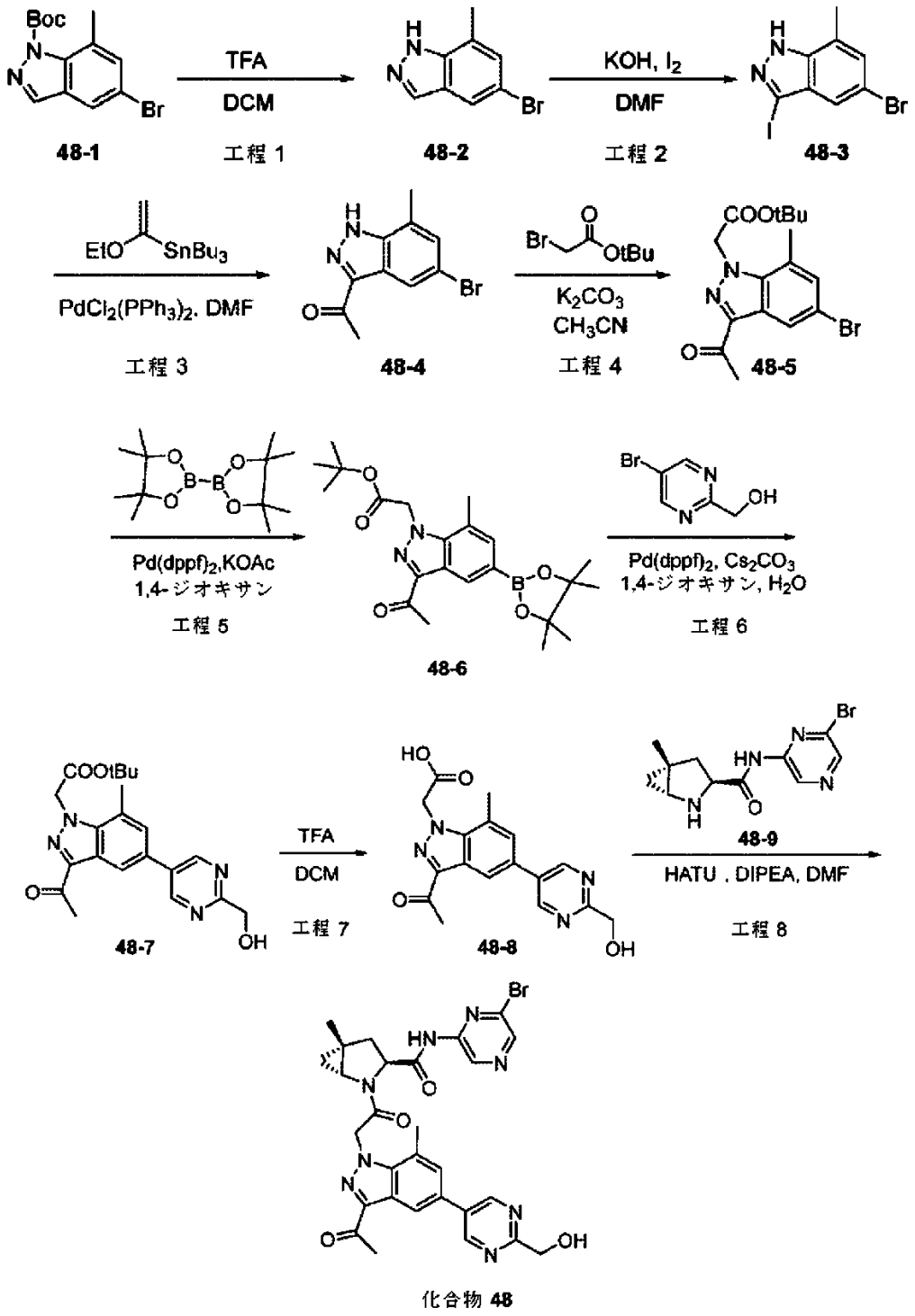
５－（３－アセチル－１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－イル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－カルボン酸（化合物４７）：ＴＨＦ／H_2O（３：１、１０容量）中の化合物４６（１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（２．１当量）を加え、反応混合物を室温で５時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を２Ｎ　ＨＣｌを使用して中和し、得られた固形物を濾過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物４７を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９８－１．０９（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），２．０１－２．１０（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），３．５９－３．６６（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．４９（ｍ，１Ｈ），５．６０（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９４（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（

ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９６－８．０３（ｍ，１Ｈ），８．５７（ｓ，１Ｈ），９．３３（ｓ，２Ｈ），１０．２７（ｓ，１Ｈ），１３．５７（ｓ，１Ｈ）．

【０７６８】

スキーム３３．化合物４８の合成

【化４３８】



工程１：５－ブロモ－７－メチル－１Ｈ－インダゾール（４８－２）：ＤＣＭ（１０容量）中の化合物４８－１（１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃でＴＦＡ（５容量）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残存した物質を、次の合成工程に直接使用した。

【０７６９】
工程２：５－ブロモ－３－ヨード－７－メチル－１Ｈ－インダゾール（４８－３）：ジメチルホルムアミド（５ｍＬ）中の化合物４８－２（０．６７８ｇ、３．２１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水酸化カリウム（０．３７９ｇ、６．７５ｍｍｏｌ、２．１当量）及び分子状ヨウ素（１．０６ｇ、４．１７８ｍｍｏｌ、１．３当量）を０℃で加えた。反応混合物を室温で４８時間撹拌し、次いで５％$Na_2S_2O_3$水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ、濃縮して粗生成物を取得し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭで溶出）で精製して、化合物４８－３を得た。
【０７７０】
工程３：１－（５－ブロモ－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）エタン－１－オン（４８－４）：乾燥ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中に化合物４８－３（１ｇ、２．９７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリブチル（１－エトキシエテニル）スタンナン（１．１８ｇ、１．１０ｍＬ、３．２７ｍｍｏｌ、１．１当量）及びジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．１０４ｇ、０．１４８ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加え、次いで得られた混合物をアルゴン下、８０℃で一晩撹拌し、次いで濃縮した。残りの残渣をＤＣＭで希釈し、２Ｎ　ＨＣｌ水溶液で洗浄し、有機層を分離し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物４８－４を得た。
【０７７１】
工程４：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－ブロモ－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（４８－５）：ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）中の化合物４８－４（０．７５１ｇ、２．９７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、炭酸カリウム（０．４１ｇ、２．９７ｍｍｏｌ、１当量）及び２－ブロモ酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．６３７ｇ、０．４８２ｍＬ、３．２６５ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。混合物をアルゴン雰囲気下、室温で一晩撹拌し、混合物をセライトで濾過し、CH_3CNで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃで溶出）で精製して、化合物４８－５を得た。
【０７７２】
工程５：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－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）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（４８－６）：１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の化合物４８－５（０．６２２ｇ、１．６９４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．４３０ｇ、１．６９４ｍｍｏｌ、１当量）、ＫＯＡｃ（０．３３２ｇ、０．３８７ｍｍｏｌ、２当量）、及び［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）（０．０６９ｇ、０．０８５ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で４時間撹拌し、精製せずに次の合成工程に直接使用した。
【０７７３】
工程６：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（４８－７）：１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の化合物４８－６（０．５２６ｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、（５－ブロモピリミジン－２－イル）メタノール（０．２４０ｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．８２７ｇ、２．５４ｍｍｏｌ、２当量）及び［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）（０．０５２ｇ、０．０６３ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物４８－７を得た。
【０７７４】
工程７：２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（４８－８）：ジクロロメタン（

２ｍＬ）中の化合物４８－７（０．１６０ｇ、０．４０４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃でトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。この物質を、次の合成工程に直接使用した。

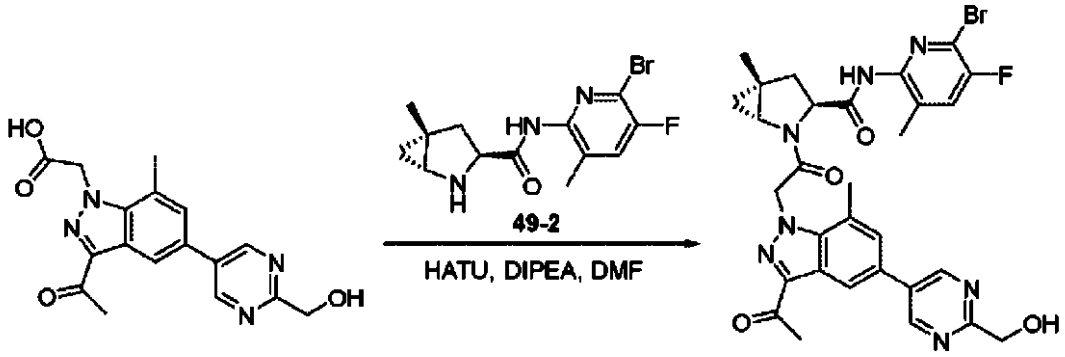
【０７７５】

工程８：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモピラジン－２－イル）－５－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（化合物４８）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物４８－８（０．０４３ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で化合物４８－９（０．０３７ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１０１ｇ、０．２６５ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０８１ｇ、０．１１ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物４８を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９１－０．９６（ｍ，１Ｈ），０．９８－１．０４（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．２９（ｍ，１Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｄｄ，Ｊ＝６．１，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．５３－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），３．６１－３．６９（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｄｄ，Ｊ＝６．１，９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｓ，２Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０９（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，２Ｈ），９．２７（ｓ，１Ｈ），１１．１６（ｓ，１Ｈ）．

【０７７６】

スキーム３４．化合物４９の合成

【化４３９】



49-1　　化合物49

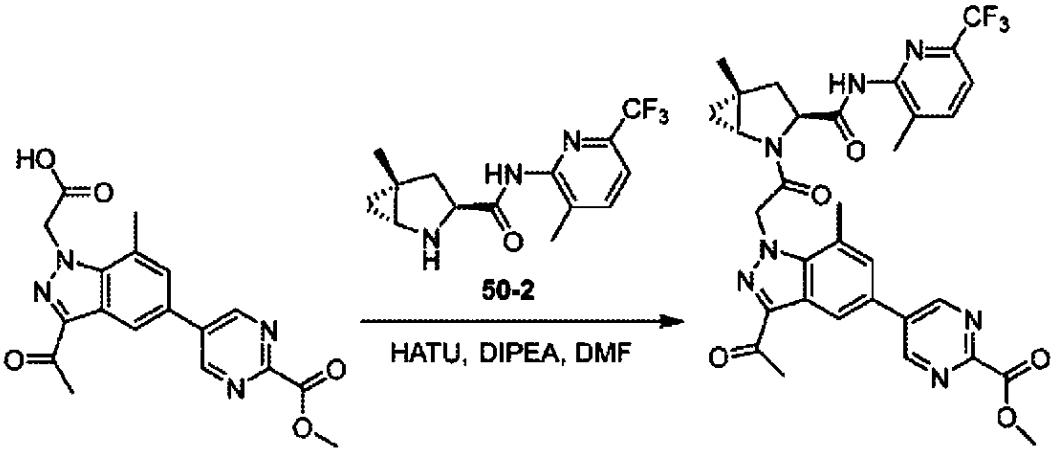
（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物４９）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物４９－１（０．０４ｇ、０．１１７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で化合物４９－２（０．０３８ｇ、０．１１７ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０９３ｇ、０．２４６ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０７６ｇ、０．５８５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、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。残りの

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物４９を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９３－０．９７（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），２．００－２．０７（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），２．５５－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），３．５４－３．６６（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｄｄ，Ｊ＝５．５，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０４（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，２Ｈ），１０．３１（ｓ，１Ｈ）．

【０７７７】

スキーム３５．化合物５０の合成

【化４４０】

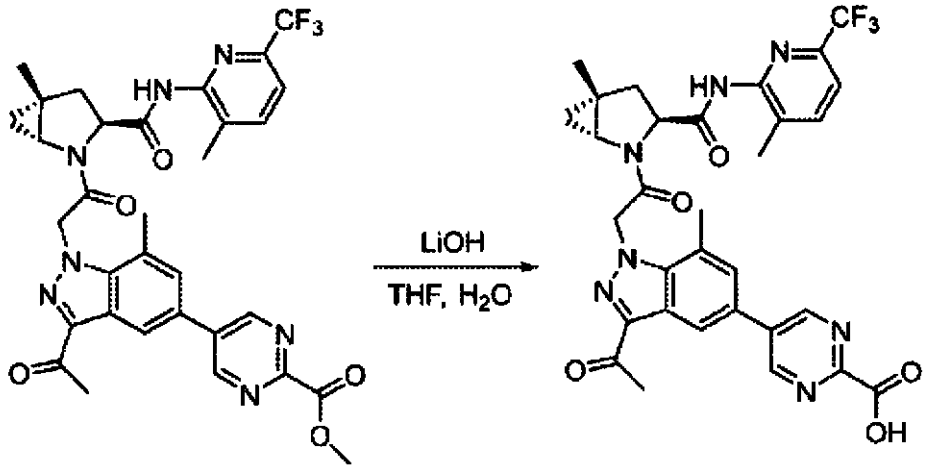


メチル５－（３－アセチル－７－メチル－１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－メチル－３－（（３－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）カルバモイル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－イル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－カルボキシレート（化合物５０）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物５０－２（０．０３７ｇ、０．１２５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で５０－１（０．０４６ｇ、０．１２５ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１０ｇ、０．２６３ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０８１ｇ、０．６２５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物５０を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９３－０．９８（ｍ，１Ｈ），１．０１－１．０７（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｄｄ，Ｊ＝５．４，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．５，９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０７（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．３３（ｓ，２Ｈ），１０．４７（ｓ，１Ｈ）．

【０７７８】

スキーム３６．化合物５１の合成

【化４４１】



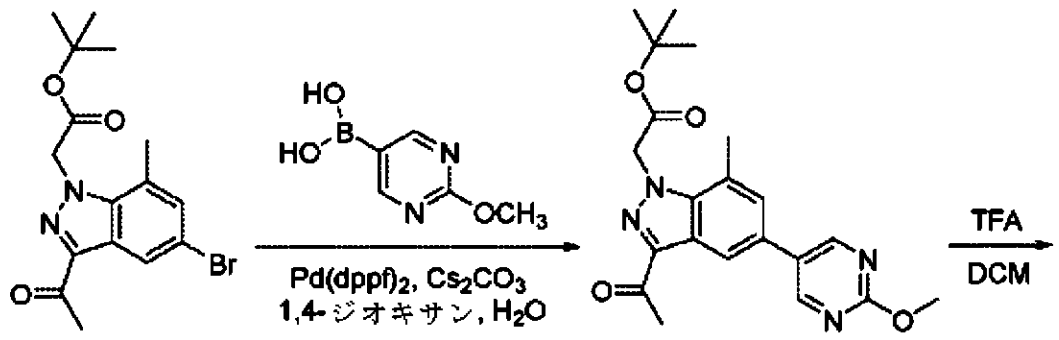
化合物 **50**　　化合物 **51**

５－（３－アセチル－７－メチル－１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－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）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリミジン－２－カルボン酸（化合物５１）：ＴＨＦ／$Ｈ_2Ｏ$（３：１、１０容量）中の化合物５０（１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（２．１当量）を加え、反応混合物を室温で５時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を２Ｎ　ＨＣｌを使用して中和し、得られた固形物を濾過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物５１を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９７－１．０３（ｍ，１Ｈ），１．０６－１．１２（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｄｄ，Ｊ＝５．４，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．５９－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），３．６７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄｄ，Ｊ＝５．５，９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．１２（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．８０（ｍ，２Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，２Ｈ），１０．５２（ｓ，１Ｈ），１３．６２（ｓ，１Ｈ）．

【０７７９】

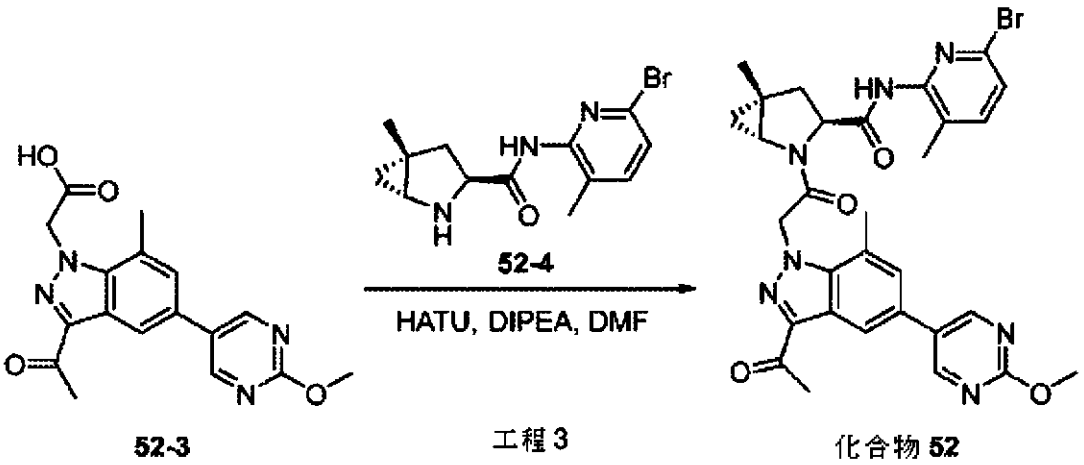
スキーム３７．化合物５２の合成

【化４４２】



52-1　　工程１　　**52-2**　　工程２

【化４４３】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－メトキシピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（５２－２）：１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の化合物５２－１（０．３３５ｇ、０．９１２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、（２－メトキシピリミジン－５－イル）ボロン酸（０．１４０ｇ、０．９１２ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．５９４ｇ、１．８２ｍｍｏｌ、２当量）、及び［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）（０．０３７ｇ、０．０４６ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物５２－２を得た。

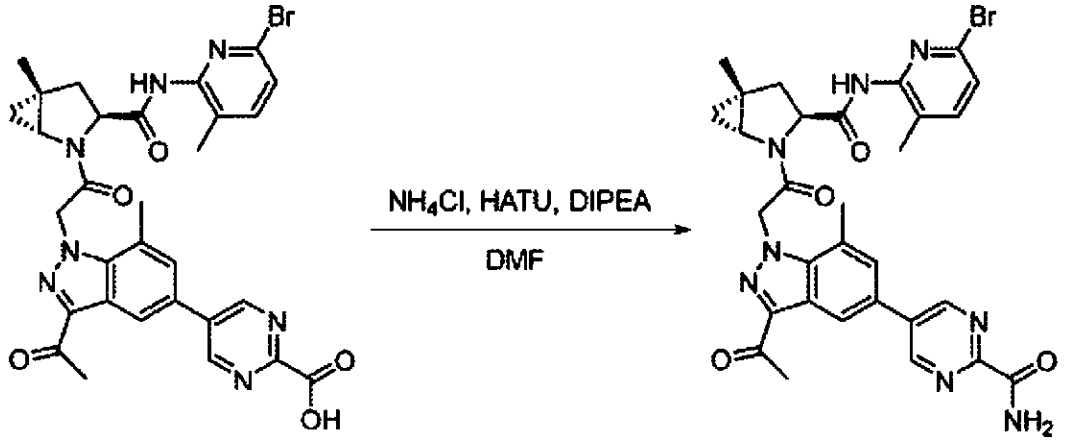
【０７８０】

工程２：２－（３－アセチル－５－（２－メトキシピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（５２－３）：ジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物５２－２（０．１６０ｇ、０．４０４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃でトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。この粗製物質を精製せずに次の合成工程に直接使用した。

【０７８１】

工程３：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－メトキシピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物５２）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物５２－４（０．０４７ｇ、０．１３８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で化合物５２－３（０．０４３ｇ、０．１３８ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１１０ｇ、０．２９０ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０８９ｇ、０．６９０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物５２を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ０．９２－０．９７（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），２．００－２．０８（ｍ，４Ｈ），２．５３－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），３．５８－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０３（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．９３（ｓ，２Ｈ），１

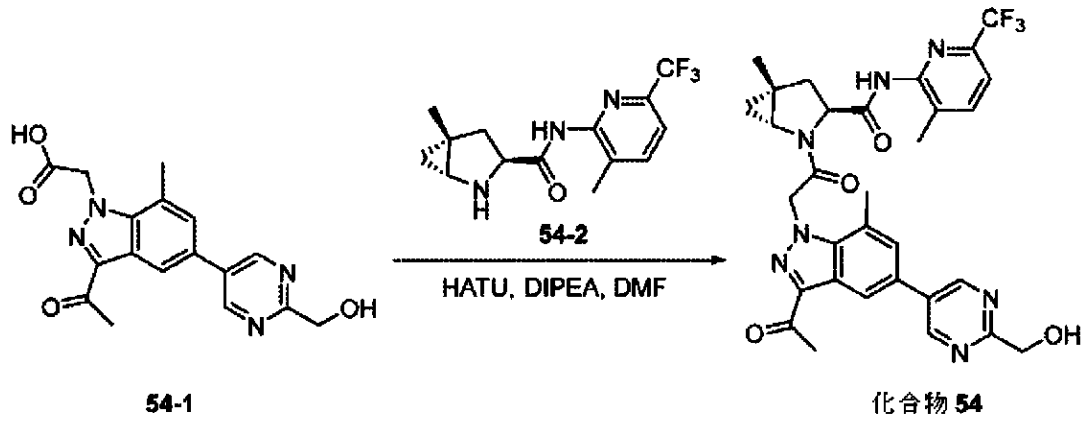
０．３０（ｓ，１Ｈ）．
【０７８２】
スキーム３８．化合物５３の合成
【化４４４】



化合物 **39** 化合物 **53**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－カルバモイルピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物５３）：ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の化合物３９（０．０５ｇ、０．０７７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃でＮＨ$_4$Ｃｌ（５当量）、ＨＡＴＵ（２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物５３を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９３－０．９８（ｍ，１Ｈ），１．０１－１．０６（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｓ，４Ｈ），２．５４－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．７９－７．８４（ｍ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．２７（ｓ，２Ｈ），１０．３１（ｓ，１Ｈ）．
【０７８３】
スキーム３９．化合物５４の合成

【化４４５】

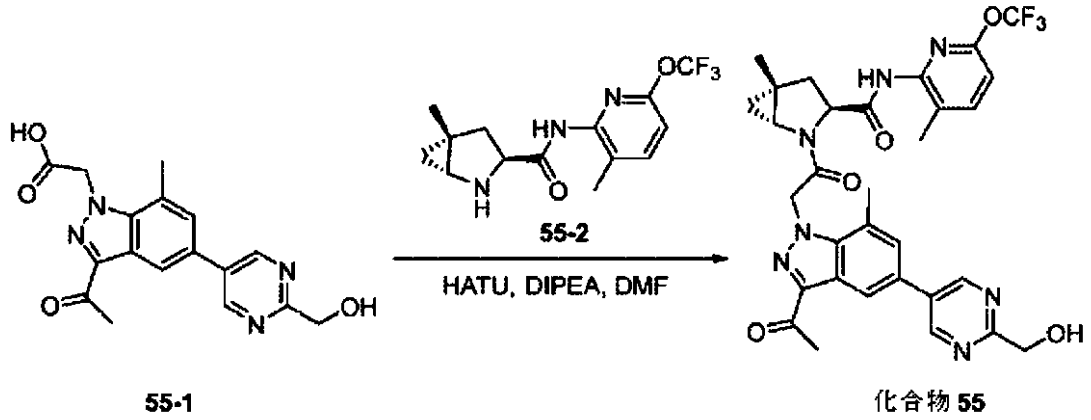


（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（３－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物５４）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物５４－１（０．０３６ｇ、０．１０５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で化合物５４－２（０．０３１ｇ、０．１０５ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０８４ｇ、０．２２１ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０６８ｇ、０．５２５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物５４を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ６） δ ０．９３ － ０．９７（ｍ， １Ｈ）， １．００ － １．０７ （ｍ， １Ｈ）， １．３４ （ｓ， ３Ｈ）， ２．０７ （ｄｄ， Ｊ ＝ ５．４， １３．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ２．１９（ｓ， ３Ｈ）， ２．５４ － ２．６０ （ｍ， １Ｈ）， ２．６５ （ｓ， ３Ｈ）， ２．７０ （ｓ， ３Ｈ）， ３．５９ － ３．６７ （ｍ， １Ｈ）， ４．４８（ｄｄ， Ｊ ＝ ５．５， ９．２ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．６８ （ｄ， Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ， ２Ｈ）， ５．３４ （ｔ， Ｊ ＝ ６．３ Ｈｚ， １Ｈ）， ５．６９（ｄ， Ｊ ＝ １７．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ６．０６（ｄ， Ｊ ＝ １７．８ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．６４ （ｓ， １Ｈ）， ７．７０ （ｄ， Ｊ ＝ ７．８Ｈｚ， １Ｈ）， ７．９５ （ｄ， Ｊ ＝ ７．９ Ｈｚ， １Ｈ）， ８．３５ （ｄ， Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ， １Ｈ）， ９．１２ （ｓ， ２Ｈ）， １０．４７（ｓ， １Ｈ）．

【０７８４】

スキーム４０．化合物５５の合成

【化４４６】

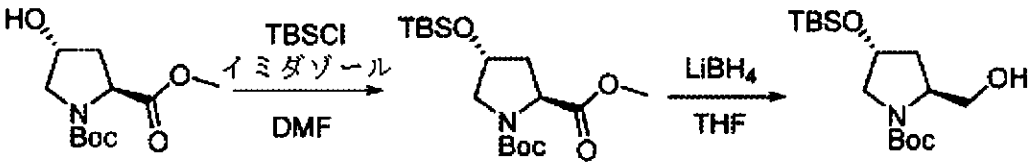


（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（３－メチル－６－（トリフルオロメトキシ）ピリジン－２－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物５５）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物５５－１（０．０３３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で化合物５５－２（０．０３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７７ｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０６２ｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物５５を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９２－０．９７（ｍ，１Ｈ），１．０２－１．０９（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｄｄ，Ｊ＝５．４，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．６６（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），９．１２（ｓ，２Ｈ），１０．２３（ｓ，１Ｈ）．

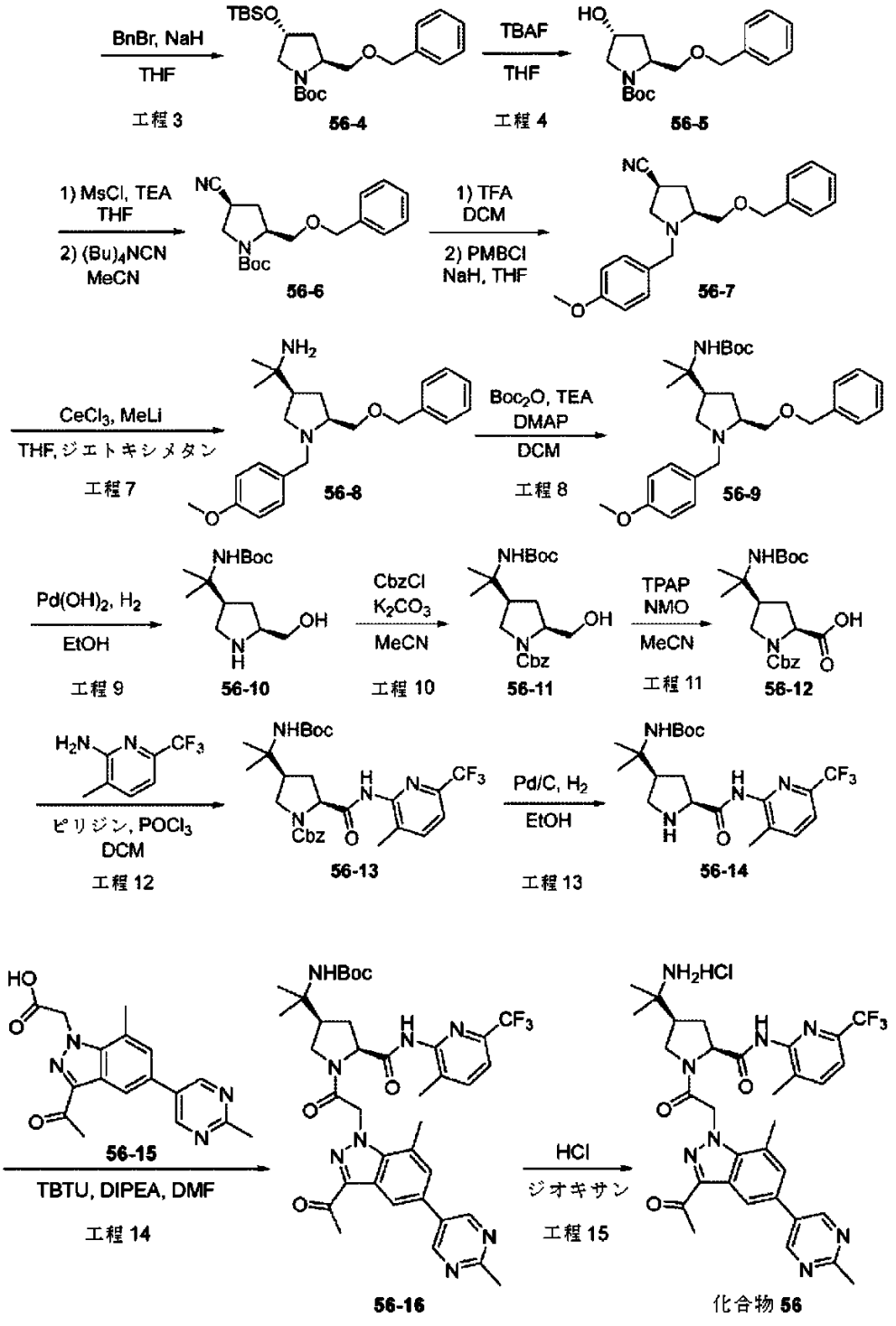
【０７８５】

スキーム４１．化合物５６の合成

【化４４７】



【化４４８】



工程１．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（５６－２）：ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の化合物５６－１（２．５ｇ、１０．１９３ｍｍｏｌ、１当量）を含有する撹拌溶液に、ＴＢＳＣｌ（２．３０ｇ、１５．３ｍｍｏｌ、１．５当量）及びイミダゾール（１．３９ｇ、２０．４ｍｍｏｌ、２当量）を室温で加えた。反応混合物を室温で６時間撹拌し、次いで溶媒を減圧下で除去し、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％ＥｔＯＡｃ）で精製して、化合物５６－２を無色の油状物として得た。

【０７８６】

工程２．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（５６－３）：ＴＨＦ（７０ｍＬ）中の化合物５６－２（３．５ｇ、９．７４ｍｍｏｌ、１当量）の氷冷溶液に、水素化ホウ素リチウム（０．３１８ｇ）を少しずつ加えた。添加が完了した後、冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を氷浴で冷却し、冷１Ｎ　ＨＣｌ水溶液を注意深く加えることによりクエンチした。固形物を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。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、乾燥させた（Na_2SO_4）。溶媒を減圧下で除去して無色の油状物を取得し、これを精製せずに次の工程に使用した。

【０７８７】

工程３．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（５６－４）：ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の化合物５６－３（３．２ｇ、９．６５ｍｍｏｌ、１当量）の氷冷溶液に、水素化ナトリウム（０．４６４ｇ、１９．３ｍｍｏｌ、２．０当量）を少しずつ加えた。水素化ナトリウムの添加が完了した後、反応混合物を氷浴中で３０分間撹拌し、次いで臭化ベンジル（２．４８ｇ、１．７３ｍＬ、１４．５ｍｍｏｌ、１．５０当量）を滴下した。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。冷気を注意深く加えることにより、反応混合物を冷却し、クエンチした。１Ｎ　ＨＣｌ水溶液、及びＴＨＦを減圧下で除去した。混合物をＥｔＯＡｃ及び飽和$NaHCO_3$水溶液で希釈した。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。残渣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０～０．５％ＭｅＯＨ）で精製して、２．６ｇの無色の粘稠な液体を得た。

【０７８８】

工程４．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（ベンジルオキシ）メチル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（５６－５）：ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の化合物５６－４の氷冷溶液（２．６ｇ、６．１７ｍｍｏｌ、１当量）に、ＴＢＡＦ（６．７ｍＬ、ＴＨＦ中１．０Ｍ）を加えた。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、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）で精製して、化合物５６－５を無色の油状物として得た。

【０７８９】

工程５．（３Ｓ，５Ｓ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－１－（４－メトキシベンジル）ピロリジン－３－カルボニトリル（５６－６）：ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物５６－５（１．８ｇ、５．８６ｍｍｏｌ、１当量）及びＴＥＡ（１．６４ｍＬ）の溶液に、－１０℃で塩化メシル（５４５μＬ）を滴下し、反応混合物を－１０℃で２時間撹拌した。次いで、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、揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して淡黄色の油状物を得た。この粗製メシレートをアセトニトリル（５ｍＬ）に溶解し、固体のシアン化テトラブチルアンモニウム（２．９９ｇ、１１．１ｍｍｏｌ、１．９当量）を加えた。得られた不均一反応混合物をアルゴン下、６５℃で一晩撹拌した。次いで、追加の１ｇのシアン化テトラブチルアンモニウム（２．９８７ｇ、１１．１２６ｍｍｏｌ、１．９当量）を加え、反応混合物をさらに２４時間撹拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈し、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）、濃縮した。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）で精製して、１．４５ｇの無色の油状物を得た。

【０７９０】

工程６．（３Ｓ，５Ｓ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－１－（４－メトキシベンジル）ピロリジン－３－カルボニトリル（５６－７）：ＴＦＡ（１５ｍＬ）及びジクロロメタン（１５ｍＬ）中の化合物５６－６（３．４ｇ、１０．７ｍｍｏｌ、１当量）の溶

液を、室温で２時間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、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。有機層を水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、２．２ｇの無色の液体を取得し、これをさらに精製することなく使用した。ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の粗製（３Ｓ，５Ｓ）－５－［（ベンジルオキシ）メチル］ピロリジン－３－カルボニトリル（２．２ｇ、１０．１７２ｍｍｏｌ、１当量）の氷冷溶液に、ＮａＨ（０．４５８ｇ、鉱油中６０％）を少しずつ加えた。ＮａＨの添加が完了した後、反応混合物を氷浴中で３０分間撹拌した。次いで、４－メトキシベンジルクロリド（２．４５ｇ、２．１２ｍＬ、１５．６４４ｍｍｏｌ、１．５３８当量）を０℃で滴下し、反応混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に温め、室温で一晩撹拌した。４－メトキシベンジルクロリドの別の部分（１ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で２４時間撹拌した。水を注意深く加えることにより反応混合物をクエンチし、ＴＨＦを減圧下で除去した。残りの水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた抽出物を乾燥させて濃縮した。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：ヘキサン中０～３５％のＥｔＯＡｃ、次いでジクロロメタン中０～５％のＭｅＯＨ）で精製して、１．９５ｇの所望の生成物をクリーム色の固形物として得た。

【０７９１】

工程７．２－（（３Ｓ，５Ｓ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－１－（４－メトキシベンジル）ピロリジン－３－イル）プロパン－２－アミン（５６－８）：無水塩化セリウム（５．５ｇ）を３つ口フラスコ内で高真空下、１５０℃で１時間加熱し、フラスコを一晩真空下に維持した。真空を解除し、フラスコにアルゴンを注意深く充填し、次いで無水ＴＨＦ（３０ｍＬ）を入れ、－７８℃に冷却した。ＭｅＬｉ（４．４６ｍＬ、ジエトキシメタン中３．１Ｍ）をこの温度で滴下した。ＭｅＬｉの添加が完了した後、山吹色の混合物を－２５～－２０℃で３０分間撹拌した。ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の化合物５６－７（１ｇ、２．９７ｍｍｏｌ、１当量）を滴下し、不均一な混合物を－２０～－１５℃の温度で３時間撹拌した。－１５℃で２ｍＬの強アンモニア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、オレンジ色が消え、それに伴って白色の固形物が形成された。固形物を濾別し、ケーキをＴＨＦで完全に洗浄した。次いで、濾液を減圧下で濃縮した。

【０７９２】

１ｇの化合物５６－７（１ｇ、２．９７ｍｍｏｌ、１当量）のもう１つのバッチを同様の方法で処理した。合わせた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：ヘキサン中０～１５％のＥｔＯＡｃ、次いでCH_2Cl_2中の０～２０％のＭｅＯＨ）で精製して、１．５６ｇのオレンジ色の樹脂を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１．２３（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，６Ｈ），１．６７－１．７０（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．３８（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７９（ｓ，２Ｈ），２．９０－２．９８（ｍ，２Ｈ），３．３５（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｄｄ，Ｊ＝９．６，４Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝４．６，９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．９９（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｄｄ，Ｊ＝１８．４，１２Ｈｚ，２Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．３９（ｍ，５Ｈ）．

【０７９３】

工程８．ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（３Ｓ，５Ｓ）－５－（（ベンジルオキシ）メチル）－１－（４－メトキシベンジル）ピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（５６－９）：氷浴で冷却したジクロロメタン（２０ｍＬ）中の化合物５６－８（１．３７ｇ、３．７１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（１．５６ｍＬ、３当量）、ＤＭＡＰ（０．００５ｇ）及びBoc_2O（１．６２ｇ、７．４２ｍｍｏｌ、２当量）を連続的に加えた。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で１８時間撹拌した。次いで、０．８ｇのBoc_2Oを加え、反応混合物を室温で１５時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、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）で精製して、５６－９を淡黄色の油状物として得た。

【０７９４】
工程９．ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（３Ｓ，５Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（５６－１０）：ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の化合物５６－９（０．２ｇ、０．４２７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液にＰｄ（ＯＨ）$_2$（０．２ｇ）を加え、混合物を水素下、４５℃で一晩撹拌した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、セライトをＭｅＯＨで完全に洗浄した。濾液を濃縮して、０．１ｇの無色の樹脂を得た。そのまま次の工程に使用した。
【０７９５】
工程１０．ベンジル（２Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン－２－イル）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（５６－１１）：－２０℃のアセトニトリル（４ｍＬ）中の化合物５６－１０（０．１ｇ、０．３８７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、炭酸カリウム（０．１３ｇ）及びＣｂｚ－Ｃｌ（６１μＬ）を加えた。反応混合物をその温度で１時間、次いで０℃で１時間撹拌した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えることにより、反応混合物をクエンチした。有機溶媒の大部分を除去し、水層をジクロロメタンで抽出した。有機層を分離し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、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０～３０％ＥｔＯＡｃ）で精製して、０．１４ｇのクリーム色の粘着性固形物を取得し、これには二重保護された化合物が混入していた。
【０７９６】
工程１１．（２Ｓ，４Ｓ）－１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）－４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン－２－イル）ピロリジン－２－カルボン酸（５６－１２）：アセトニトリル（２ｍＬ）中の化合物５６－１１（０．１４ｇ、０．３５７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｎ－メチルモルホリン－Ｎ－オキシド水和物（０．４８３ｇ、３．５７ｍｍｏｌ、１０当量）及びＴＰＡＰ（０．０１３ｇ、０．０３７ｍｍｏｌ、０．１０当量）を加えた。反応混合物を室温で１．５時間撹拌し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を５％水性ＬｉＯＨの添加により塩基性にし、ジクロロメタンで抽出した。水層を分離し、合わせたジクロロメタン抽出物を再び水で一度抽出した。有機層を廃棄した。合わせた水層を氷浴で冷却し、冷１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で酸性化し、この酸性化した水層をジクロロメタンで繰り返し抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮して、５６－１２を薄茶色の固形物として取得し、これをさらに精製せずに次の工程に使用した。
【０７９７】
工程１２．ベンジル（２Ｓ，４Ｓ）－４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）プロパン－２－イル）－２－（（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）ピロリジン－１－カルボキシレート（５６－１３）：ジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物５６－１２（０．０４ｇ、０．０９８ｍｍｏｌ、１０当量）及び３－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（０．０１８ｇ、０．１０２ｍｍｏｌ、１０．４当量）の氷冷溶液に、ピリジン（０．０４ｍＬ）及びオキシ塩化リン（０．０１ｍＬ）を連続的に加えた。反応混合物を０℃で１．５時間撹拌し、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クエンチした。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、有機層と水層を分離した。水層をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、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％のＭｅＯＨ）で精製して、化合物５６－１３を白色の固形物として得た。
【０７９８】
工程１３：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（３Ｓ，５Ｓ）－５－（（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）ピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（５６－１４）：ＥｔＯＨ（１．５ｍＬ）中の化合物５６－１３（０．０２ｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、１当量）及びＰｄ／Ｃ（１０％Ｐｄ、２ｍｇ）の不均一混合物を、水素雰囲気下、室温で２時間撹拌した。反応混合物をセライトのパッドを通して濾過し、セライトをＭｅＯＨで完全に洗浄した。濾液を濃縮して１８ｍｇの褐

色の固形物を取得し、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【０７９９】

工程１４：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－５－（（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）ピロリジン－３－イル）プロパン－２－イル）カルバメート（５６－１６）：ＤＭＦ（１ｍＬ）中の化合物５６－１４（０．０１８ｇ、０．０４２ｍｍｏｌ、１当量）及び化合物５６－１５（０．０１４ｇ、０．０４５ｍｍｏｌ、１．０５当量）の氷冷溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０３３ｍＬ、０．０４２ｍｍｏｌ、１当量）及びＴＢＴＵ（０．０１５ｇ、０．０４７ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をクロロホルムに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。相を分離し、有機層を乾燥させ、濃縮した。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０～３．５％ＭｅＯＨ）で精製して、１２ｍｇのクリーム色の固形物を得た。

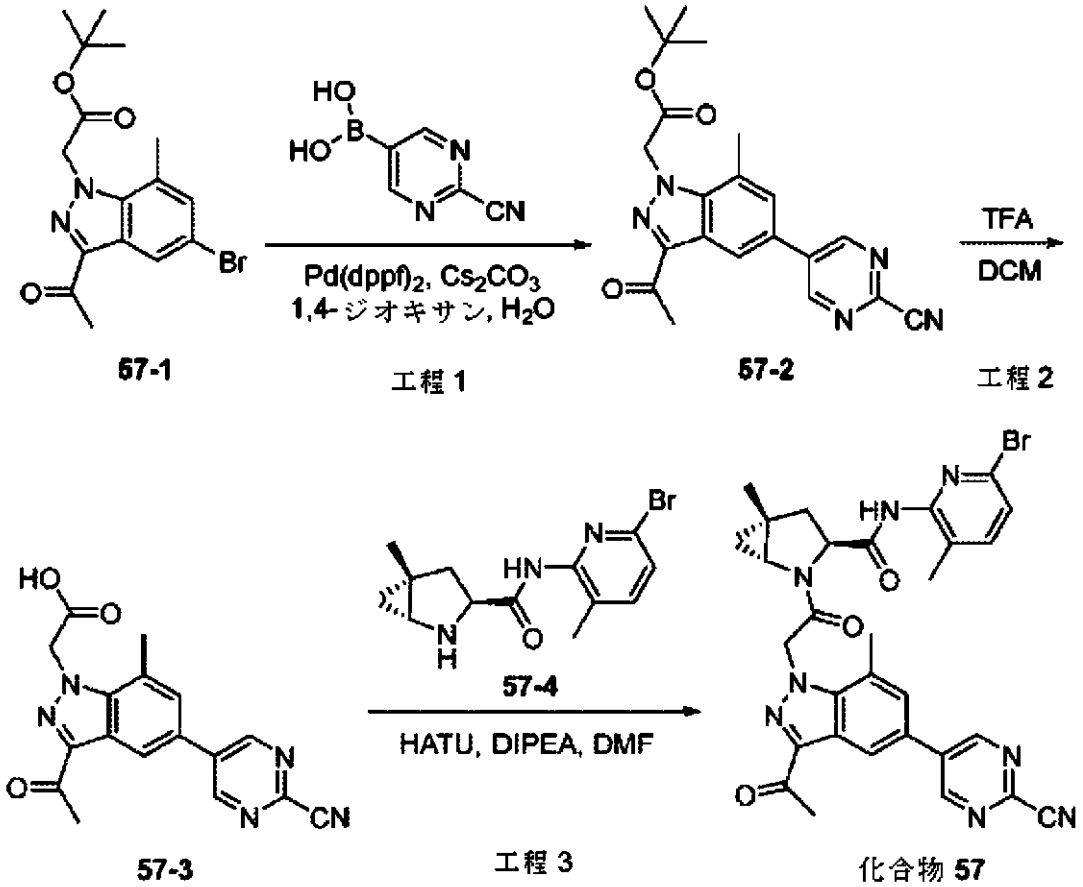
【０８００】

工程１５：（２Ｓ，４Ｓ）－１－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－４－（２－アミノプロパン－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）ピロリジン－２－カルボキサミド塩酸塩（化合物５６）：化合物５６－１６（０．０１２ｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、１当量）を含有する１，４－ジオキサン中の４Ｍ塩化水素の溶液を、室温で３０分間撹拌した。いくつかの固形物の沈殿が認められた。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をヘキサン－エーテル（１：１）混合物で洗浄し、乾燥させて、化合物５６を淡黄色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ１．５１（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｓ，３Ｈ），１．７７（ｓ，０Ｈ），１．９８－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．６２－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），３．５７－３．８０（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．７７（ｍ，１Ｈ），５．７７（ｄ，Ｊ＝１６Ｈｚ，１Ｈ），５．８４（ｄ，Ｊ＝１６Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），９．２７（ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ（３７６ＭＨｚ）：δ－６９．１．

【０８０１】

スキーム４２．化合物５７の合成

【化４４９】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－シアノピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（５７－２）：１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）中の化合物５７－１（０．０６ｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物２－シアノピリミジン－５－イルボロン酸（０．０２４ｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．１０６ｇ、０．３２６ｍｍｏｌ、２当量）及び［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）（０．１３３ｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物５７－２を得た。

【０８０２】

工程２：２－（３－アセチル－５－（２－シアノピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（５７－３）：ジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物５７－２（０．０６４ｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃でトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。この粗製物質を精製せずに次の合成工程に直接使用した。

【０８０３】

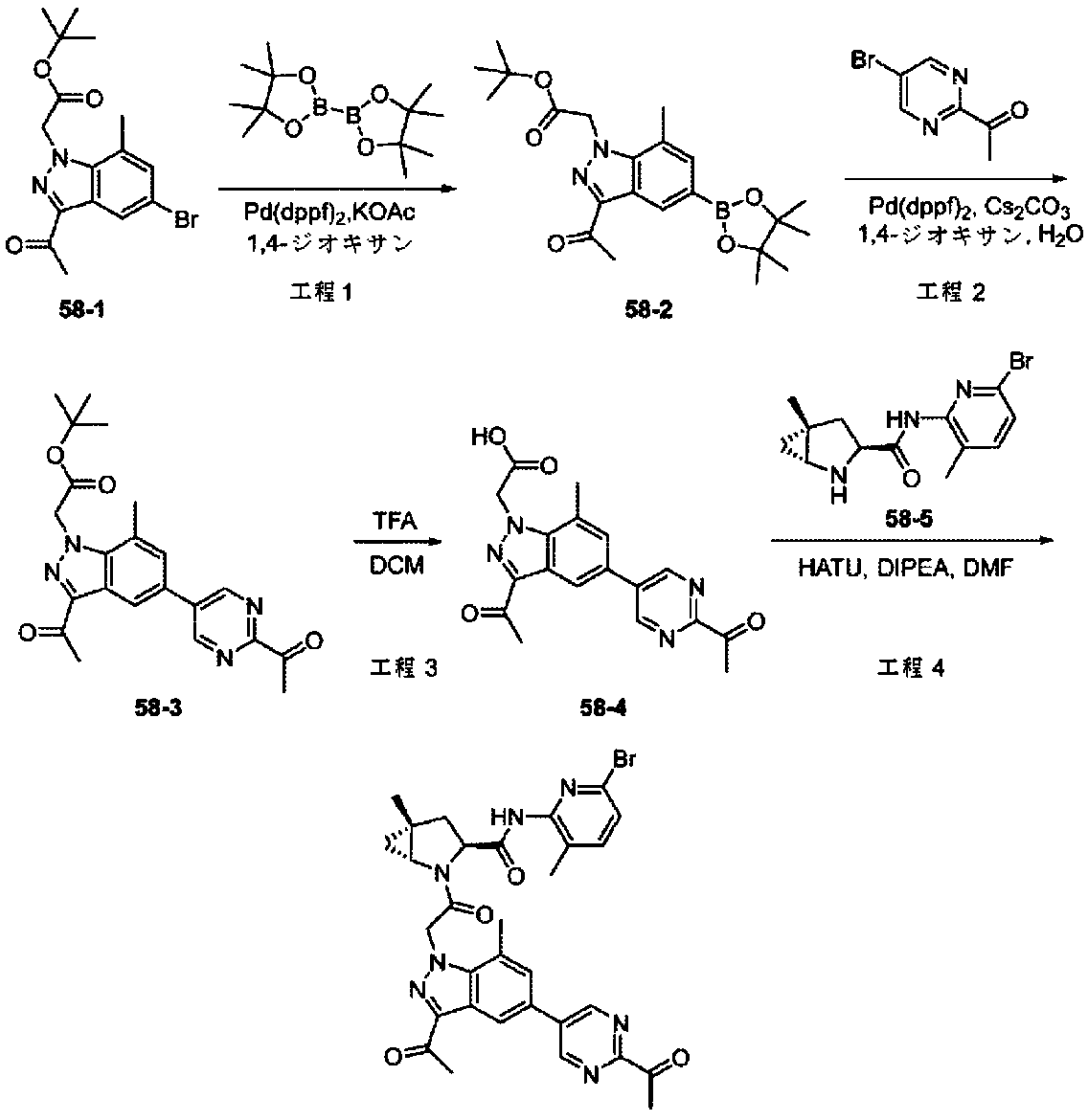
工程３：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－シアノピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物５７）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物５７－４（０．０５５ｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で化合物５７－３　２－（３－アセチル－５－（２－シアノピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（０．０５１ｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１３０ｇ、０．３４２ｍｍｏｌ、２．１当量）、

及びＤＩＰＥＡ（０．１０５ｇ、０．１１ｍＬ、０．８１５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物５７を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９２－０．９７（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），２．００－２．０８（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），３．５６－３．７０（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｓ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），９．４０（ｓ，２Ｈ），１０．３０（ｓ，１Ｈ）．

【０８０４】

スキーム４３．化合物５８の合成

【化４５０】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－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）－１Ｈ－インダゾール－１－

イル）アセテート（５８－２）：ジオキサン（１ｍＬ）中の化合物５８－１（０．０８５ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．０５９ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）、ＫＯＡｃ（０．０４５ｇ、０．４６３ｍｍｏｌ、２当量）及び［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）（０．００９ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で４時間撹拌し、精製せずに次の合成工程に使用した。

【０８０５】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－アセチルピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（５８－３）：１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）中の化合物５８－２（０．０９６ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）エタノン（０．０４６ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．１５１ｇ、０．４６２ｍｍｏｌ、２当量）、及び［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）（０．１８９ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物５８－３を得た。

【０８０６】

工程３：２－（３－アセチル－５－（２－アセチルピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（５８－４）：ジクロロメタン（１ｍＬ）中の化合物５８－３（０．０９４ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃でトリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。この粗製物質を次の合成工程に直接使用した。

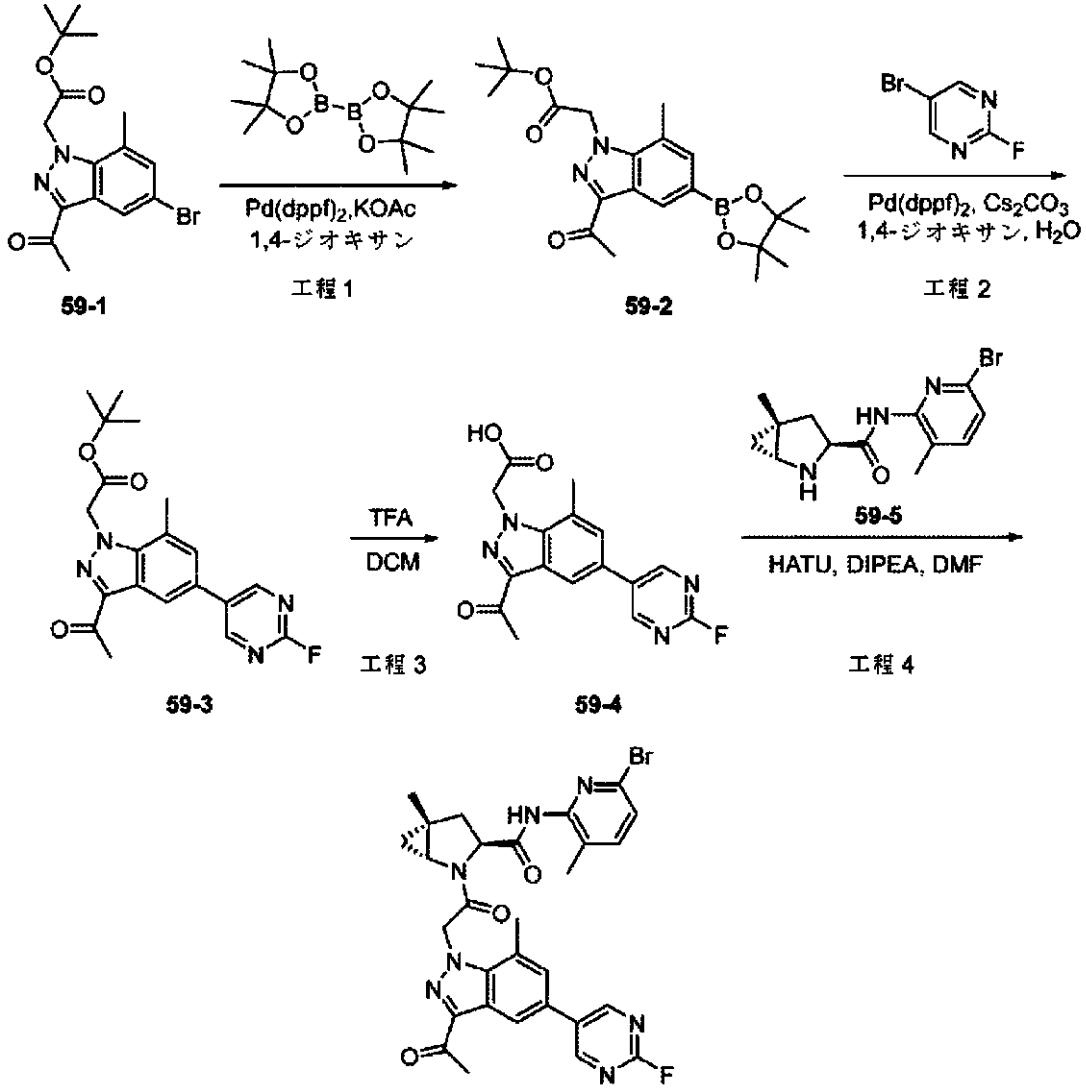
【０８０７】

工程４：（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－アセチルピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物５８）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物５８－４（０．０８１ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で化合物５８－５（０．０７２ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１８４ｇ、０．４８５ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．１４９ｇ、０．２０１ｍＬ、１．１５５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物５８を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９２－０．９９（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），１．９９－２．０９（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），３．５５－３．６７（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｓ，１Ｈ），８．４１－８．５７（ｍ，１Ｈ），９．３６（ｓ，２Ｈ），１０．３１（ｓ，１Ｈ）．

【０８０８】

スキーム４４．化合物５９の合成

【化４５１】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－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）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（５９－２）：１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の化合物５９－１（０．０８５ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．０５９ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）、ＫＯＡｃ（０．０４５ｇ、０．４６３ｍｍｏｌ、２当量）及び［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）（０．００９ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で４時間撹拌し、精製せずに次の合成工程に使用した。

【０８０９】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－フルオロピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（５９－３）：１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）中の化合物５９－２（０．０９６ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、５－ブロモ－２－フルオロピリミジン（０．０４１ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．１５１ｇ、０．４６２ｍｍｏｌ、２当量）、及び［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）（０．１８９ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物５９－３を得た。

【０８１０】

工程３：２－（３－アセチル－５－（２－フルオロピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（５９－４）：ジクロロメタン（１ｍＬ）中の化合物５９－３（０．０８９ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。この物質を、精製せずに次の合成工程に直接使用した。

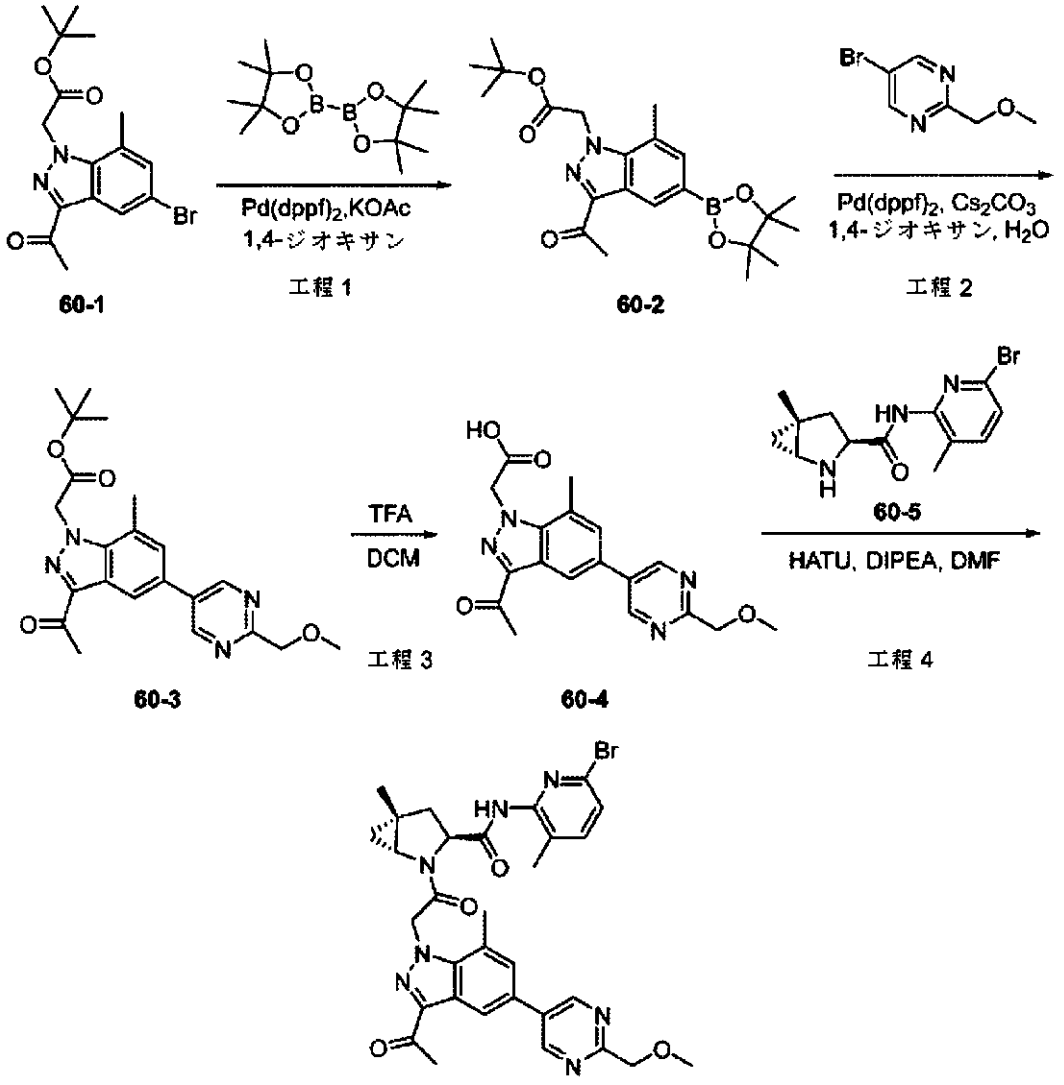
【０８１１】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－フルオロピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物５９）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物５９－４（０．０７６ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物５９－５（０．０７２ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１８４ｇ、０．４８５ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．１４９ｇ、０．２０１ｍＬ、１．１５５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物５９を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９２－０．９８（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），２．０１－２．０９（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４２－４．５０（ｍ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．６７（ｍ，２Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１３（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，２Ｈ），１０．３０（ｓ，１Ｈ）．

【０８１２】

スキーム４５．化合物６０の合成

【化４５２】



60-1　60-2　60-3　60-4　60-5

化合物 60

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－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）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（６０－２）：アルゴン雰囲気下の１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の化合物６０－１（０．０８５ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．０５９ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）、ＫＯＡｃ（０．０４５ｇ、０．３６３ｍｍｏｌ、２当量）、及び［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）、（０．０５ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で４時間撹拌し、精製せずに次の合成工程に直接使用した。

【０８１３】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－（メトキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（６０－３）：１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）中の化合物６０－２（０．０９６ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、５－ブロモ－２－（メトキシメチル）ピリミジン（０．０４７ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．１５１ｇ、０．４６２ｍｍｏｌ、２当量）及び［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）（０．１８９ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物６０－３を得た。

【０８１４】

工程３：２－（３－アセチル－５－（２－（メトキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（６０－４）：アルゴン雰囲気下、０℃のジクロロメタン（１ｍＬ）中の化合物６０－３（０．０９５ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。この粗製物質を精製せずに次の合成工程に直接使用した。

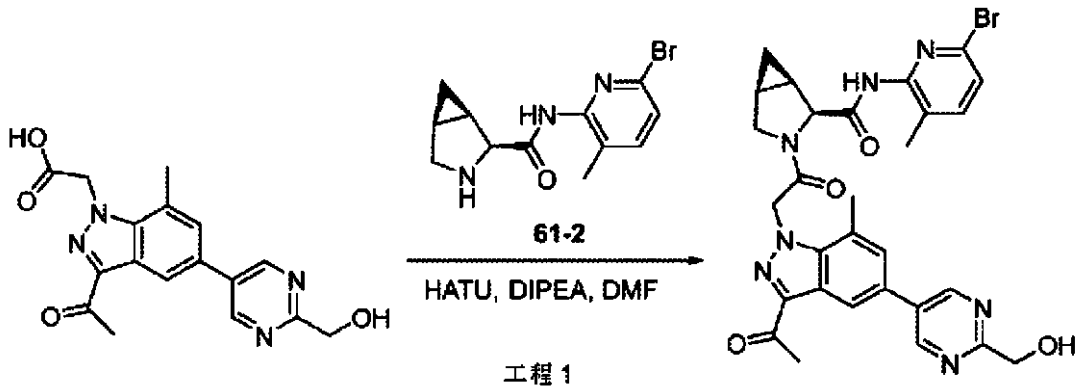
【０８１５】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（メトキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物６０）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物６０－４（０．０８２ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物６０－５（０．０７２ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１８４ｇ、０．４８５ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．１４９ｇ、０．２０１ｍＬ、１．１５５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物６０を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９６（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｍ，４Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．３，９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），５．６２－５．７５（ｍ，１Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．６８（ｍ，２Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），９．１４（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，２Ｈ），１０．３０（ｓ，１Ｈ）．

【０８１６】

スキーム４６．化合物６１の合成

【化４５３】



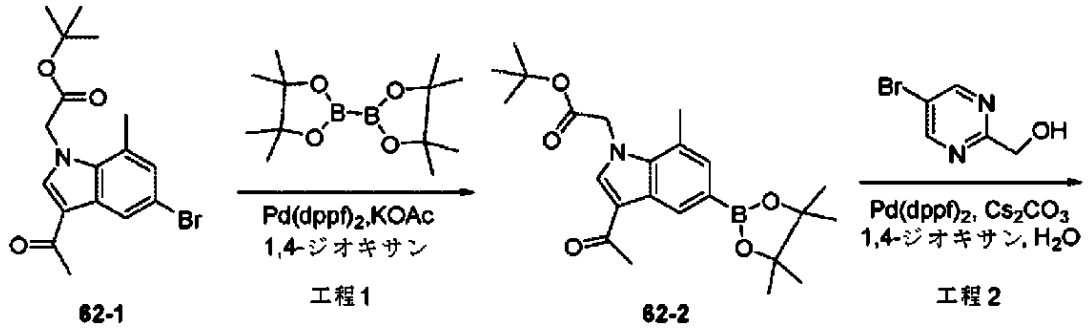
工程１：（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボキサミド（化合物６１）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物６１－１（０．０３ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当

量）の溶液に、化合物６１－２（０．０２６ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７ｇ、０．１８５ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０５７ｇ、０．４０４ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物６１を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．７４－０．８６（ｍ，２Ｈ），１．２３－１．２９（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄｄ，Ｊ＝５．４，９．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｄｄ，Ｊ＝５．９，１６．０Ｈｚ，３Ｈ），５．３３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５９－５．８４（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１０（ｓ，２Ｈ），１０．３６（ｓ，１Ｈ）．

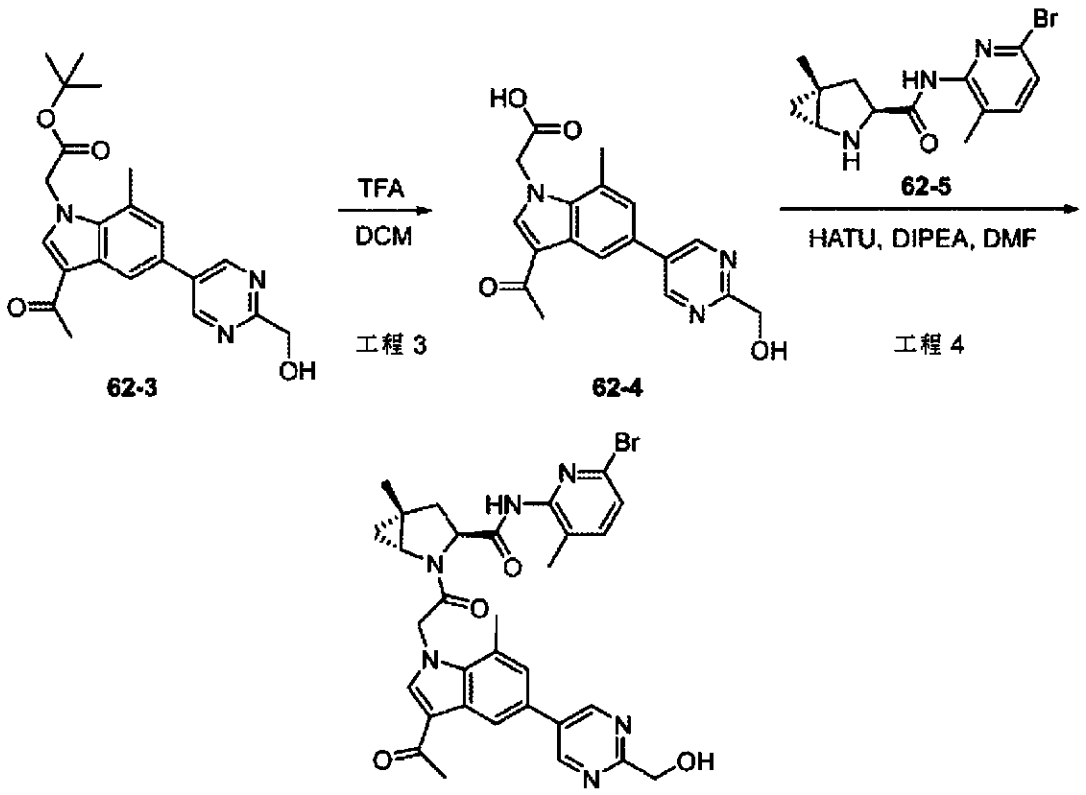
【０８１７】

スキーム４７．化合物６２の合成

【化４５４】



【化４５５】



化合物 62

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－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）－１Ｈ－インドール－１－イル）アセテート（６２－２）：アルゴン雰囲気下の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の化合物６２－１（０．３０８ｇ、０．８３３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．２１１ｇ、８３３ｍｍｏｌ、１当量）、ＫＯＡｃ（０．１６３ｇ、１．６６ｍｍｏｌ、２当量）及び［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）（０．０３４ｇ、０．０４２ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で４時間撹拌し、反応混合物をさらに精製することなく次の合成工程に直接使用した。

【０８１８】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）アセテート（６２－３）：１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の化合物６２－２（０．３４４ｇ、０．８３３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、（５－ブロモピリミジン－２－イル）メタノール（０．１５７ｇ、０．８３３ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．４５３ｇ、１．６６ｍｍｏｌ、３当量）及び［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）（０．０３４ｇ、０．０４２ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物６２－３を得た。

【０８１９】

工程３：２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）酢酸（６２－４）：アルゴン雰囲気下、０℃のジクロロメタン（１ｍＬ）中の化合物６２－３（０．０９１ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で

３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。この物質を、次の合成工程に直接使用した。

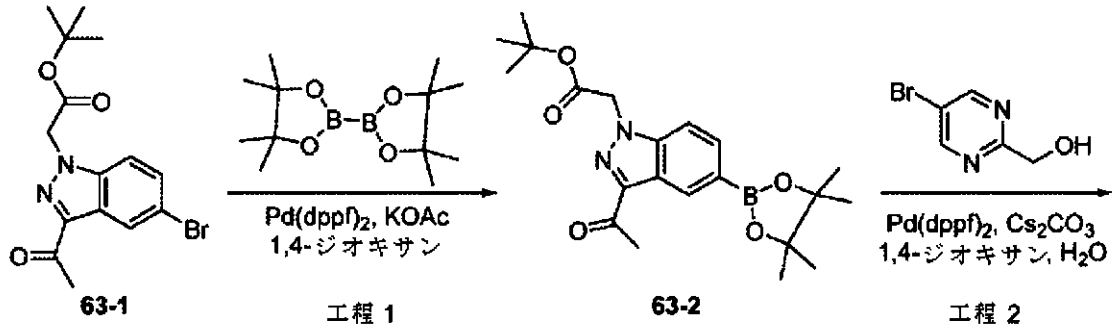
【０８２０】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物６２）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物６２－４（０．０５５ｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物６２－５（０．０６ｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１４１ｇ、０．３７１ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．１４４ｇ、０．８８４ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物６２を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８７－０．９４（ｍ，１Ｈ），０．９６－１．０５（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，４Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），３．４９－３．６２（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．４６（ｍ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３１（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），９．０５（ｓ，２Ｈ），１０．２９（ｓ，１Ｈ）．

【０８２１】

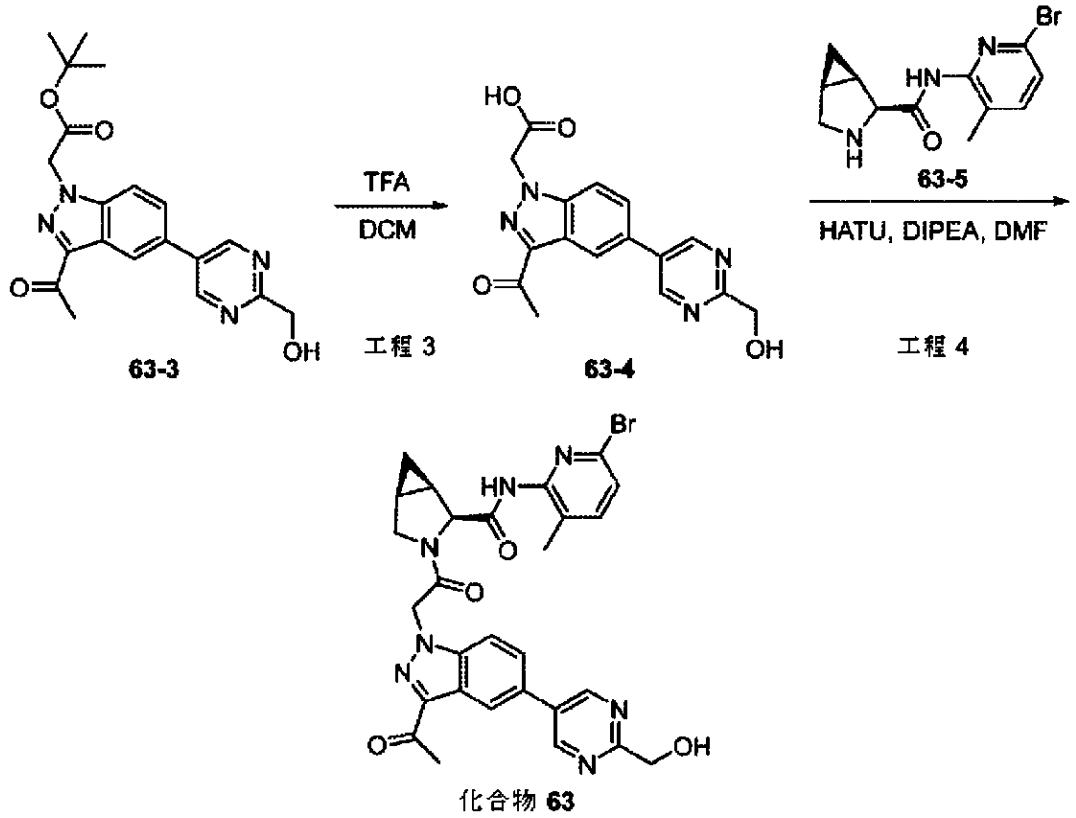
スキーム４８．化合物６３の合成

【化４５６】



63-1　工程１　63-2　工程２

【化４５７】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－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）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（６３－２）：アルゴン雰囲気下、１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の化合物６３－１（２ｇ、５．６６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（１．４４ｇ、５．６６ｍｍｏｌ、１当量）、酢酸カリウム（１．１１ｇ、１１．３ｍｍｏｌ、２当量）及び［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）（０．２３１ｇ、０．２８３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で４時間撹拌し、精製せずに次の合成工程に使用した。

【０８２２】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（６３－３）：１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の６３－２（２．２６６ｇ、５．６６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物（５－ブロモピリミジン－２－イル）メタノール（１．０７ｇ、５．６６ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（２当量）、及び［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）（０．２３１ｇ、０．２８３ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物６３－３を得た。

【０８２３】

工程３：２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（６３－４）：アルゴン雰囲気下、０℃のジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物６３－３（０．０５ｇ、０．１３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。この物質を、精製せずに次の合成工程に直接使用した。

【０８２４】

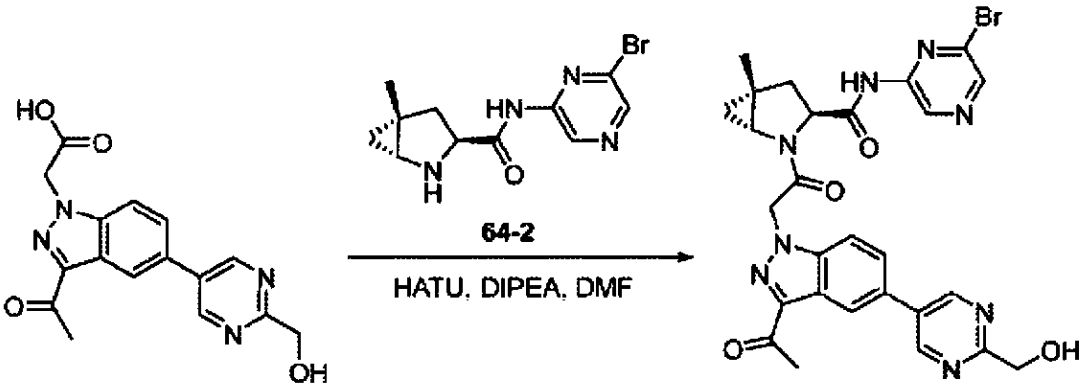
工程４：（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシ

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－３－メチルピリジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボキサミド（化合物６３）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物６３－４（０．０２３ｇ、０．０７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物６３－５（０．０２１ｇ、０．０７ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０５６ｇ、０．１４７ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０４５ｇ、０．３５０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物６３を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．７５－０．８９（ｍ，２Ｈ），２．００－２．０８（ｍ，４Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｄｄ，Ｊ＝５．３，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５４－５．６９（ｍ，２Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．９３（ｍ，２Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），９．１３（ｓ，２Ｈ），１０．２８（ｓ，１Ｈ）．

【０８２５】

スキーム４９．化合物６４の合成

【化４５８】



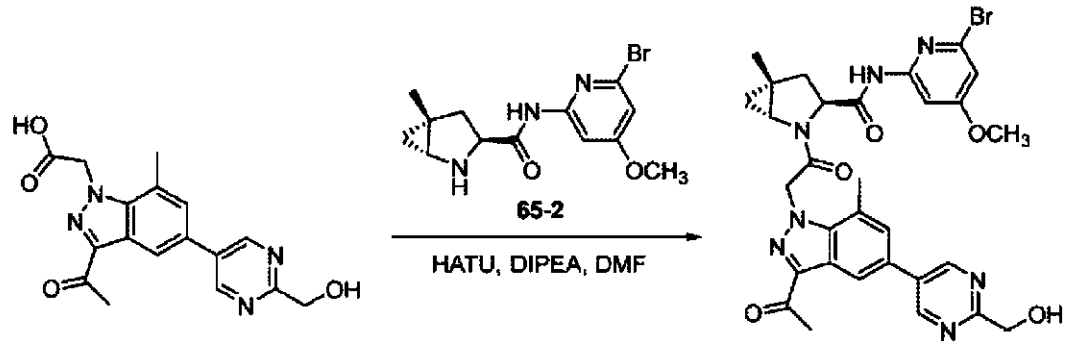
（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモピラジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物６４）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物６４－１（０．０３１ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物６４－２（０．０２９ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７７ｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０６２ｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物６４を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９５－１．０５（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｄｄ，Ｊ＝５．９，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），３．６６（ｄｄ，Ｊ＝２．７，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４３－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９７（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ

，Ｊ＝１．８Ｈｚ，２Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），９．１３（ｓ，２Ｈ），９．２７（ｓ，１Ｈ），１１．１３（ｓ，１Ｈ）．

【０８２６】

スキーム５０．化合物６５の合成

【化４５９】



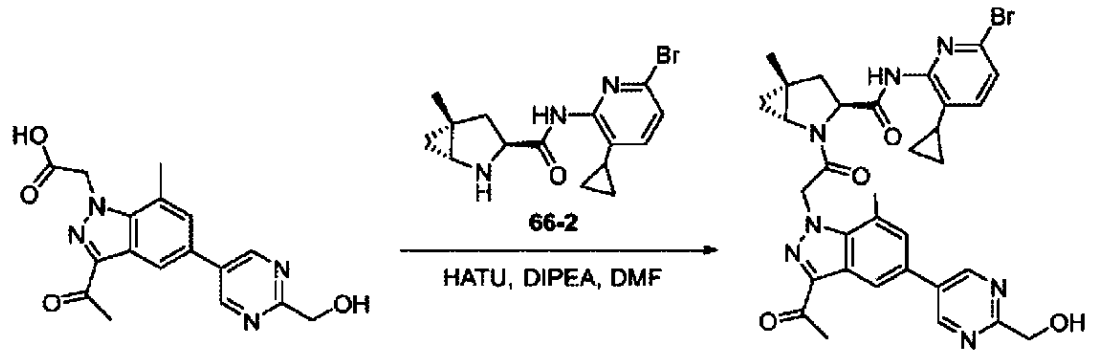
65-1　　化合物 65

工程１：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－４－メトキシピリジン－２－イル）－５－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（化合物６５）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物６５－１（０．０２４ｇ、０．０７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物６５－２（０．０２３ｇ、０．０７ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０５６ｇ、０．１４７ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０４５ｇ、０．３５０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物６５を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８７－０．９４（ｍ，１Ｈ），０．９７－１．０５（ｍ，１Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｄｄ，Ｊ＝５．９，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．９，９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０７（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．７４（ｍ，２Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１１（ｓ，２Ｈ），１０．７３（ｓ，１Ｈ）．

【０８２７】

スキーム５１．化合物６６の合成

【化４６０】

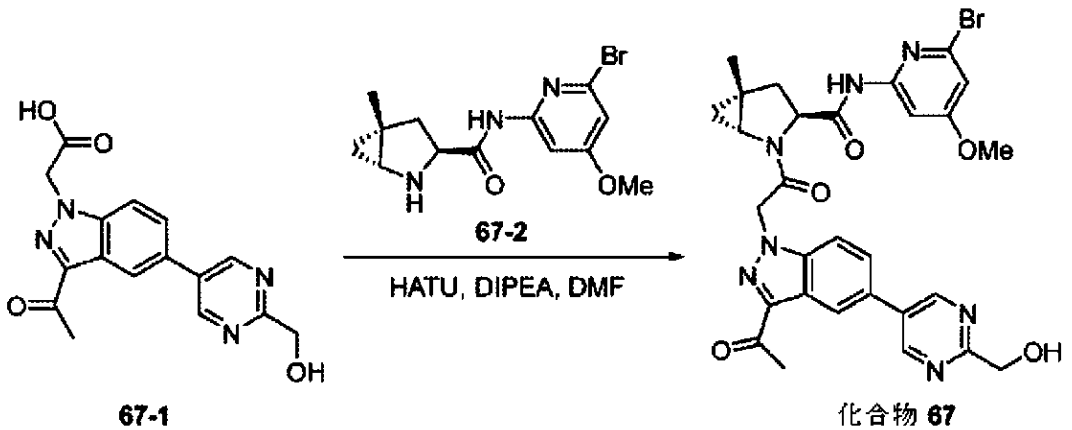


工程１：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－シクロプロピルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物６６）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物６６－１（０．０３３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物６６－２（０．０３２ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７７ｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０６２ｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物６６を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．７７－０．８６（ｍ，２Ｈ），０．９２－０．９９（ｍ，３Ｈ），１．０３－１．０８（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），２．０１－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．５３－３．６８（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｄｄ，Ｊ＝４．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｓ，２Ｈ），５．３４（ｓ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，２Ｈ），１０．０５（ｓ，１Ｈ）．

【０８２８】

スキーム５２．化合物６７の合成

【化４６１】

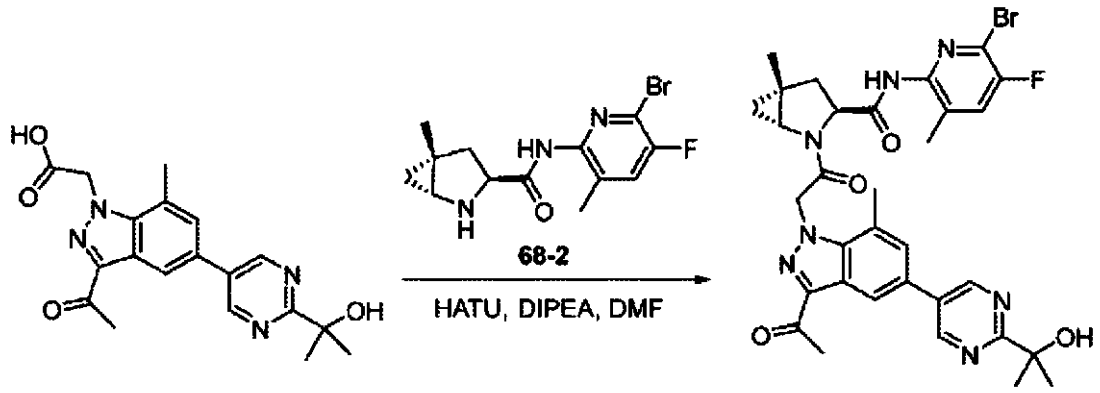


（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－４－メトキシピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物６７）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物６７－１（０．０４６ｇ、０．１４１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物６７－２（０．０４６ｇ、０．１４１ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１１３ｇ、０．２９６ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０９１ｇ、０．１２３ｍＬ、０．７０５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物６７を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９６－１．０１（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．９９（ｄｄ，Ｊ＝５．８，１３．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４５－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｔ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．７，９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｓ，２Ｈ），，５．５８（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９６（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，２Ｈ），１０．７０（ｓ，１Ｈ）．

【０８２９】

スキーム５３．化合物６８の合成

【化４６２】



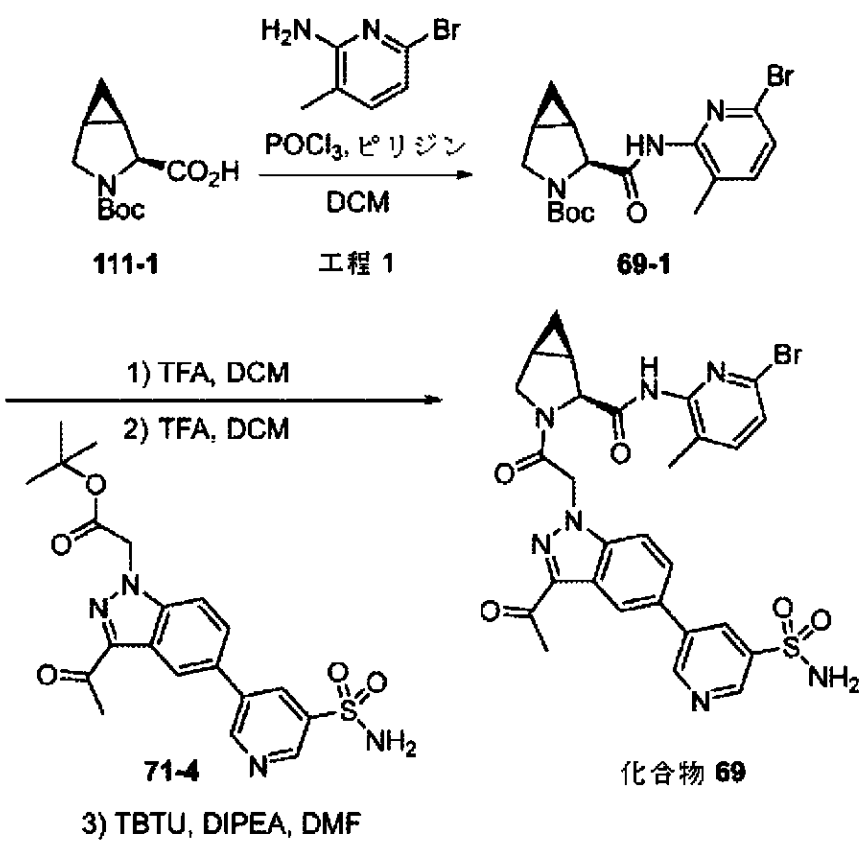
（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物６８）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物６８－１（０．０５ｇ、０．１３６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物６８－２（０．０４５ｇ、０．１４１ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１０９ｇ、０．２８６ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０８８ｇ、０．６８０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物６８を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９１－０．９８（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｓ，６Ｈ），２．０１－２．１２（ｍ，４Ｈ），２．５４－２

．６１（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），４．４０（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１０（ｓ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０４（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１０－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１２（ｓ，２Ｈ），１０．３１（ｓ，１Ｈ）．

【０８３０】

スキーム５４．化合物６９の合成

【化４６３】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－２－（（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキシレート（６９－１）：ＤＣＭ１００ｍｌ中の化合物１１１－１（５．０ｇ）及び６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミン（４．１２ｇ）の氷冷溶液に、ピリジン（８．９ｍＬ）を加え、続いて$POCl_3$（１当量）を５℃でゆっくりと滴下した。反応混合物を５℃で４時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液を添加し、室温で１時間撹拌した。有機層を分離し、水層をＤＣＭ（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮し、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で精製して、化合物６９－１を得た。

【０８３１】

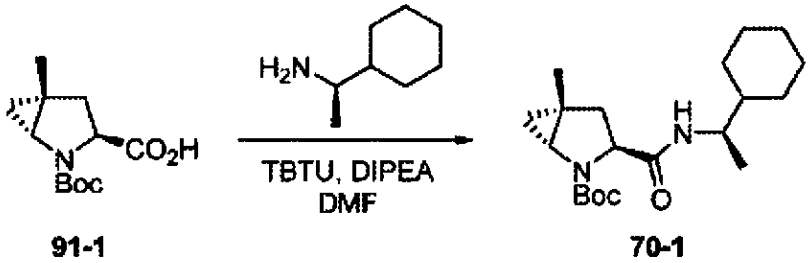
工程２．（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－アセチル－５－（５－スルファモイルピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボキサミド（化合物６８）：化合物７１－４（０．０５ｇ、０．１１６ｍｍｏｌ、１当量）をＴＦＡ（２ｍＬ）及びジクロロメタン（１ｍＬ）と共に３時間撹拌した。別のバイアルで、化合物６９－１（０．０４６ｇ、０．１１６ｍｍｏｌ、１当量）を、１ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共に３０分間撹拌した。両方のバイアルの内容物を合わせ、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解し、氷浴で冷却

した。この冷溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０７５ｇ、０．１０１ｍＬ、０．５８１ｍｍｏｌ、５当量）及びＴＢＴＵ（０．０４１ｇ、０．１２８ｍｍｏｌ、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。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、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０～２．５％ＭｅＯＨ）によって精製して、化合物６９を白色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｍｅｔｈａｎｏｌ－d_4）δ０．８４－０．９９（ｍ，２Ｈ），１．９７（ｓ，１Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），２．１８（ｓ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄｄ，Ｊ＝５．３，９．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｓ，２Ｈ），８．５１－８．６０（ｍ，２Ｈ），９．００（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），９．０５（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ）．

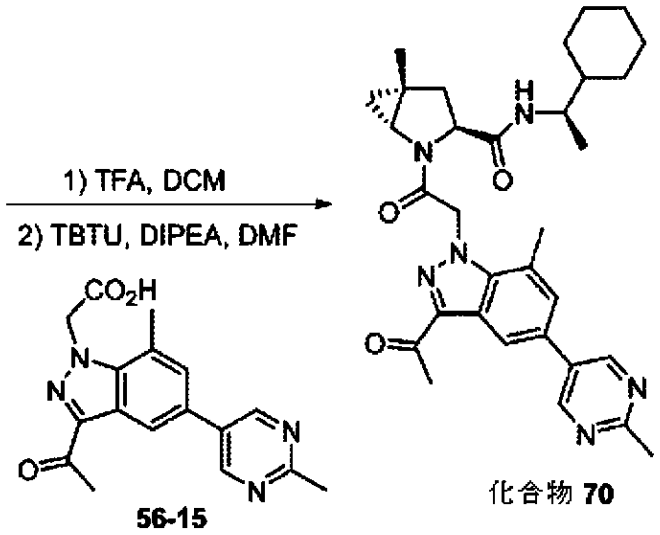
【０８３２】

スキーム５５．化合物７０の合成

【化４６４】



91-1　　70-1



56-15　　化合物 70

工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（（Ｒ）－１－シクロヘキシルエチル）カルバモイル）－５－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（７０－１）：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物９１－１（０．１０４ｇ、０．４３２ｍｍｏｌ、１当量）及び（１Ｒ）－１－シクロヘキシルエタンアミン（０．０５５ｇ、０．４３２ｍｍｏｌ、１当量）の氷冷溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．３６１ｍＬ、０．４３２ｍｍｏｌ、１当量）及びＴＢＴＵ（０．１５３ｇ、０．４７６ｍｍｏｌ、１．１当量）を連続的に加えた。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解した。ジクロロメタン溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び冷１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で連続的に洗浄した。有機層を分離し、

乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、化合物７０－１を無色の樹脂として取得し、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

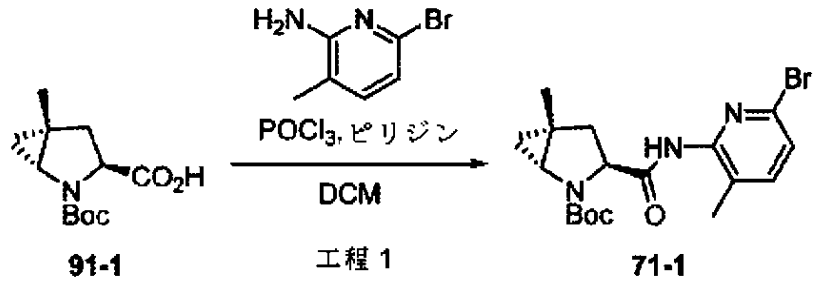
【０８３３】

工程２．（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－Ｎ－（（Ｒ）－１－シクロヘキシルエチル）－５－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（化合物７０）：化合物７０－１（０．１３ｇ、０．３７１ｍｍｏｌ、１当量）を、ＴＦＡ（１ｍＬ）及びCH_2Cl_2（１ｍＬ）と共に室温で３０分間撹拌し、次いで揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解し、化合物５６－１５（０．１２ｇ）及びＤＩＰＥＡ（０．２４ｇ、０．３２３ｍＬ、１．８５４ｍｍｏｌ、５当量）を０℃でこの溶液に加え、続いてＴＢＴＵ（０．１３１ｇ、０．４０８ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。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）、濃縮し、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％ＭｅＯＨ）で精製して、化合物７０を白色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ０．８３－０．８９（ｍ，３Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０６－１．２６（ｍ，４Ｈ），１．４４（ｓ，３Ｈ），１．５８－１．６５（ｍ，６Ｈ），２．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６８－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝２．３，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７０－３．８４（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｓ，２Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．８８（ｓ，２Ｈ）．

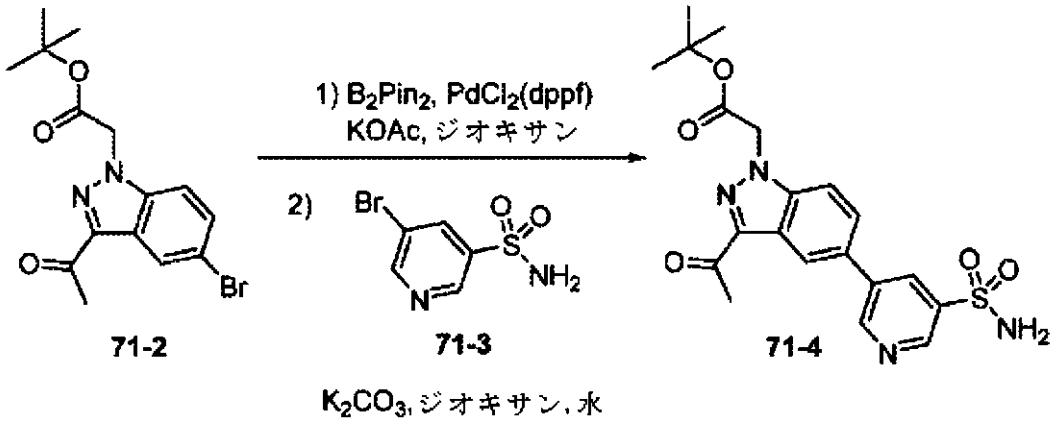
【０８３４】

スキーム５６．化合物７１の合成

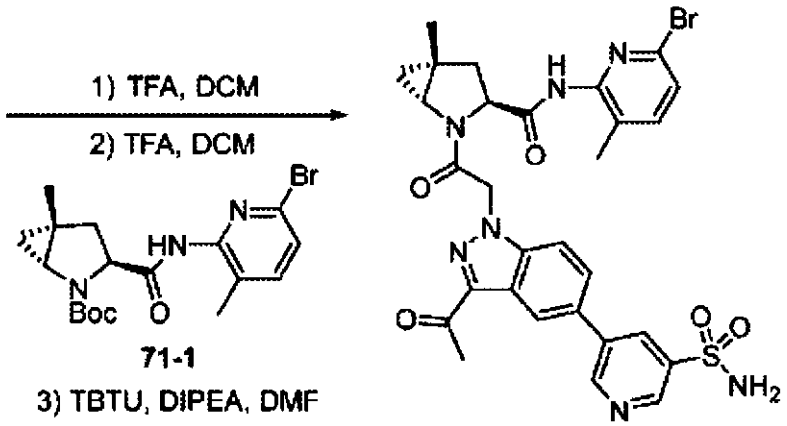
【化４６５】



【化４６６】



工程２



工程３

工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－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（７１－１）：ＤＣＭ（５ｍｌ）中の化合物９１－１（０．１５ｇ）及び６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミン（０．１２ｇ）の氷冷溶液に、ピリジン（０．２５ｍＬ）を加えた後、ＰＯＣｌ$_3$（５８μＬ）を５℃でゆっくりと滴下した。反応混合物を５℃で３時間撹拌し、次いで飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を加え、室温で１時間撹拌した。有機層を分離し、水層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濾過し、濃縮した。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で精製して、化合物７１－１を得た。

【０８３５】

工程２．ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（５－スルファモイルピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（７１－４）：ジオキサン（１０ｍＬ）中の化合物７１－２（０．４１ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．４０２ｇ、１．５８ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（０．２０７ｇ、２．１１ｍｍｏｌ）及びＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（０．０４３ｇ）の不均一溶液をアルゴンで脱気し、アルゴン下、９０℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、化合物７１－３（５－ブロモピリジン－３－スルホンアミド、０．２５ｇ、１．０６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（０．４３７ｇ、３．１６２ｍｍｏｌ）を加えた。２．５ｍＬの水を加え、反応混合物をアルゴンで脱気し、１００℃で３時間加熱した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去し、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）で精製して、０．３６ｇのクリーム色の固形物を得た。

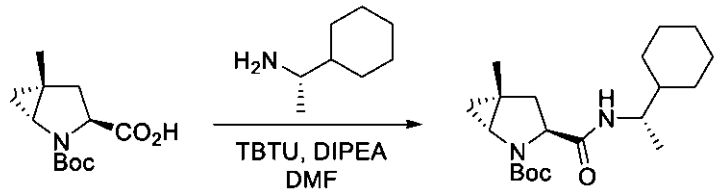
【０８３６】

工程３．（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（５－スルファモイルピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物７１）：化合物７１－４（０．０５ｇ、０．１１６ｍｍｏｌ、１当量）を、ＴＦＡ（２ｍＬ）及びジクロロメタン（１ｍＬ）と共に３時間撹拌した。別のバイアルで、化合物７１－１（０．０４８ｇ、０．１１６ｍｍｏｌ、１当量）を、１ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共に３０分間撹拌した。両方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（２ｍＬ）に溶解し、氷浴で冷却した。この冷溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．０７５ｇ、０．１０１ｍＬ、０．５８１ｍｍｏｌ、５当量）及びＴＢＴＵ（０．０４１ｇ、０．１２８ｍｍｏｌ、１．１当量）を連続的に加えた。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。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、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０～２．５％ＭｅＯＨ）によって精製して、化合物７１を白色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ０．９７（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），２．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．５８－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），３．３２（ｄｄ，Ｊ＝２．３，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｄｄ，Ｊ＝３．７，８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｓ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．８６（ｓ，１Ｈ），８．９３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），９．０２（ｓ，１Ｈ）．

【０８３７】

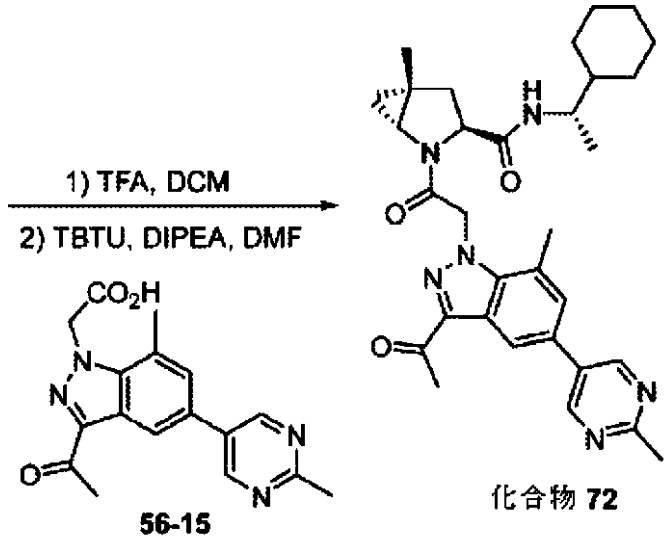
スキーム５７．化合物７２の合成

【化４６７】



91-1　　72-1

【化４６８】



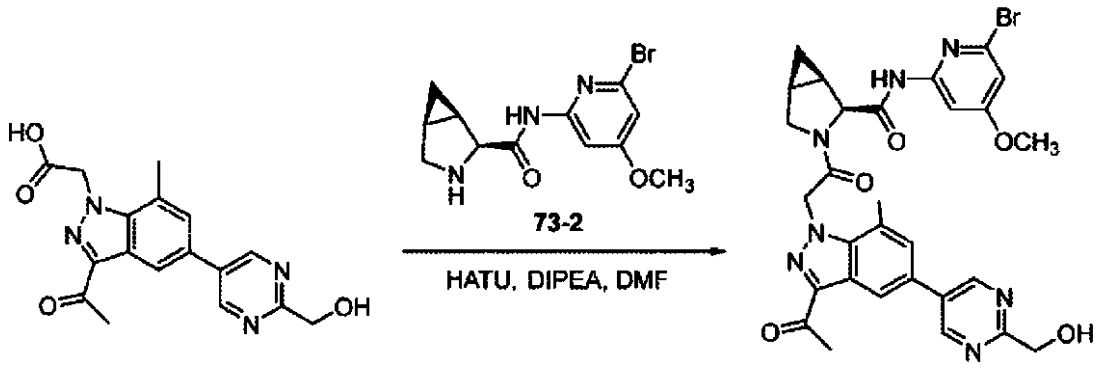
56-15　　化合物 72

工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（（Ｓ）－１－シクロヘキシルエチル）カルバモイル）－５－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（７２－１）：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物９１－１（０．１ｇ、０．４１４ｍｍｏｌ、１当量）及び（１Ｓ）－１－シクロヘキシルエタンアミン（０．０５３ｇ、０．４１４ｍｍｏｌ、１当量）の氷冷溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．３６１ｍＬ、０．４３２ｍｍｏｌ、１当量）及びＴＢＴＵ（０．１５３ｇ、０．４７６ｍｍｏｌ、１．１当量）を連続的に加えた。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解した。ジクロロメタン溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び冷１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で連続的に洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、化合物７２－１を無色の樹脂として取得し、これをさらに精製することなく使用した。

【０８３８】

工程２．（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－シクロヘキシルエチル）－５－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（化合物７２）：化合物７２－１（０．１３ｇ）を、ＴＦＡ（１ｍＬ）及びＤＣＭ（１ｍＬ）と共に室温で３０分間撹拌し、次いで揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解し、化合物５６－１５（０．１２ｇ）及びＤＩＰＥＡ（０．２４ｇ、０．３２３ｍＬ、１．８５４ｍｍｏｌ、５当量）を０℃でこの溶液に加え、続いてＴＢＴＵ（０．１３１ｇ、０．４０８ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解し、次いで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）、濃縮し、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）で精製して、化合物７２を白色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ０．７６－０．９４（ｍ，３Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０３－１．２６（ｍ，４Ｈ），１．４３（ｓ，３Ｈ），１．５５－１．６７（ｍ，６Ｈ），２．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．７０（ｓ，６Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），３．０９（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．８１（ｍ，１Ｈ），４．５６（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，２Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，２Ｈ）．

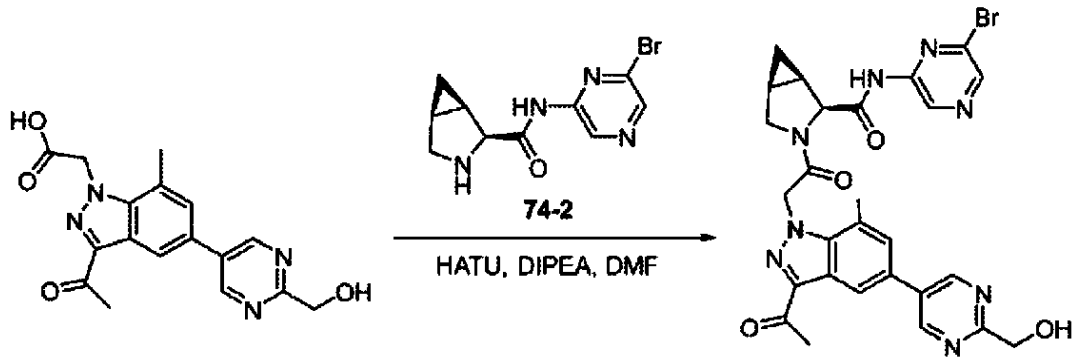
【０８３９】
スキーム５８．化合物７３の合成
【化４６９】



（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－４－メトキシピリジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボキサミド（化合物７３）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ、０．１４１Ｍ、２２容量）中の化合物７３－１（０．０３３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物７３－２（０．０３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７７ｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０６２ｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物７３を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ０．７０－０．７９（ｍ，１Ｈ），１．２４－１．３０（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．９７－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．８６－３．９２（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｄｄ，Ｊ＝５．１，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，３Ｈ），５．３３（ｓ，１Ｈ），５．６１－５．９１（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），９．１１（ｓ，２Ｈ），１０．８４（ｓ，１Ｈ）．

【０８４０】
スキーム５９．化合物７４の合成

【化４７０】

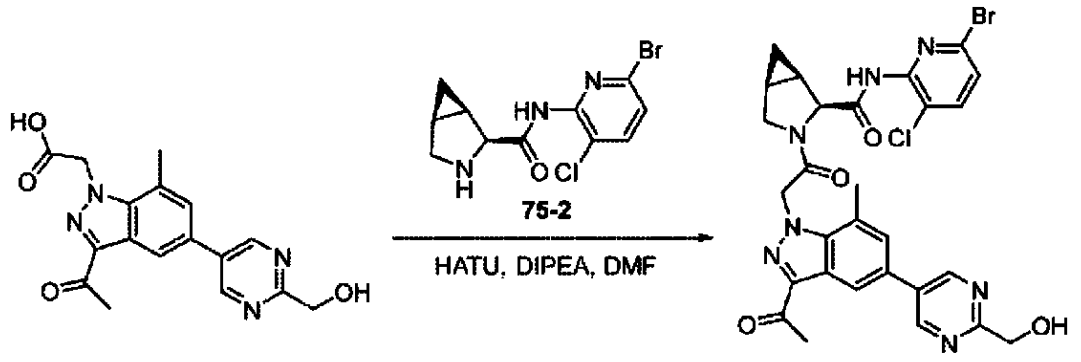


（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモピラジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボキサミド（化合物７４）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物７３－１（０．０２６ｇ、０．０７８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物７４－２（０．０２２ｇ、０．０７８ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０６２ｇ、０．１６４ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０５ｇ、０．３９０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物７４を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．７２－０．８５（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．３１（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｓ，１Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１０．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６４－４．７３（ｍ，３Ｈ），５．３３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，２Ｈ），９．２４（ｓ，１Ｈ），１１．２７（ｓ，１Ｈ）．

【０８４１】

スキーム６０．化合物７５の合成

【化４７１】



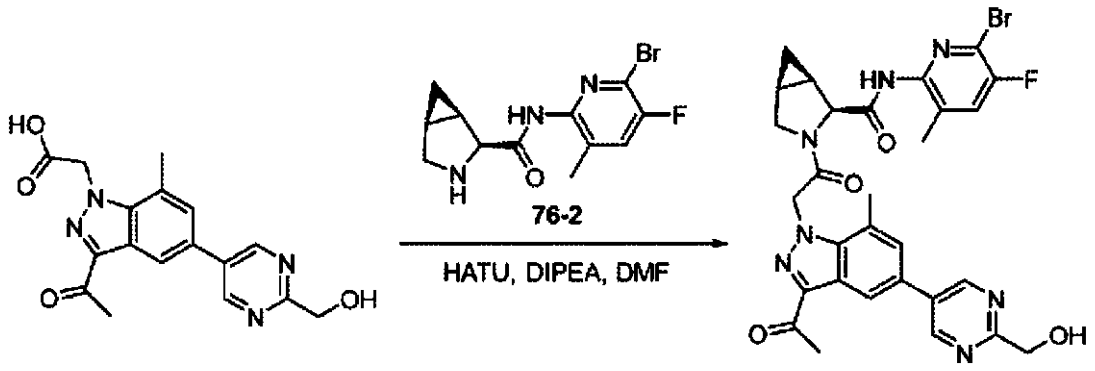
工程１：（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチ

ル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボキサミド（化合物７５）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物７５－１（０．０３ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物７５－２（０．０２８ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７ｇ、０．１８５ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０５７ｇ、０．４４１ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、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。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物７５を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．７４－０．８８（ｍ，２Ｈ），１．２３－１．３０（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），３．７９－３．９４（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｑ，Ｊ＝４．８，６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），５．３３（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６３－５．８２（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，２Ｈ），１０．４１（ｓ，１Ｈ）．

【０８４２】

スキーム６１．化合物７６の合成

【化４７２】



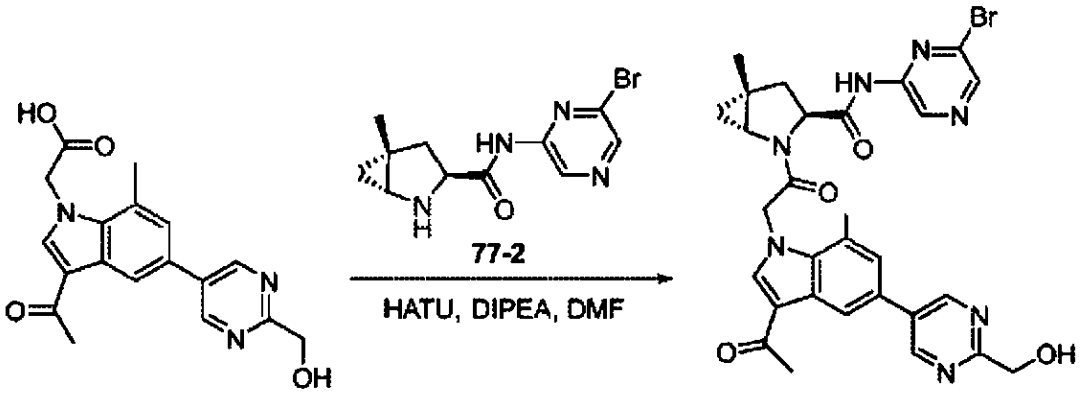
（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボキサミド（化合物７６）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物７６－１（０．０３３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物７６－２（０．０３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７７ｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０６２ｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、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。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物７６を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．７２－０．８９（ｍ，２Ｈ），１．９９－２．１１（ｍ，４Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５７－５．８６（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４

Ｈｚ，１Ｈ），８．２７－８．３８（ｍ，１Ｈ），９．１０（ｓ，２Ｈ），１０．３７（ｓ，１Ｈ）．

【０８４３】

スキーム６２．化合物７７の合成

【化４７３】

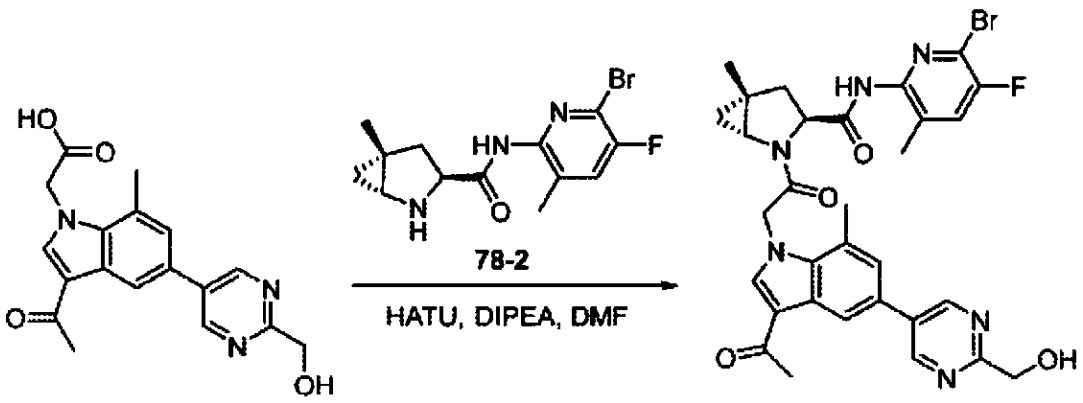


（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモピラジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物７７）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物７７－１（０．０３ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物７７－２（０．０２６ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７１ｇ、０．１８６ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０５７ｇ、０．４４２ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物７７を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８５－０．９４（ｍ，１Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），３．５０－３．６４（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｄｄ，Ｊ＝６．１，９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３１（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，２Ｈ），９．２７（ｓ，１Ｈ），１１．１７（ｓ，１Ｈ）．

【０８４４】

スキーム６３．化合物７８の合成

【化４７４】

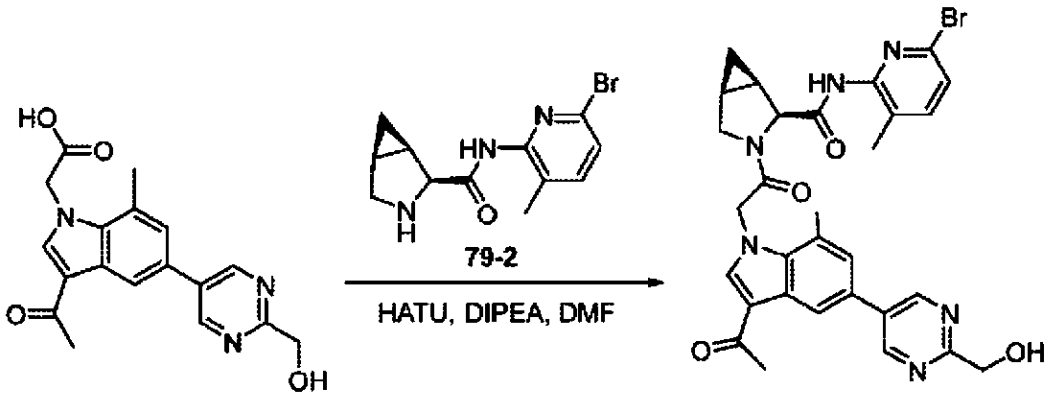


（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物７８）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物７８－１（０．０３３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物７８－２（０．０３２ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７７ｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０６２ｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物７８を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ ０．８９－０．９２（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），２．０１－２．１１（ｍ，４Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．５４－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），３．５５（ｄｄ，Ｊ＝２．３，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｓ，２Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），９．０５（ｓ，２Ｈ），１０．３０（ｓ，１Ｈ）．

【０８４５】

スキーム６４．化合物７９の合成

【化４７５】

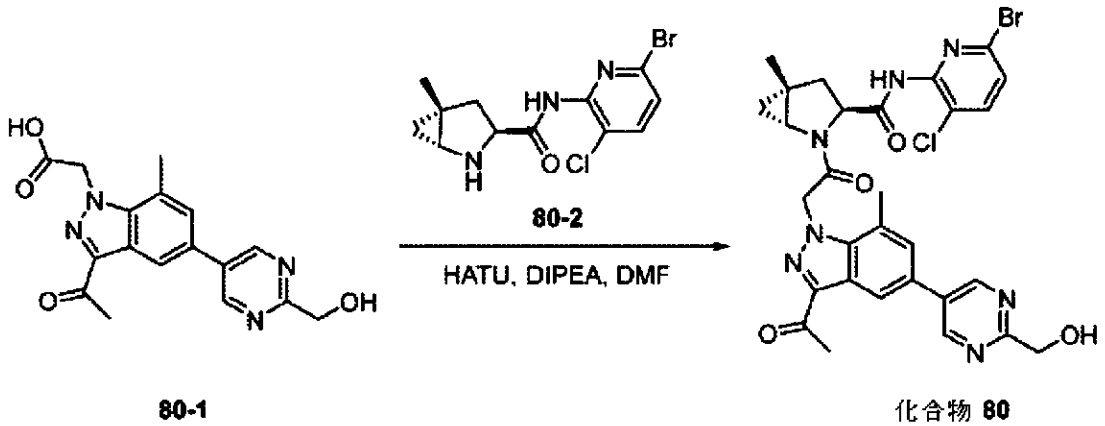


（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボキサミド（化合物７９）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物７９－１（０．０３４ｇ、０．１０１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物７９－２（０．０３ｇ、０．１０１ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０８１ｇ、０．２１２ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０６５ｇ、０．５０５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物７９を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．７５－０．８５（ｍ，２Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－２．０７（ｍ，４Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｄ，Ｊ＝５．１，９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，４Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），９．０４（ｓ，２Ｈ），１０．３６（ｓ，１Ｈ）．

【０８４６】

スキーム６５．化合物８０の合成

【化４７６】

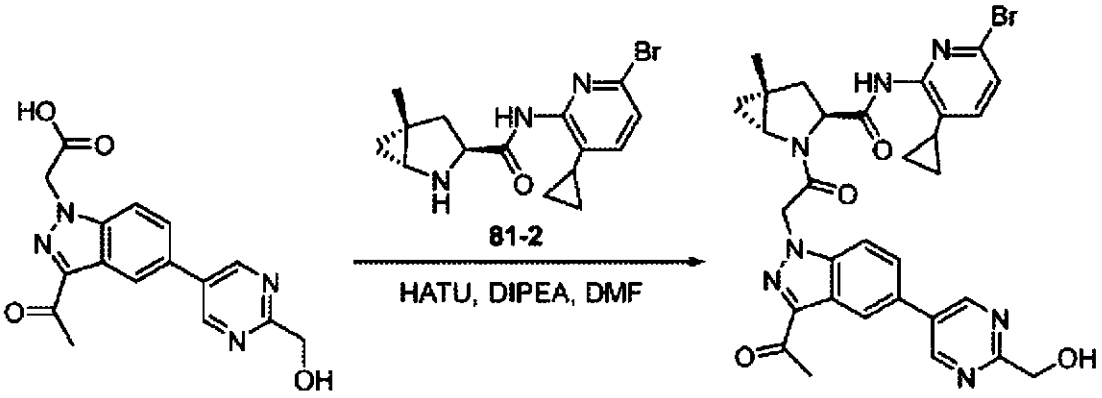


（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物８０）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物８０－１（０．０３ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物８０－２（０．０２９ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７ｇ、０．１８５ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０５７ｇ、０．４４１ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、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。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物８０を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９３－０．９９（ｍ，１Ｈ），１．０５（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．３２－１．３６（ｍ，３Ｈ），２．１２－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．５４－３．６８（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３４（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１２（ｓ，２Ｈ），１０．４１（ｓ，１Ｈ）．

【０８４７】

スキーム６６．化合物８１の合成

【化４７７】



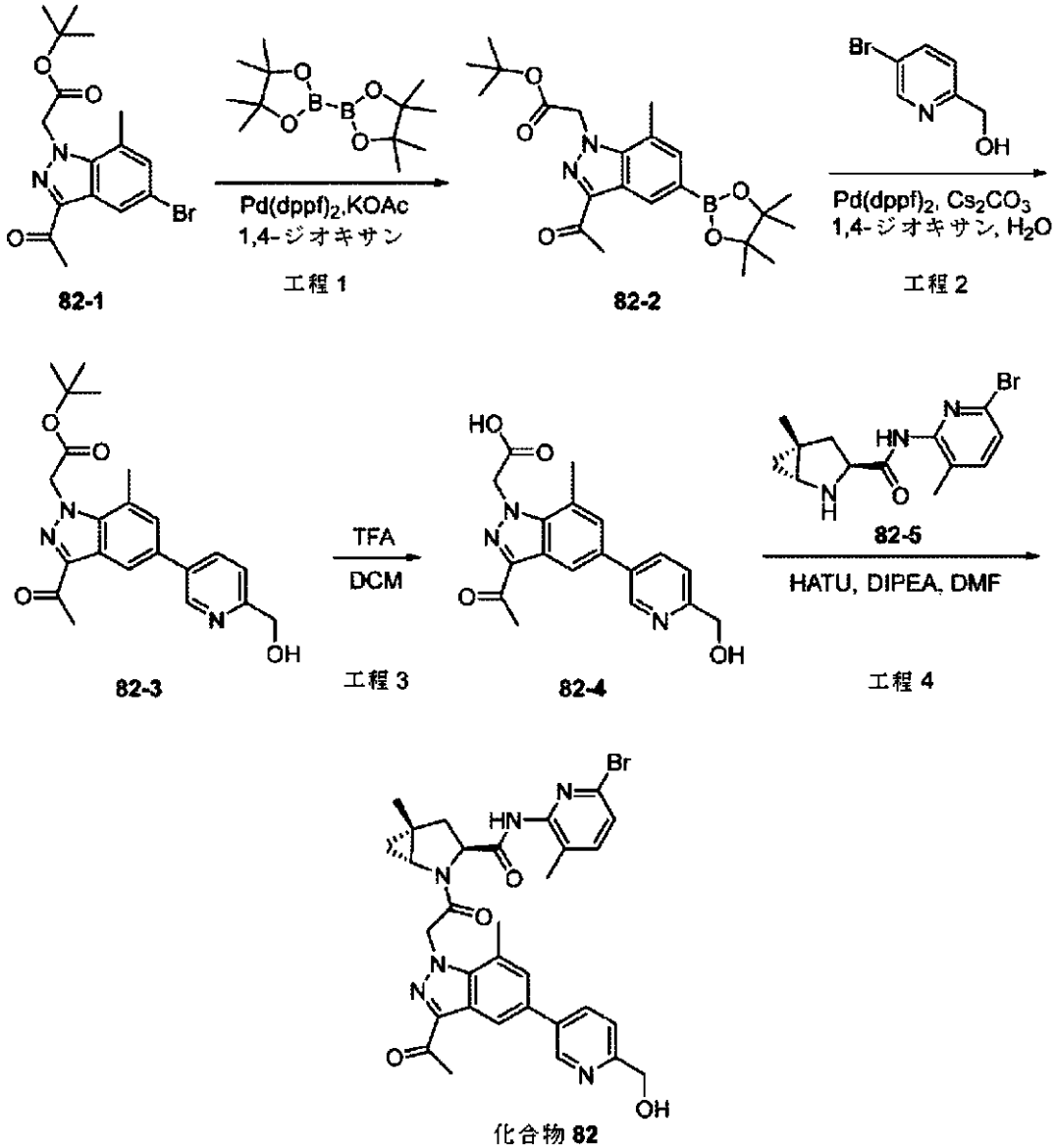
（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－シクロプロピルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物８１）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物８１－１（０．０３ｇ、０．０９２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物８１－２（０．０３１ｇ、０．０９２ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７３ｇ、０．１９３ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０５９ｇ、０．４６０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物８１を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．７８－０．８９（ｍ，２Ｈ），０．９５－１．００（ｍ，１Ｈ），１．０１－１．０７（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｔｄ，Ｊ＝４．２，８．３Ｈ

ｚ，１Ｈ），２．１９（ｄｄ，Ｊ＝４．２，１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），３．５２－３．６９（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｄｄ，Ｊ＝４．２，９．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３５（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９４（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－７．９７（ｍ，３Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），９．１５（ｓ，２Ｈ），１０．０２（ｓ，１Ｈ）．

【０８４８】

スキーム６７．化合物８２の合成

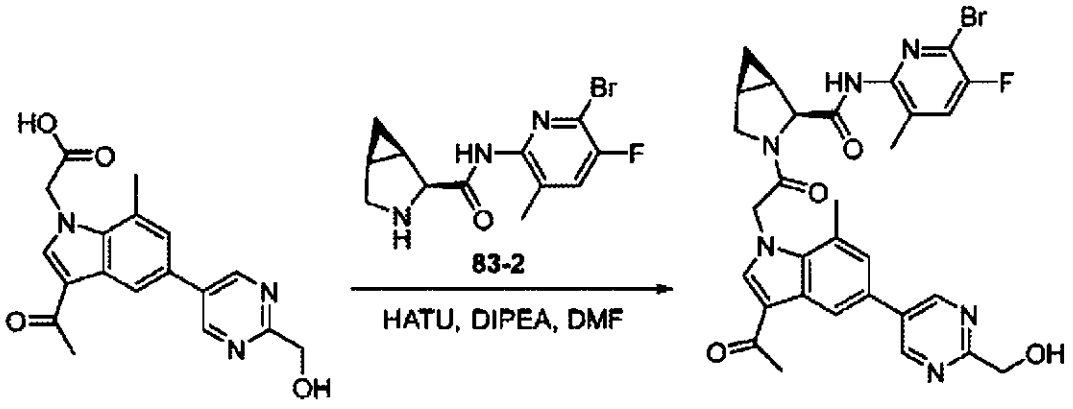
【化４７８】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－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）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（８２－２）：アルゴン雰囲気下の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の化合物８２－１（０．２ｇ、０．５４５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．１３８ｇ、０．５４５ｍｍｏｌ、１当量）、ＫＯＡｃ（０．１０７ｇ、１．０８９ｍｍｏｌ、２当量）及び［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）（０．０２２ｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で４時間撹拌し、精製せずに次の合成工程に使用した。

【０８４９】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（８２－３）：１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の化合物８２－２（０．２２６ｇ、０．５４５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物（５－ブロモピリジン－２－イル）、メタノール（０．１０２ｇ、０．５４５ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．３５５ｇ、１．０９ｍｍｏｌ、２当量）、及び［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）（０．０２２ｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物８２－３を得た。
【０８５０】
工程３：２－（３－アセチル－５－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（８２－４）：アルゴン雰囲気下、０℃のジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物８２－３（０．０７８ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液にトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。この物質を、精製せずに次の合成工程に直接使用した。
【０８５１】
工程４：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物８２）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物８２－５（０．０６ｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物８２－４（０．０５５ｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１４１ｇ、０．３７１ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．１１４ｇ、０．８８４ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物８２を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９２－０．９７（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），１．９９－２．０９（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），５．４４（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．０３（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．６８（ｍ，３Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．８０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），１０．３０（ｓ，１Ｈ）．
【０８５２】
スキーム６８．化合物８３の合成

【化４７９】



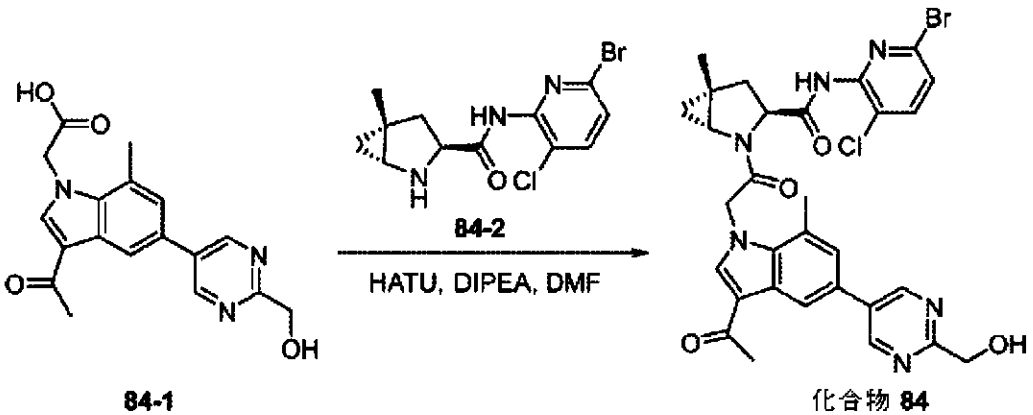
83-1　　化合物 83

（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボキサミド（化合物８３）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物８３－１（０．０３ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物８３－２（０．０２８ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７ｇ、０．１８５ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０５７ｇ、０．４４１ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物８３を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．７２－０．８５（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．９６（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｍ，４Ｈ），２．４４－２．４６（ｍ，３Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ），３．２８（ｓ，１Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．９Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．８，１９．４Ｈｚ，３Ｈ），５．２８－５．３８（ｍ，２Ｈ），５．４４（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），９．０４（ｓ，２Ｈ），１０．３７（ｓ，１Ｈ）．

【０８５３】

スキーム６９．化合物８４の合成

【化４８０】



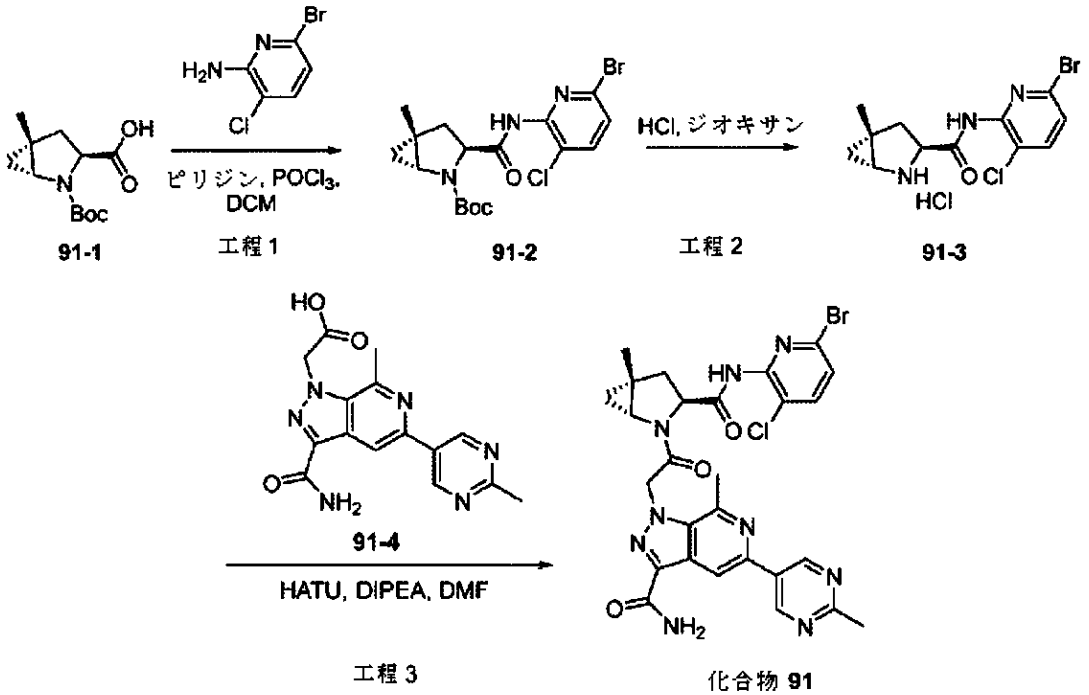
84-1　　化合物 84

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－クロロピリジン－２－イル）－５－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（化合物８４）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物８４－１（０．０３３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物８４－２（０．０３２ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７７ｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０６２ｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物８４を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８７－０．９６（ｍ，１Ｈ），１．０４（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），３．５４（ｄｄ，Ｊ＝２．３，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．１，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．４１（ｍ，２Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），９．０５（ｓ，２Ｈ），１０．３９（ｓ，１Ｈ）．

【０８５４】

スキーム７０．化合物９１の合成

【化４８１】



工程１：３－（６－ブロモ－３－クロロ－ピリジン－２－イルカルバモイル）－５－メチル－２－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９１－２）：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物９１－１（５８ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及び６－ブロモ－３－クロロ－ピリジン－２－イルアミン（５０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ピリジン（９５ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加え、続いて塩化ホスホリル（４０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加え、混合物をN_2雰囲気下、室温で２時

間撹拌した。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Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３０：１～１５：１）で精製して、化合物９１－２（８０ｍｇ、収率７７．７％）を明色の油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４３０／４３２ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０８５５】

工程２：５－メチル－２－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸（６－ブロモ－３－クロロ－ピリジン－２－イル）－アミド塩酸塩（９１－３）：化合物９１－２（８０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を含有する１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の４Ｍ塩化水素の溶液を、室温で１時間撹拌した。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９１－３（６０ｍｇ、収率８６．０％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３０／３３２ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

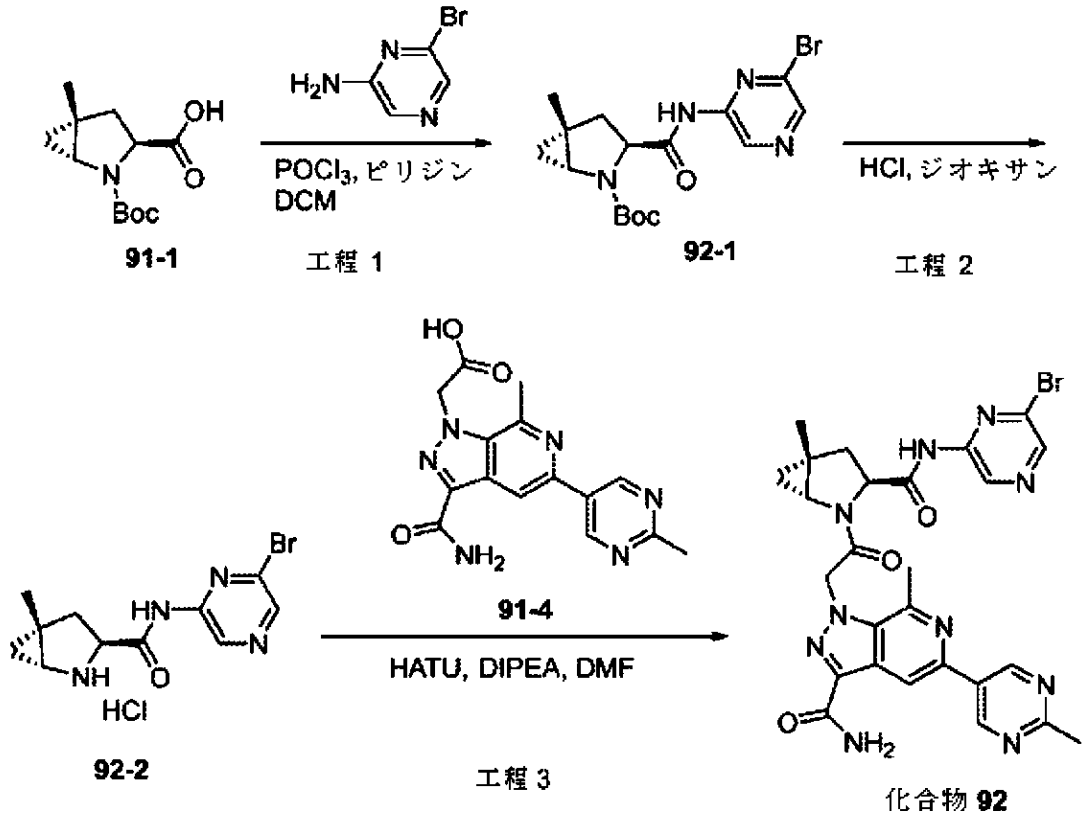
【０８５６】

工程３：１－｛２－［３－（６－ブロモ－３－クロロ－ピリジン－２－イルカルバモイル）－５－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｝－７－メチル－５－（２－メチル－ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－３－カルボン酸アミド（化合物９１）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物９１－３（２２ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）及び化合物９１－４（２０ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（３９ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（３５ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。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、濃縮乾固した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝４０：１）で精製して、化合物９１（８ｍｇ、収率２０．５％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．０１ （ｓ，１Ｈ），９．３０ （ｓ，２Ｈ），８．４７ （ｓ，１Ｈ），８．０７－８．００ （ｍ，２Ｈ），７．８９ （ｓ，１Ｈ），７．６１ （ｓ，１Ｈ），６．０８ （ｄ，Ｊ＝１８．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．６７ （ｄ，Ｊ＝１８．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．４１ （ｄｄ，Ｊ＝９．２，９．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．６６ （ｄｄ，Ｊ＝５．６，５．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．２０－３．１１ （ｍ，１Ｈ），２．９０ （ｓ，３Ｈ），２．６８ （ｓ，３Ｈ），２．００ （ｄｄ，Ｊ＝１３．２，１３．２ Ｈｚ，１Ｈ），１．３１ （ｓ，３Ｈ），１．００ （ｔ，Ｊ＝５．４ Ｈｚ，１Ｈ），０．８８ （ｄｄ，Ｊ＝５．６，５．６ Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３８／６４０ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０８５７】

スキーム７１．化合物９２の合成

【化４８２】



工程１：３－（６－ブロモ－ピラジン－２－イルカルバモイル）－５－メチル－２－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（９２－１）：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物９１－１（７０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及び６－ブロモ－ピラジン－２－イルアミン（５０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ピリジン（１１５ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）を加え、続いて塩化ホスホリル（４９ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を加え、混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した。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Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３０：１～１２：１）で精製して、化合物９２－１（１１０ｍｇ、収率９６．５％）を淡黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３９７／３９９ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０８５８】

工程２：５－メチル－２－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸（６－ブロモ－ピラジン－２－イル）－アミド塩酸塩（９２－２）：化合物９２－１（１１０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を含有する１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の４Ｍ塩化水素の溶液を、室温で１時間撹拌した。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９２－２（８０ｍｇ、収率８５．６％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２９７／２９９ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０８５９】

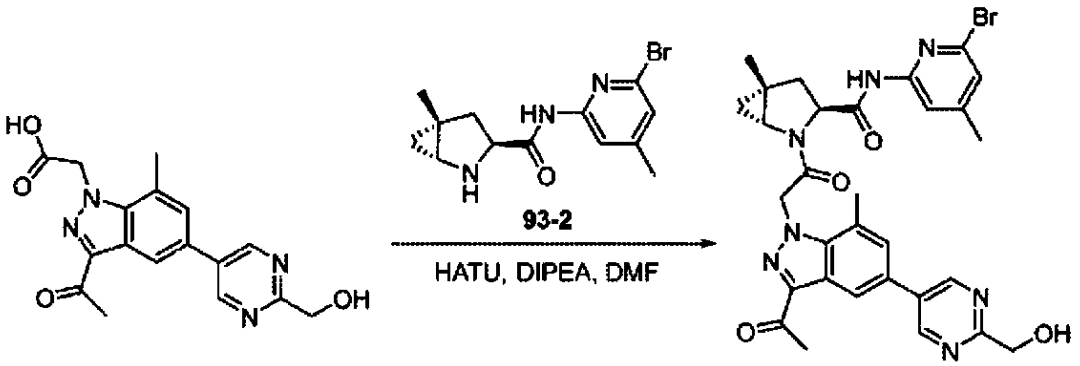
工程３：１－｛２－［３－（６－ブロモ－ピラジン－２－イルカルバモイル）－５－メチル－２－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサ－２－イル］－２－オキソ－エチル｝－７－メチル－５－（２－メチル－ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－３－カルボン酸アミド（化合物９２）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物９２－２（２０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）及び９１－４（２２ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（４４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（３８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＥｔ

ＯＡｃで希釈し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液及びブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝４０：１）で精製して、化合物９２（６ｍｇ、収率１５％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．２０（ｓ，１Ｈ），９．３０（ｓ，２Ｈ），９．２７（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），６．０８（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄｄ，Ｊ＝９．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７１－３．６４（ｍ，３Ｈ），３．１５－３．１４（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，６．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９２－０．８９（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０５／６０７（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０８６０】

スキーム７２．化合物９３の合成

【化４８３】

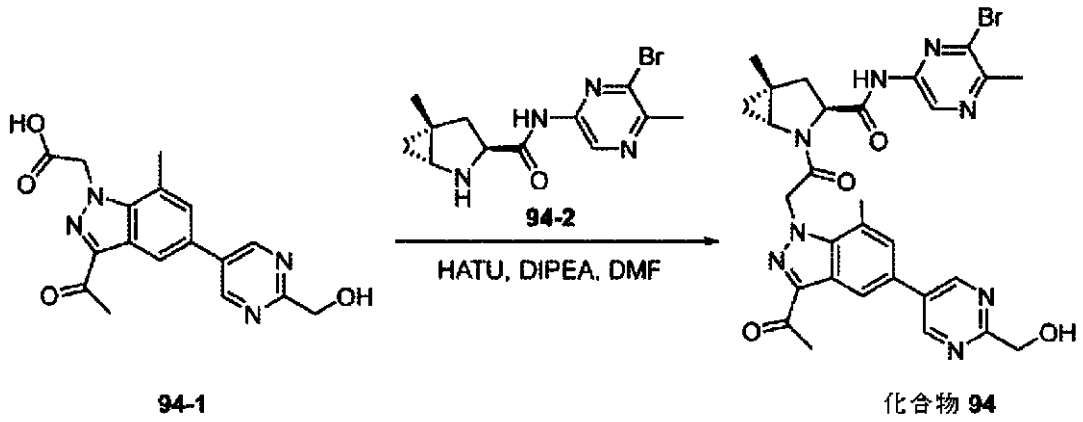


（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－４－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物９３）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物９３－１（０．０３ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物９３－２（０．０２７ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７ｇ、０．１８５ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０５７ｇ、０．４４１ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。得られた混合物をＤＣＭで抽出し、有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物９３を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８５－０．９３（ｍ，１Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．７０（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．９，９．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．０７（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），８．２６－８．４７（ｍ，１Ｈ），９．１１（ｓ，２Ｈ），１０．６９（ｓ，１Ｈ）．

【０８６１】

スキーム７３．化合物９４の合成

【化４８４】

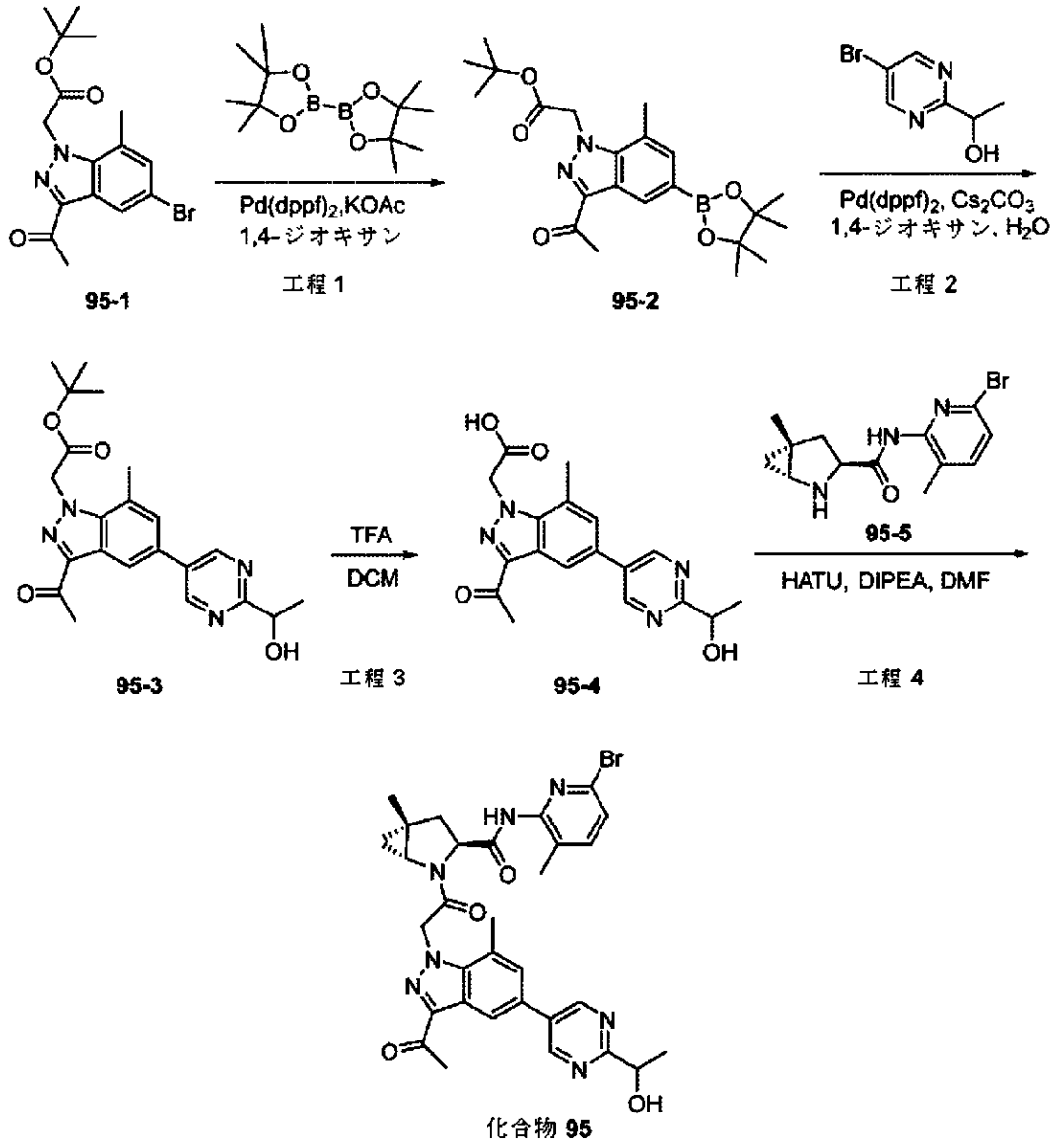


（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－５－メチルピラジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物９４）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物９４－１（０．０３３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物９４－２（０．０３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７ｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０６２ｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物９４を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８９－０．９５（ｍ，１Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄｄ，Ｊ＝６．０，９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｓ，２Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．０８（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），９．００－９．１９（ｍ，３Ｈ），１１．０３（ｓ，１Ｈ）．

【０８６２】

スキーム７４．化合物９５の合成

【化４８５】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－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）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（９５－２）：１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の化合物９５－１（０．１５ｇ、０．４０８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．１０４ｇ、０．４０８ｍｍｏｌ、１当量）、ＫＯＡｃ（０．０８ｇ、０．８１７ｍｍｏｌ、２当量）及び［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）（０．０１７ｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で４時間撹拌し、さらに精製することなく次の合成工程に使用した。

【０８６３】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－（１－ヒドロキシエチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（９５－３）：１，４－ジオキサン（３ｍＬ）及び水（０．３ｍＬ）中の化合物９５－２（０．１６９ｇ、０．４０８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）エタノール（０．０８３ｇ、０．４０８ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．２６６ｇ、０．８１６ｍｍｏｌ、２当量）、及び［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）（０．０１７ｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．

０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物９５－３を得た。

【０８６４】

工程３：２－（３－アセチル－５－（２－（１－ヒドロキシエチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（９５－４）：アルゴン雰囲気下、０℃のジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物９５－３（０．０９５ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。この物質を、精製せずに次の合成工程に直接使用した。

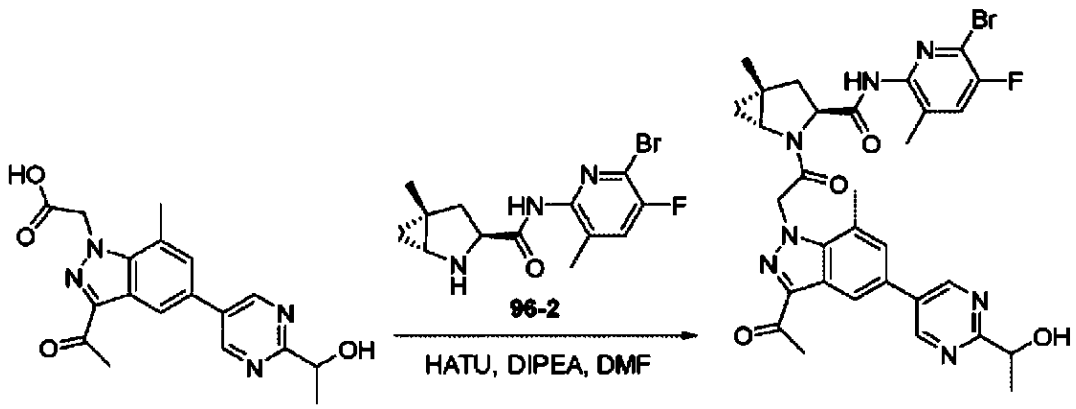
【０８６５】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（１－ヒドロキシエチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物９５）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物９５－５（０．０６ｇ、０．１６９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物９５－４（０．０５３ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１３５ｇ、０．３５６ｍｍｏｌ、２．１当量）及びＤＩＰＥＡ（０．１０９ｇ、０．８４７ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残りの残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物９５を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９２－０．９６（ｍ，１Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），２．０６（ｓ，４Ｈ），２．５４－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），３．５４－３．６７（ｍ，１Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｐ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１２（ｓ，２Ｈ），１０．３０（ｓ，１Ｈ）．

【０８６６】

スキーム７５．化合物９６の合成

【化４８６】



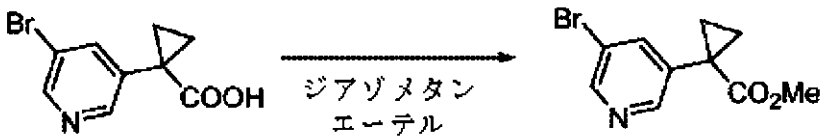
（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（１－ヒドロキシエチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）

－Ｎ－（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物９６）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物９６－１（０．０３４ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物９６－２（０．０３２ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７７ｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０６２ｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物９６を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９２－０．９８（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），２．０１－２．１０（ｍ，４Ｈ），２．５７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），３．５７－３．６７（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｄｄ，Ｊ＝５．５，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｐ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０４（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１２（ｓ，２Ｈ），１０．３１（ｓ，１Ｈ）．

【０８６７】

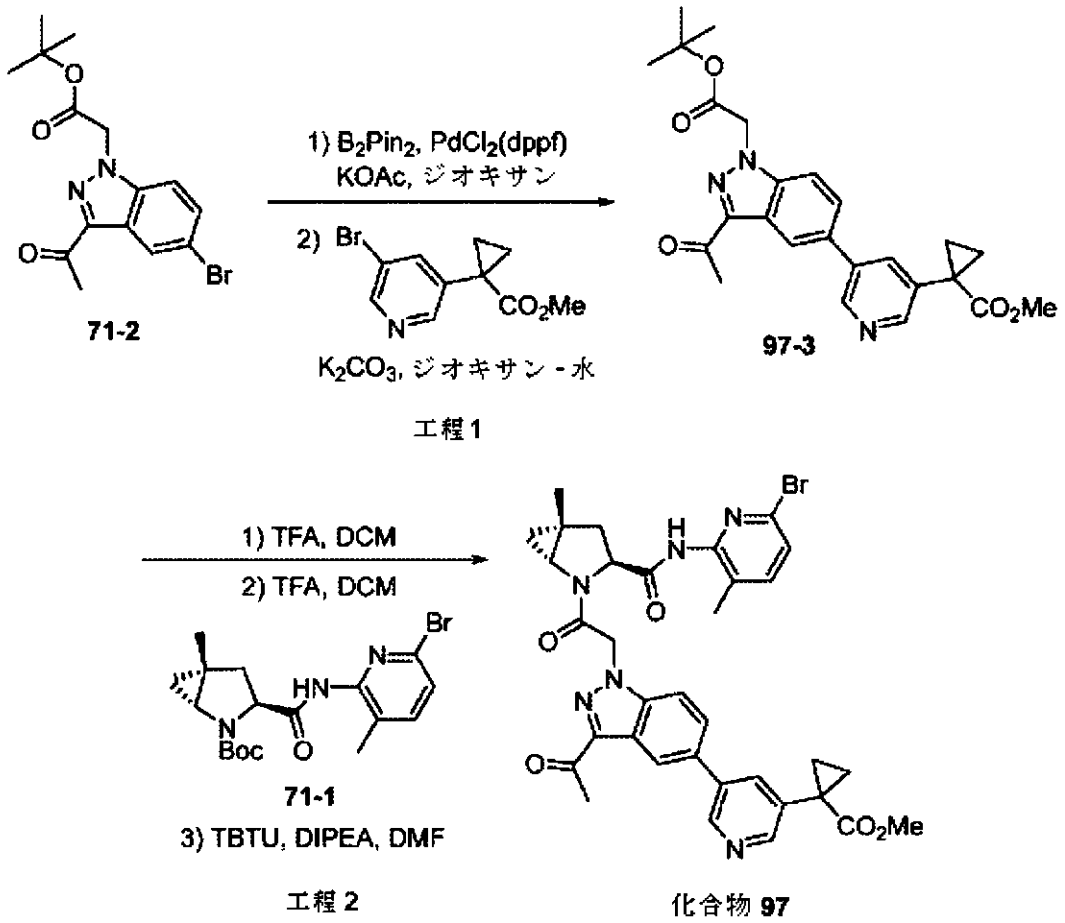
スキーム７６．化合物９７の合成

【化４８７】



97-1　　97-2

【化４８８】



工程１：メチル１－（５－（３－アセチル－１－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（９７－３）：化合物９７－１（エナミン由来）を、エーテル中で、新規調製したジアゾメタン（Ｄｉａｚａｌｄ由来）によりエステル化した。ジオキサン（５ｍＬ）中の化合物７１－２（０．１５２ｇ、０．４３ｍｍｏｌ、１．１当量）、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．１４９ｇ、０．５８６ｍｍｏｌ、１．５当量）、及び酢酸カリウム（０．０７７ｇ、０．７８１ｍｍｏｌ、２当量）の不均一混合物を脱気し、ＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ）（０．０１６ｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。得られた混合物を９０℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、１ｍＬの１，４－ジオキサンに溶解した化合物９７－２（０．１ｇ、０．３９ｍｍｏｌ、１当量）を反応混合物に加え、続いて炭酸カリウム（０．１６２ｇ、１．１７１ｍｍｏｌ、３当量）及び水（１ｍＬ）を加え、混合物をアルゴンで脱気した。反応混合物を１００℃で３時間加熱し、次いで室温に冷却した。固形物を濾別し、ジオキサンで完全に洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、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）で精製して、化合物９７－３を淡黄色の樹脂として得た。

【０８６８】

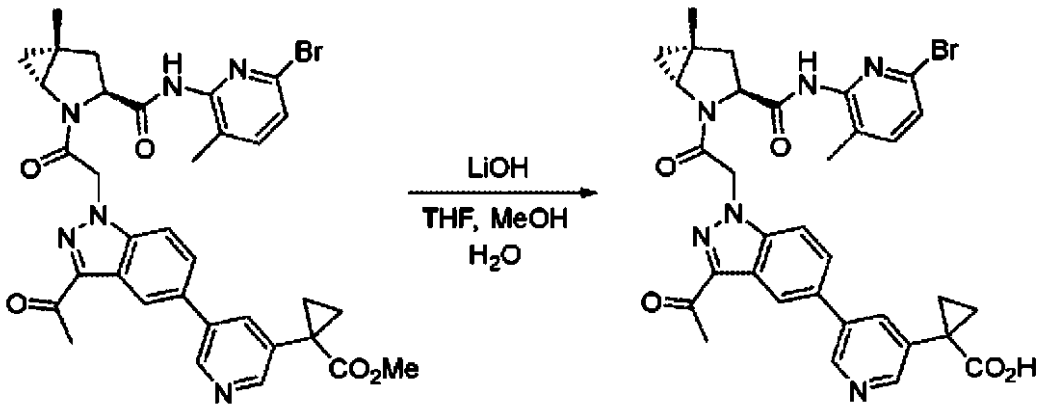
工程２：メチル１－（５－（３－アセチル－１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－イル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（化合物９７）：化合物９７－３（０．０６ｇ、０．１３３ｍｍｏｌ、１当量）を、２ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共にバイアル内で、室温で３時間撹拌した。別のバイアルで、化合物７１－１（０．０５５ｇ、０．１３３ｍｍｏｌ、１当量）を、１ｍＬのＴＦ

Ａ及び１ｍＬのジクロロメタンと共に室温で３０分間撹拌した。両方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（２ｍＬ）に溶解し、氷浴で冷却した。ＤＩＰＥＡ（０．１１６ｍＬ、０．６６７ｍｍｏｌ、５当量）及びＴＢＴＵ（０．０４７ｇ、０．１４７ｍｍｏｌ、１．１当量）を連続的に加え、冷却浴を取り外した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、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、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）、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０～３％ＭｅＯＨ）で精製して、化合物９７を白色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ０．９１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝５．５，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｑ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｑ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，２Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｓ，４Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝２．３，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），４．８４（ｄｄ，Ｊ＝３．１，８．９Ｈｚ，１Ｈ），５．５０（ｓ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝１．７，８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．５８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，２Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），８．７８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０８６９】

スキーム７７．化合物９８の合成

【化４８９】



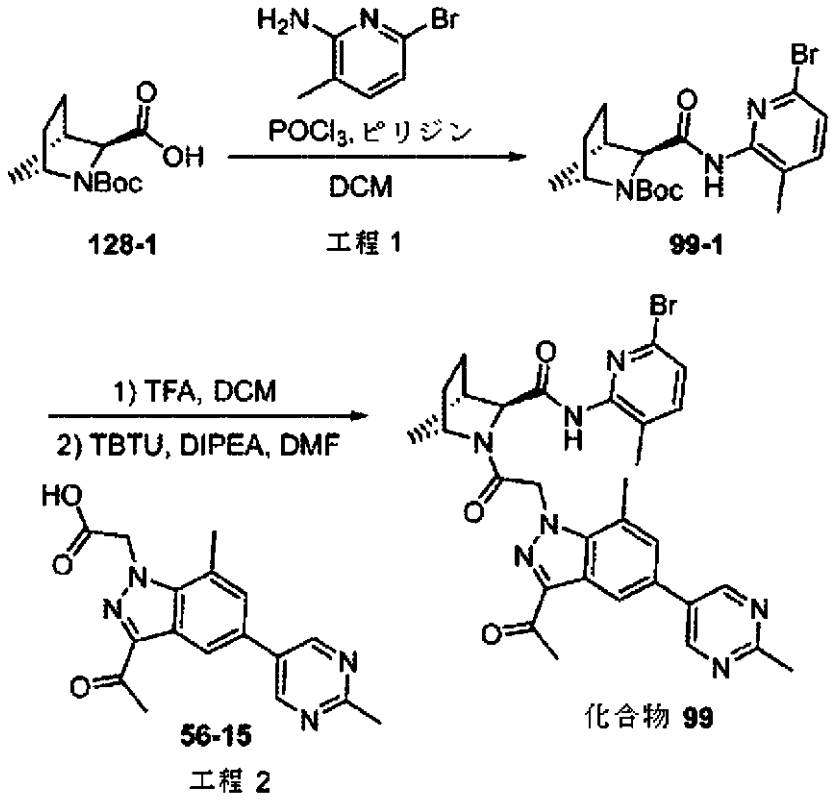
化合物 **97**　　化合物 **98**

１－（５－（３－アセチル－１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－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）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（化合物９８）：ＴＨＦ（１ｍＬ）及びメタノール（０．５ｍＬ）中の化合物９７（０．０６５ｇ、０．０９５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水（０．５ｍＬ）中のＬｉＯＨ水和物（０．００６ｇ、０．１４３ｍｍｏｌ、１．５当量）の溶液を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。有機溶媒を減圧下で除去し、水相を水で希釈し、エーテルで抽出した。エーテル抽出物を廃棄した。水相を氷浴で冷却し、２Ｎの冷ＨＣｌ水溶液で酸性化した。いくつかの白い固形物が分離し、次いで、さらに酸を加えると、それは溶解した。次いで、この反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（Ｇｉｌｓｏｎ）で精製して、化合物９８を白色の固形物として得た。

【０８７０】

スキーム７８．化合物９９の合成

【化４９０】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（９９－１）：ジクロロメタン（３ｍＬ）中の化合物１２８－１（０．１５ｇ、０．６２２ｍｍｏｌ、１当量）、６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミン（０．１２８ｇ、０．６８４ｍｍｏｌ、１．１当量）、及びピリジン（０．２４６ｇ、０．２５１ｍＬ、３．１０８ｍｍｏｌ、５当量）の氷冷溶液に、オキシ塩化リン（０．０９５ｇ、０．０５６ｍＬ、０．６２２ｍｍｏｌ、１当量）を滴下した。溶液を０℃で３０分間撹拌し、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クエンチした。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、ジクロロメタンで希釈し、冷１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で繰り返し洗浄した。最後に、有機層を水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、わずかに赤みがかった白色の固形物０．２５ｇを取得し、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【０８７１】

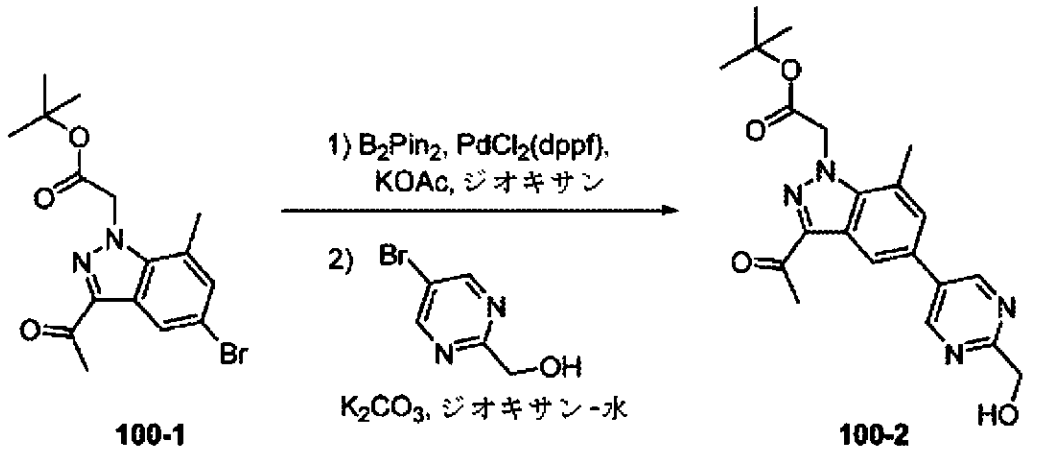
工程２．（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボキサミド（化合物９９）：化合物９９－１（０．０６ｇ、０．１４６ｍｍｏｌ、１当量）を、１ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共に室温で３０分間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解し、化合物５６－１５（０．０４７ｇ、０．１４６ｍｍｏｌ、１当量）をこの溶液に加え、続いてＤＩＰＥＡ（０．０９４ｇ、０．１２７ｍＬ、０．７３１ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を氷浴で冷却し、ＴＢＴＵ（０．０５２ｇ、０．１６１ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解し、次いで飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。最後に、有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。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％のＥｔＯＡｃ）で精製して、化合物

９９をクリーム色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．５８－１．８２（ｍ，６Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．８８（ｓ，１Ｈ），４．４０（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６０（ｓ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８３（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．６４（ｍ，２Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），９．０１（ｓ，２Ｈ），１０．３２（ｓ，１Ｈ）．

【０８７２】

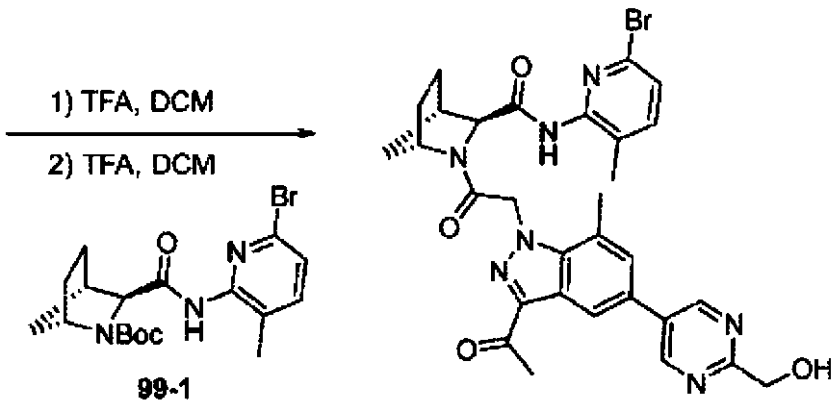
スキーム７９．化合物１００の合成

【化４９１】



工程１

【化４９２】



工程２

工程１．ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１００－２）：１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の化合物１００－１（０．１ｇ、０．２７２ｍｍｏｌ、１当量）、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．１０４ｇ、０．４０８ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（０．０１１ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、０．０５当量）、及びＫＯＡｃ（０．０５３ｇ、０．５４５ｍｍｏｌ、２当量）の不均一な溶液をアルゴンで脱気し、激しく撹拌しながら９０℃で一晩加熱した。得られた黒色の不均一な混合物を、室温に冷却し、（５－ブロモピリミジン－２－イル）メタノール（０．０５１ｇ、０．３ｍｍｏｌ、１．１当量）、炭酸カリウム（０．１１３ｇ、０．８１７ｍｍｏ

ｌ、３当量）、及び水（１ｍＬ）を、反応混合物に加えた。反応混合物を再びアルゴンで脱気し、１００℃で４時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。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０～１％ＭｅＯＨ）で精製して、化合物１００－２を無色の固形物として得た。

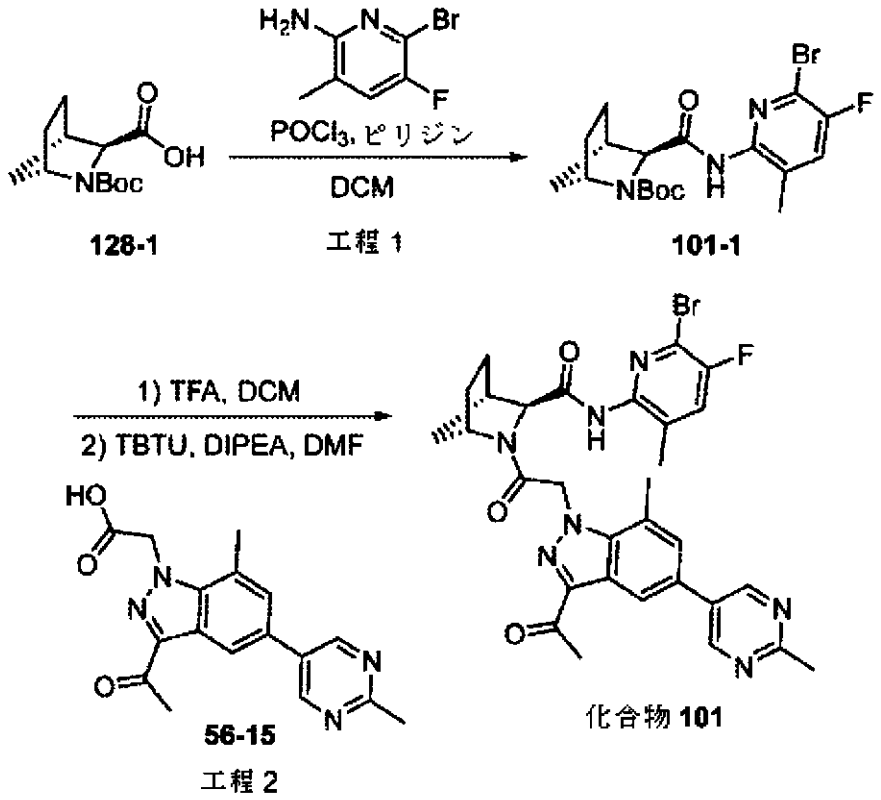
【０８７３】

工程２．（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボキサミド（化合物１００）：化合物１００－２（０．０４６ｇ、０．１１７ｍｍｏｌ、１当量）を、１ｍＬのＴＦＡ及び０．５ｍＬのジクロロメタンと共に、バイアル内で、室温で３時間撹拌した。別のバイアルで、化合物９９－１（０．０４８ｇ、０．１１７ｍｍｏｌ、１当量）を、１ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共に室温で３０分間撹拌した。両方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（２ｍＬ）に溶解し、氷浴で冷却した。ＤＩＰＥＡ（０．０７６ｇ、０．１０２ｍＬ、０．５８７ｍｍｏｌ、５当量）、及びＴＢＴＵ（０．０４２ｇ、０．１３１ｍｍｏｌ、１．１１３当量）を連続的に加え、冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解し、次いで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）、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０～２．５％ＭｅＯＨ）で精製して、化合物１００を白色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１．５８－１．８８（ｍ，６Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），３．１２（ｓ，１Ｈ），３．７１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｓ，１Ｈ），４．７３（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），５．４６－５．６１（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．３４（ｍ，２Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，２Ｈ）．

【０８７４】

スキーム８０．化合物１０１の合成

【化４９３】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（１０１－１）：ジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物１２８－１（０．１ｇ、０．４１４ｍｍｏｌ、１当量）、６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－アミン（０．０８５ｇ、０．４１４ｍｍｏｌ、１当量）、及びピリジン（０．１６８ｍＬ、２．０７２ｍｍｏｌ、５当量）の氷冷溶液に、オキシ塩化リン（０．０３７ｍＬ、１当量）を滴下した。溶液を０℃で３０分間撹拌し、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クエンチした。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、ジクロロメタンで希釈し、冷１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で繰り返し洗浄した。最後に、有機層を水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、０．１４ｇのわずかに褐色の固形物を取得し、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【０８７５】

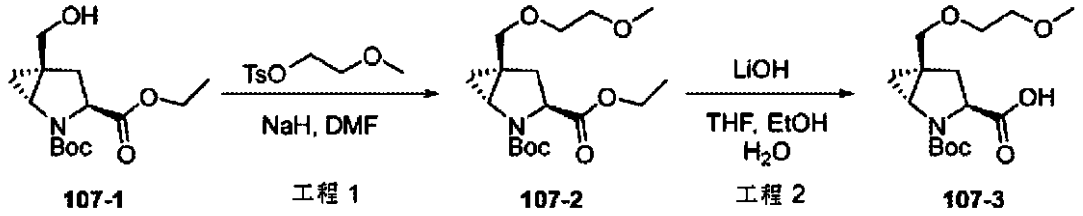
工程２．（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボキサミド（化合物１０１）：化合物１０１－１（ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－３－（（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート、０．０７ｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、１当量）を、バイアル内で、１ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共に室温で３０分間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をＤＭＦに溶解し、化合物５６－１５（０．０５３ｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、１当量）をこの溶液に加え、続いてＤＩＰＥＡ（０．１０６ｇ、０．１４２ｍＬ、０．８１７ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を氷浴で冷却し、ＴＢＴＵ（０．０５８ｇ、０．１８ｍｍｏｌ、１．１当量）を加え、次いで冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。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、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。最後に、有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮

した。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％ＥｔＯＡｃ）で精製して、化合物１０１を白色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ１．６９－１．８８（ｍ，６Ｈ），２．１５（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｓ，０Ｈ），２．６２（ｓ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．８（ｓ，３Ｈ），３．０６（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｓ，１Ｈ），４．５８（ｓ，１Ｈ），５．５３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．８８（ｓ，２Ｈ）．

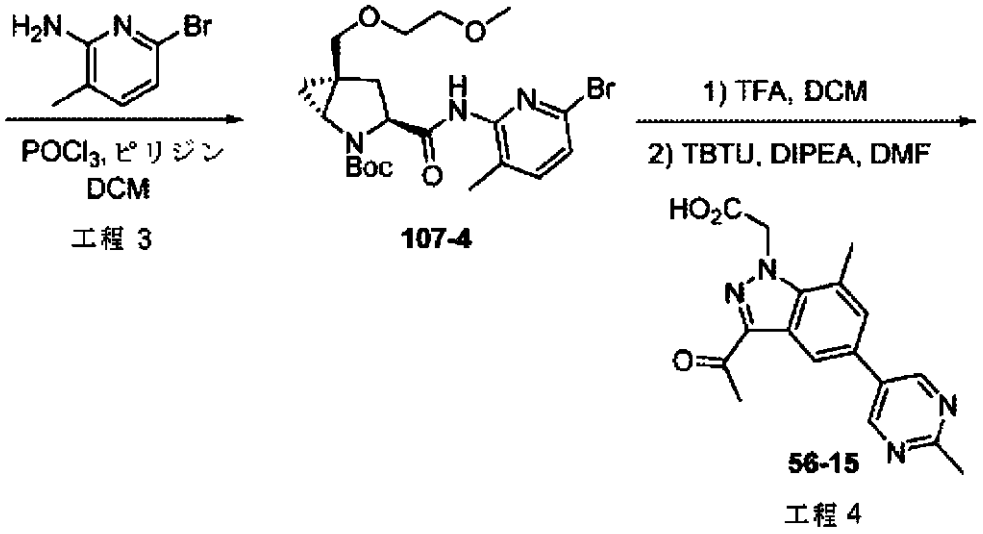
【０８７６】

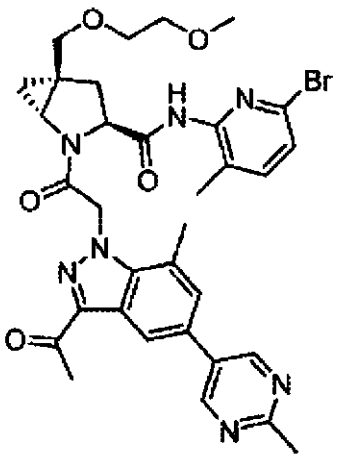
スキーム８１．化合物１０７の合成

【化４９４】



【化４９５】





化合物 **107**

工程１：２－（ｔｅｒｔ－ブチル）３－エチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－５－（（２－メトキシエトキシ）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（１０７－２）：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の化合物１０７－１（１ｇ、３．５１ｍｍｏｌ、１当量）の氷冷溶液に、ＮａＨ（０．２１１ｇ、パラフィン油中６０％）を少しずつ加えた。すべてのＮａＨを加えた後、反応混合物を０℃で３０分間撹拌し、２－メトキシエチル４－メチルベンゼンスルホネート（２．４２ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、３当量）を滴下した。反応混合物を徐々に室温にし、室温で一晩撹拌した。反応混合物を氷浴で冷却し、水（１００ｍＬ）を注意深く加えることによりクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：ヘキサン中の０～１５％ＥｔＯＡｃ）で精製して、化合物１０７－２を無色の液体として得た。

【０８７７】

工程２：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－（（２－メトキシエトキシ）メチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸（１０７－３）：ＴＨＦ（４ｍＬ）及びＥｔＯＨ（２ｍＬ）中の化合物１０７－２（０．５ｇ、１．４６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（０．０９２ｇ、２．１８４ｍｍｏｌ、１．５当量）を、水中（２ｍＬ）の溶液として加えた。反応混合物を室温で４時間撹拌し、有機溶媒を減圧下で除去した。水性残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、エーテルで抽出し、エーテル抽出物を廃棄した。次いで、水相を冷１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、化合物１０７－３を無色の樹脂として取得し、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【０８７８】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－３－（（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－（（２－メトキシエトキシ）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（１０７－４）：ジクロロメタン（５ｍＬ）中の化合物１０７－３（０．１２ｇ、０．３８１ｍｍｏｌ、１当量）、６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミン（０．０７８ｇ、０．４１９ｍｍｏｌ、１．１当量）、及びピリジン（０．１５５ｍＬ、１．９０３ｍｍｏｌ、５当量）の氷冷溶液に、オキシ塩化リン（０．０３４ｍＬ、０．３８１ｍｍｏｌ、１当量）を滴下した。溶液を０℃で３０分間撹拌し、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クエンチした。次いで、反応混合物を室温で３０分間撹拌し、ジクロロメタンで希釈し、冷１ＮＨＣｌ水溶液で繰り返し洗浄して、未反応の６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミンを除去した。最後に、有機層を水で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、化合物１０７－４をわずかにオレンジ色の固形物として取得し、これをさらに精製することなく使用した。

【０８７９】

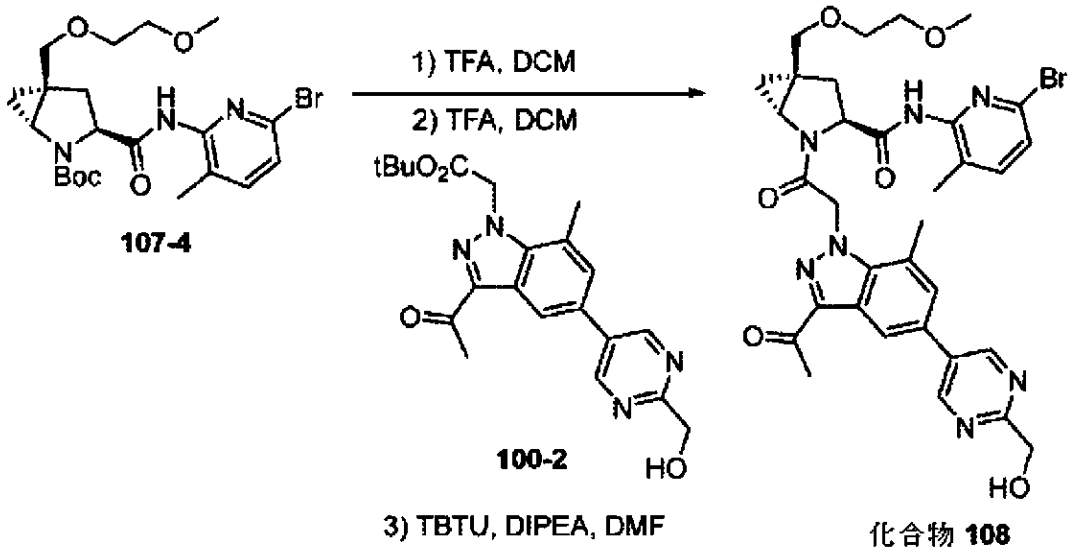
工程４（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－（２－（３－アセチル－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－（（２－メトキシエトキシ）メチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１０７）：化合物１０７－４（０．０９ｇ、０．１８５ｍｍｏｌ、１当量）を、１ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共に室温で３０分間撹拌し、次いで揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をＤＭＦに溶解し、化合物５６－１５（０．０６ｇ、０．１８５ｍｍｏｌ、１当量）をこの溶液に加え、続いてＤＩＰＥＡ（０．１０１ｍＬ、０．９２５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を氷浴で冷却し、ＴＢＴＵ（０．０６５ｇ、０．２０３ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた後、冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。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。最後に、有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、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％ＥｔＯＡｃ）で精

製して、化合物１０７を白色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ０．９８－１．１０（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｄｄ，Ｊ＝２．７，６．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），３．４１（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｂｒｓ，１Ｈ），５．６８（ｓ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２７－７．３７（ｍ，２Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，２Ｈ）．

【０８８０】

スキーム８３．化合物１０８の合成

【化４９６】



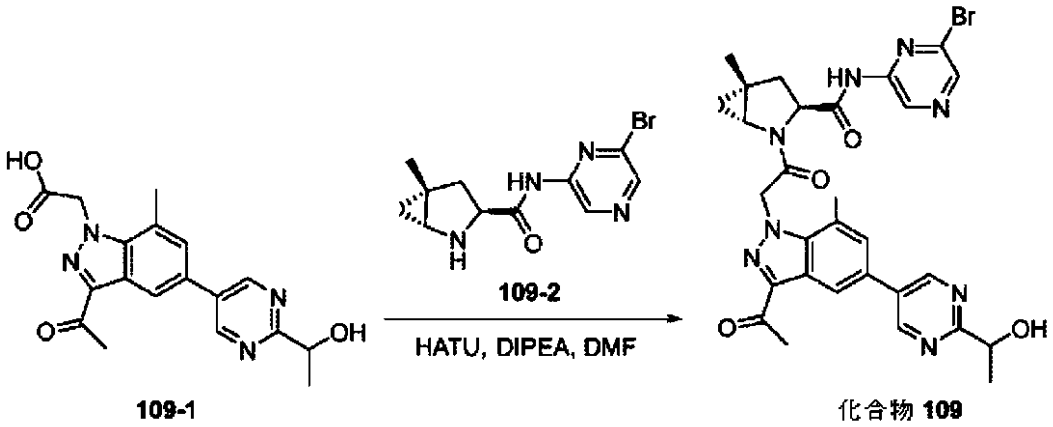
工程１．（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－（（２－メトキシエトキシ）メチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１０８）：化合物１００－２（０．０４７ｇ、０．１１７ｍｍｏｌ、１当量）を、１ｍＬのＴＦＡ及び０．５ｍＬのジクロロメタンと共に、バイアル内で、室温で３時間撹拌した。別のバイアルで、化合物１０７－４（０．０５７ｇ、０．１１７ｍｍｏｌ、１当量）を、１ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共に室温で３０分間撹拌した。両方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（２ｍＬ）に溶解し、氷浴で冷却し、次いでＤＩＰＥＡ（０．１０２ｍＬ、０．１１７ｍｍｏｌ、１当量）及びＴＢＴＵ（０．０４２ｇ、０．１３１ｍｍｏｌ、１．１１３当量）を連続的に加え、冷却浴を取り除いた。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、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、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。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０～３％ＭｅＯＨ）で精製して、化合物１０８を白色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ０．９２－１．１１（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｄｄ，Ｊ＝２．７，６．３Ｈｚ，１Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），３．４１（ｓ，３Ｈ），３．４８－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．７３（ｍ，３Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，２Ｈ），５．１７（ｓ，１Ｈ），５．６９（ｓ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１

Ｈ），７．２８－７．３９（ｍ，２Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，２Ｈ）．

【０８８１】

スキーム８４．化合物１０９の合成

【化４９７】

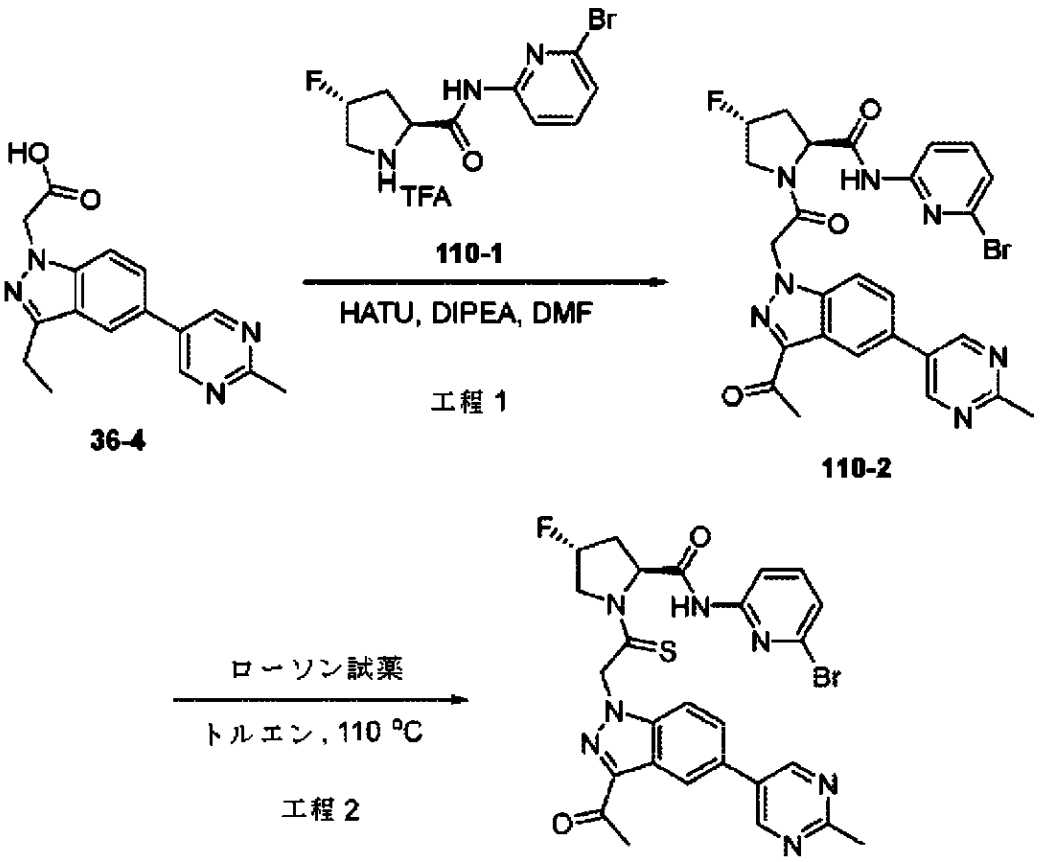


（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（１－ヒドロキシエチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモピラジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１０９）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物１０９－１（０．０３ｇ、０．０８５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物１０９－２（０．０２５ｇ、０．０８５ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０６８ｇ、０．１７８ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０５５ｇ、０．４２３ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物１０９を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８９－０．９７（ｍ，１Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），２．０４（ｄｄ，Ｊ＝６．１，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５３－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．５３－３．７２（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｄｄ，Ｊ＝６．１，９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｐ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０９（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，２Ｈ），９．２７（ｓ，１Ｈ），１１．１６（ｓ，１Ｈ）．

【０８８２】

スキーム８５．化合物１１０の合成

【化４９８】



化合物 **110**

工程１：１－｛２－［３－アセチル－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｝－４－フルオロ－ピロリジン－２－カルボン酸（６－ブロモ－ピリジン－２－イル）－アミド（１１０－２）：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物３６－４（９５ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及び化合物１１０－１（１１９ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（２００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（１７７ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。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、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：１～６０：１）で精製し、化合物１１０－２（１７０ｍｇ、収率９５．０％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５８０／５８２（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０８８３】

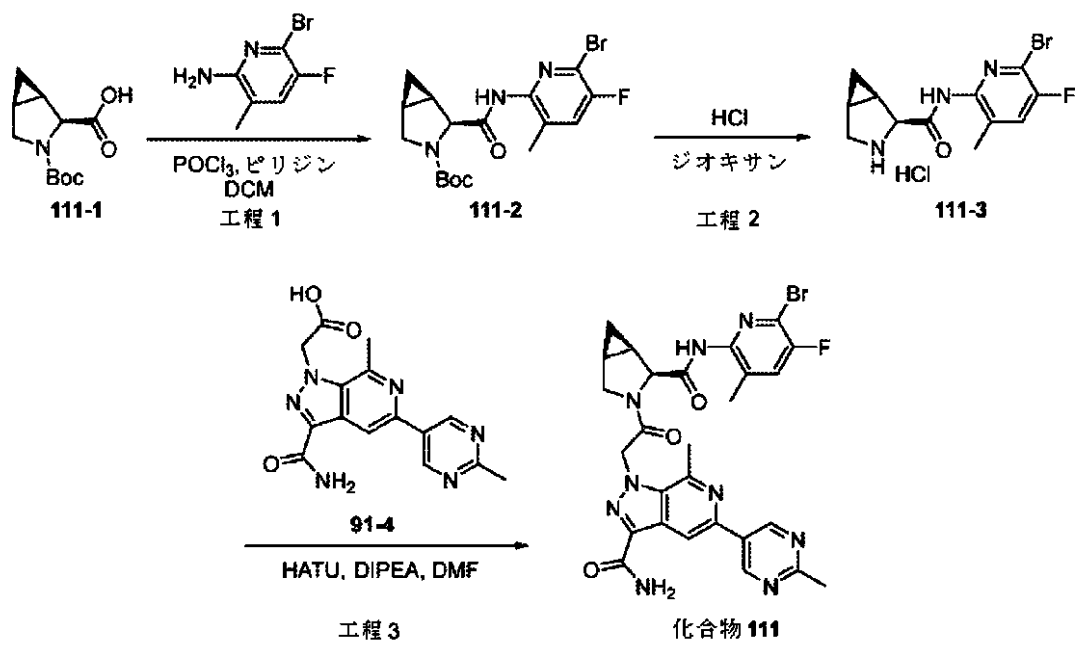
工程２：１－｛２－［３－アセチル－５－（２－メチル－ピリミジン－５－イル）－インダゾール－１－イル］－チオアセチル｝－４－フルオロ－ピロリジン－２－カルボン酸（６－ブロモピリジン－２－イル）－アミド（化合物１１０）：トルエン（６ｍＬ）中の化合物１１０－２（１０６ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下、０℃でローソン試薬（９４ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）を加え、混合物をN_2雰囲気下、１１０℃で一晩撹拌した。混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡＣで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１）で精製して、化合物１１０（２．４ｍｇ、収率２．２％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １１．１０（ｓ，１Ｈ），９．０５（ｓ，２Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７

．６Ｈｚ，１Ｈ），６．０７（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．８５（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７０－５．５４（ｍ，１Ｈ），５．１４（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６７（ｄｄ，Ｊ＝２０．８，２０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．１４（ｍ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．６８－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．３９－２．２７（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９６／５９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８８４】

スキーム８６．化合物１１１の合成

【化４９９】



工程１：２－（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチル－ピリジン－２－イルカルバモイル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１１１－２）：ＤＣＭ（８ｍＬ）中の化合物１１１－１（１００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及び６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチル－ピリジン－２－イルアミン（９０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ピリジン（１７４ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）を加え、続いて塩化ホスホリル（１０１ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を加え、混合物をN_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。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Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３０：１～１５：１）で精製して、化合物１１１－２（１４０ｍｇ、収率７７．３％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４／４１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８８５】

工程２：３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチル－ピリジン－２－イル）－アミド塩酸塩（１１１－３）：化合物１１１－２（４５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を含有する０℃の１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の４Ｍ塩化水素の溶液を、室温で１時間撹拌した。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１１１－３（３３ｍｇ、収率９７．１％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１４／３１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０８８６】

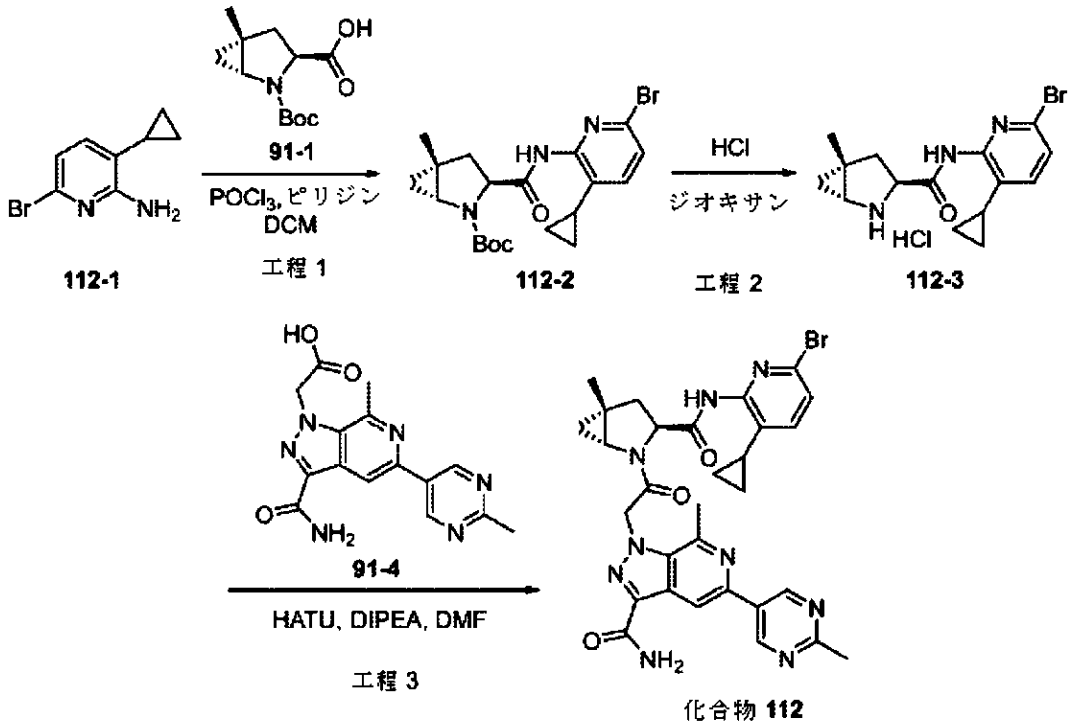
工程３：１－｛２－［２－（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチル－ピリジン－２－イルカルバモイル）－３－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサ－３－イル］－２－オキソ－エチル｝－７－メチル－５－（２－メチル－ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾ

ロ［３，４－ｃ］ピリジン－３－カルボン酸アミド（化合物１１１）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物１１１－３（１０ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）及び化合物９１－４（［３－カルバモイル－７－メチル－５－（２－メチル－ピリミジン－５－イル）－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－１－イル］－酢酸、１０ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（２１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（１８ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。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、濃縮乾固した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝４０：１）で精製して、化合物１１１（９．１ｍｇ、収率４５．８％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．４２（ｓ，１Ｈ），９．３０（ｓ，２Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），５．７５（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，１Ｈ），０．８２－０．７６（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２２／６２４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０８８７】

スキーム８７．化合物１１２の合成

【化５００】



工程１：３－（６－ブロモ－３－シクロプロピル－ピリジン－２－イルカルバモイル）－５－メチル－２－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１１２－２）：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物９１－１（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸、３３ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及び化合物１１２－１（６－ブロモ－３－シクロプロピル－ピリジン－２－イルアミン、３０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ピリジン（５５ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を加え、続いて塩化ホスホリル（３２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を加え、混合物をN_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。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Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３０：１～１０：１）で精製して、化合物１１２－２（４６ｍｇ、収率７５．５％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ： ４３６／４３８ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０８８８】

工程２：５－メチル－２－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸（６－ブロモ－３－シクロプロピル－ピリジン－２－イル）－アミド塩酸塩（１１２－３）：化合物１１２－２（４６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を含有する１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の４Ｍ塩化水素の溶液を、室温で１時間撹拌した。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１１２－３（３５ｍｇ、収率８５．３％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３６／３３８ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

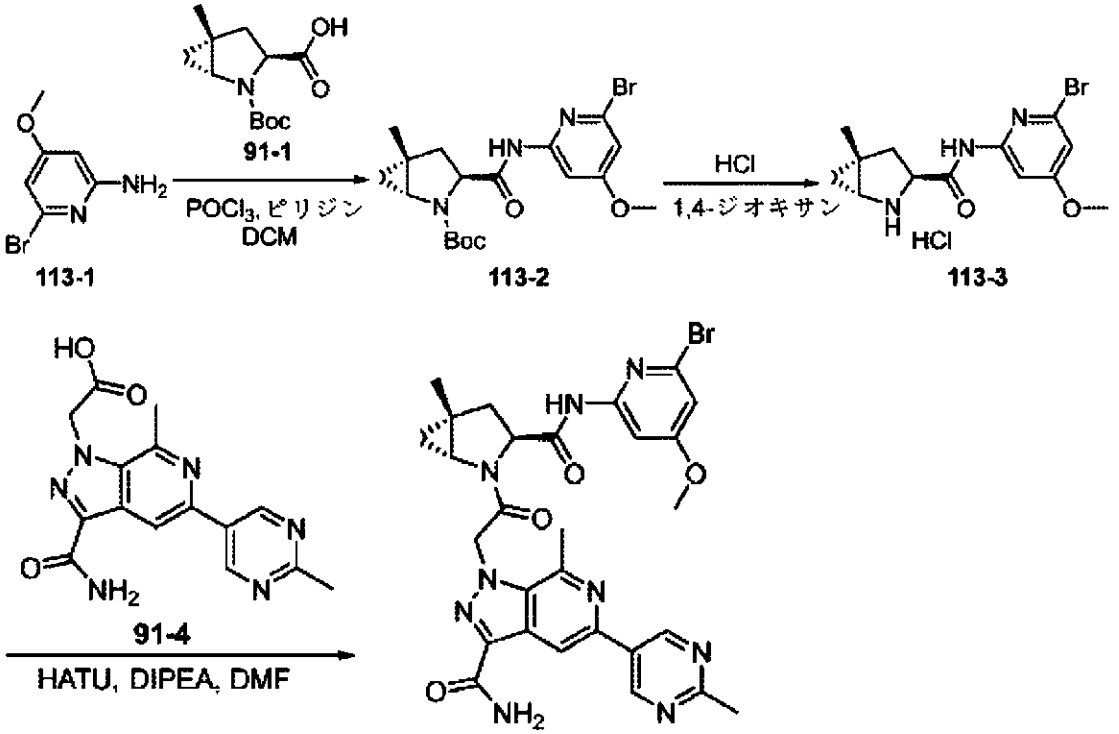
【０８８９】

工程３：１－｛２－［３－（６－ブロモ－３－シクロプロピル－ピリジン－２－イルカルバモイル）－５－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｝－７－メチル－５－（２－メチル－ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－３－カルボン酸アミド（化合物１１２）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物１１２－３（１７ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）及び化合物９１－４（［３－カルバモイル－７－メチル－５－（２－メチル－ピリミジン－５－イル）－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－１－イル］－酢酸、１５ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（３０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（２６ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。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、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝４０：１）で精製して、化合物１１２（９．６ｍｇ、収率３２．４％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．２９ （ｓ，１Ｈ），９．３１ （ｓ，２Ｈ），８．４８ （ｓ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．６１ （ｓ，１Ｈ），７．４１ （ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１ （ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６７ （ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４３ （ｄｄ，Ｊ＝９．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６３ （ｄｄ，Ｊ＝５．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８９ （ｓ，３Ｈ），２．６９ （ｓ，３Ｈ），２．５９ － ２．５４ （ｍ，１Ｈ），２．０６ （ｄｄ，Ｊ＝１３．２，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．７７ （ｍ，１Ｈ），１．３３ （ｓ，３Ｈ），１．０３ （ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９３ － ０．９０ （ｍ，１Ｈ），０．８０ － ０．７３ （ｍ，２Ｈ），０．５５ （ｍ，２Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４４／６４６ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０８９０】

スキーム８８．化合物１１３の合成

【化５０１】



化合物 **113**

工程１：３－（６－ブロモ－４－メトキシ－ピリジン－２－イルカルバモイル）－５－メチル－２－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１１３－２）：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物９１－１（４０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及び化合物１１３－１（６－ブロモ－４－メトキシ－ピリジン－２－イルアミン、３４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ピリジン（６７ｍｇ、０．８５ｍｍｏｌ）を加え、続いて塩化ホスホリル（３９ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加え、混合物をN_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した。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Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３０：１～１３：１）で精製して、化合物１１３－２（６３ｍｇ、収率８７．２％）を明色の油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４２６／４２８ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０８９１】

工程２：５－メチル－２－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸（６－ブロモ－４－メトキシ－ピリジン－２－イル）－アミド塩酸塩（１１３－３）：化合物１１３－２（６３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を含有する１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の４Ｍ塩化水素の溶液を、室温で１時間撹拌した。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１１３－３（４５ｍｇ、収率８２．８％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３２６／３２８ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０８９２】

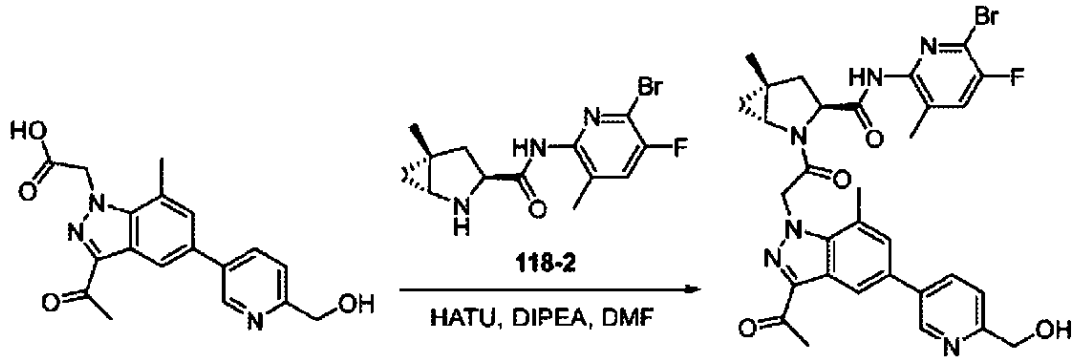
工程３：１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモ－４－メトキシピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－イル）－２－オキソエチル）－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物１１３）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物１１３－３（１１ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及び化合物９１－４（１０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（１９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（１７ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ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、濃縮乾固した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝４０：１）で精製して、化合物１１３（８．０ｍｇ、収率４２．１％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．７７（ｓ，１Ｈ），９．３０（ｓ，２Ｈ），８．４７（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝５．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２４－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），１．９８（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），０．８７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３４／６３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０８９３】

スキーム８９．化合物１１８の合成

【化５０２】



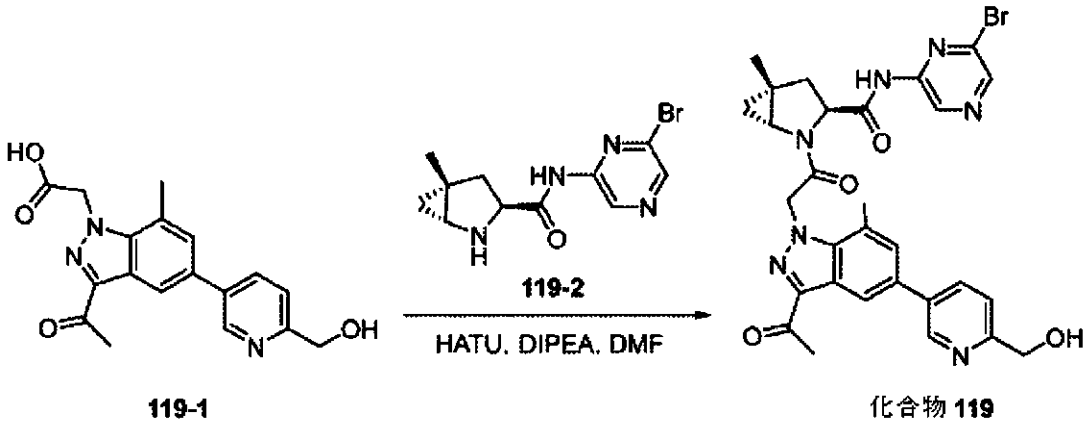
118-1　　化合物 118

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物１１８）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物１１８－１（０．０６ｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物１１８－２（０．０５８ｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１４１ｇ、０．３７１ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．１１４ｇ、０．８８４ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物１１８を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９２－０．９８（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），１．９８－２．１３（ｍ，４Ｈ），２．５３－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），３．５７－３．６６（ｍ，１Ｈ），４．４０（ｄｄ，Ｊ＝５．５，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｓ，２Ｈ），５．４５（ｓ，１Ｈ），５．６９（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０３（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．８０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），１０．３１（ｓ，１Ｈ）．

【０８９４】

スキーム９０．化合物１１９の合成

【化５０３】

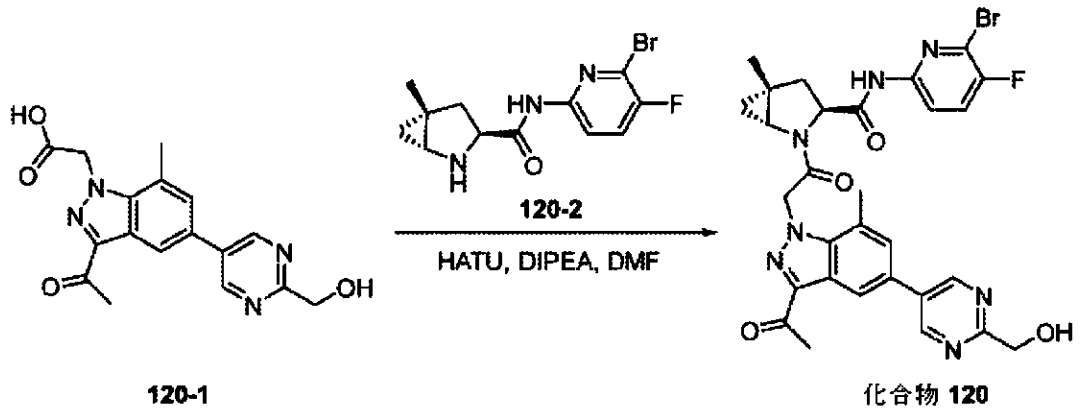


工程１：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（６－（ヒドロキシメチル）ピリジン－３－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモピラジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１１９）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物１１９－１（０．０３ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物１１９－２（０．０２６ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７１ｇ、０．１８６ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０５７ｇ、０．４４２ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物１１９を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８７－０．９５（ｍ，１Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），１．９６－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．５３－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．５６－３．７０（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｄｄ，Ｊ＝６．２，９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），５．４４（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．０９（ｄ，１Ｈ），７．５３－７．６７（ｍ，２Ｈ），８．１０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．８０（ｓ，１Ｈ），９．２７（ｓ，１Ｈ），１１．１６（ｓ，１Ｈ）．

【０８９５】

スキーム９１．化合物１２０の合成

【化５０４】

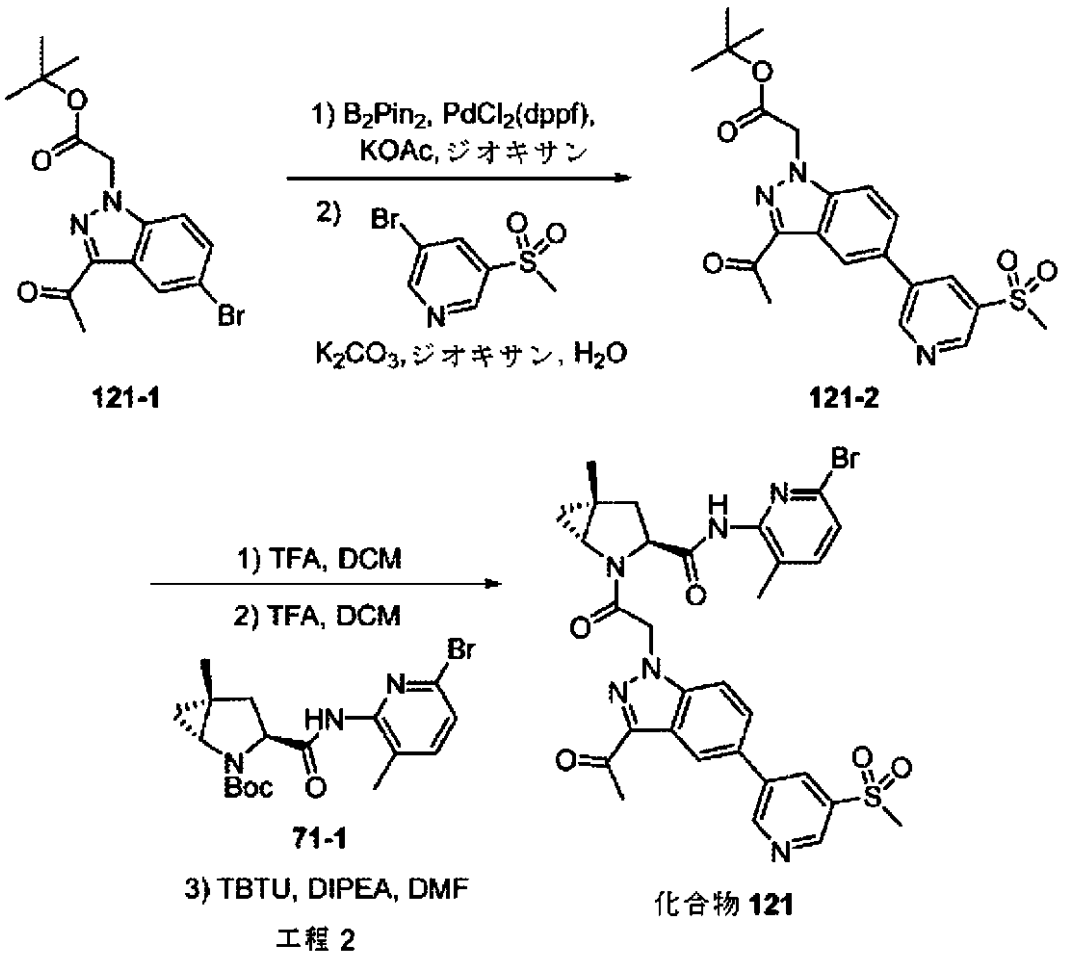


（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１２０）：ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物１２０－１（０．０４３ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、アルゴン雰囲気下、０℃で化合物１２０－２（０．０４ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．１０１ｇ、０．２６５ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０８１ｇ、０．６３０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物１２０を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８７－０．９２（ｍ，１Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），２．００（ｄｄ，Ｊ＝６．１，１３．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝２．３，５．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝６．１，９．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０８（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．８０－７．９０（ｍ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝３．３，８．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３２－８．３９（ｍ，１Ｈ），９．１１（ｓ，２Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ）．

【０８９６】

スキーム９２．化合物１２１の合成

【化５０５】



工程 2

工程１．ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１２１－２）：ジオキサン（４ｍＬ）中の化合物１２１－１（０．１ｇ、０．２７２ｍｍｏｌ、１当量）、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．０７９ｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１．２当量）、ＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ）（０．０１１ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、０．０５当量）、及びＫＯＡｃ（０．０５３ｇ、０．５４５ｍｍｏｌ、２当量）の不均一な溶液をアルゴンで脱気し、激しく撹拌しながら９０℃で一晩加熱した。得られた黒色の不均一な混合物を室温に冷却し、３－ブロモ－５－メタンスルホニルピリジン（０．０６１ｇ、０．２５８ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸カリウム（０．１１３ｇ、０．８１７ｍｍｏｌ、３当量）、及び水（１ｍＬ）を反応混合物に加えた。反応混合物を再びアルゴンで脱気し、１００℃で４時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。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０～２％ＭｅＯＨ）で精製して、化合物１２１－２を白色の固形物として得た。

【０８９７】

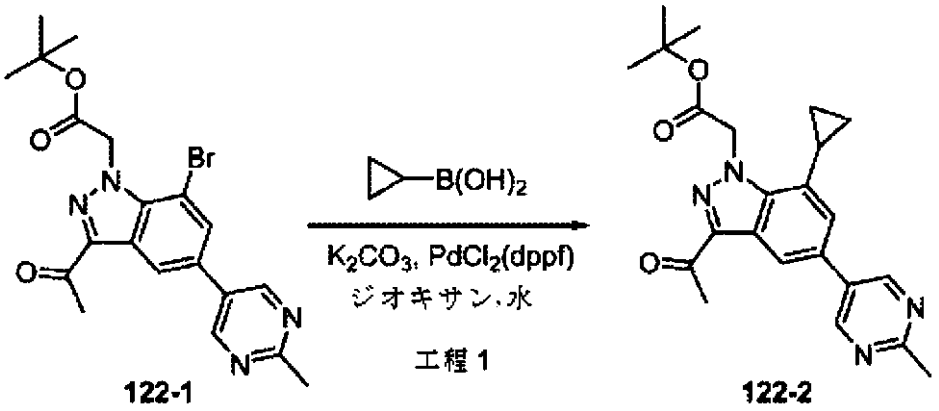
工程２：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１２１）：化合物１２１－２（０．０７ｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、１当量）を、２ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共にバイアル内で、室温で３時間撹拌した。別のバイアルで、化合物７１－１（０．０６７ｇ、０．１６３ｍｍｏｌ、１当量）を、１ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共に室温で３０分間撹拌した。両方のバイアルの内容物を合わせ、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解し、氷浴で冷却した。ＤＩＰＥＡ（０．１４２ｍＬ、

０．８１５ｍｍｏｌ、５当量）及びＴＢＴＵ（０．０５８ｇ、０．１７９ｍｍｏｌ、１．１当量）を連続的に加え、冷却浴を取り外した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、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、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。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０～２．５％ＭｅＯＨ）で精製して、化合物１２１を白色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ０．９３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４２（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｓ，１Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），３．１９（ｓ，４Ｈ），４．８４（ｄｄ，Ｊ＝３．０，８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５２（ｓ，２Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝１．７，８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．６５（ｓ，２Ｈ），９．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．２，１０．０Ｈｚ，２Ｈ）．

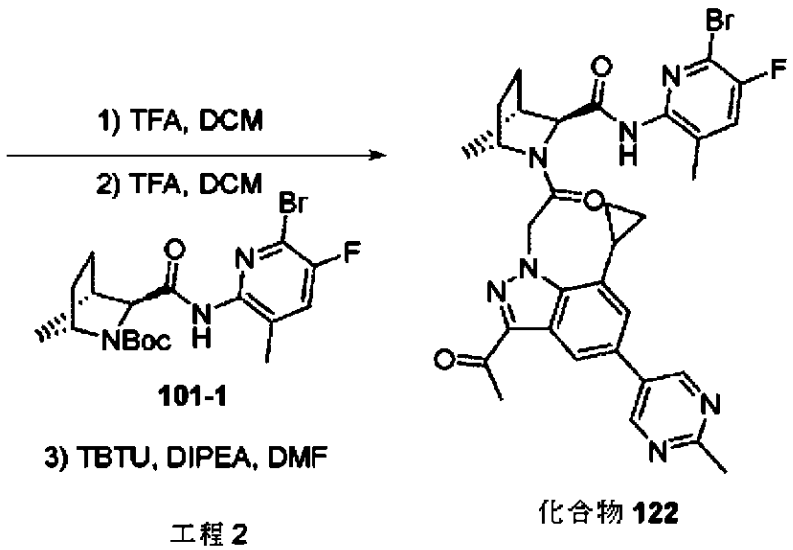
【０８９８】

スキーム９３．化合物１２２の合成

【化５０６】



【化５０７】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－シクロプロピル－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（１２２－２）

：１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の化合物１２２－１（０．１ｇ、０．２２５ｍｍｏｌ、１当量）、シクロプロピルボロン酸（０．０５８ｇ、０．６７４ｍｍｏｌ、３当量）、及び炭酸カリウム（０．０９３ｇ、０．６７４ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を、アルゴンで脱気し、１００℃で４５分間マイクロ波照射に供した。反応混合物を室温に冷却し、有機層を減圧下で濃縮した。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（ジクロロメタン中０～２％ＭｅＯＨ）で精製して、化合物１２２－２をクリーム色の固形物として得た。

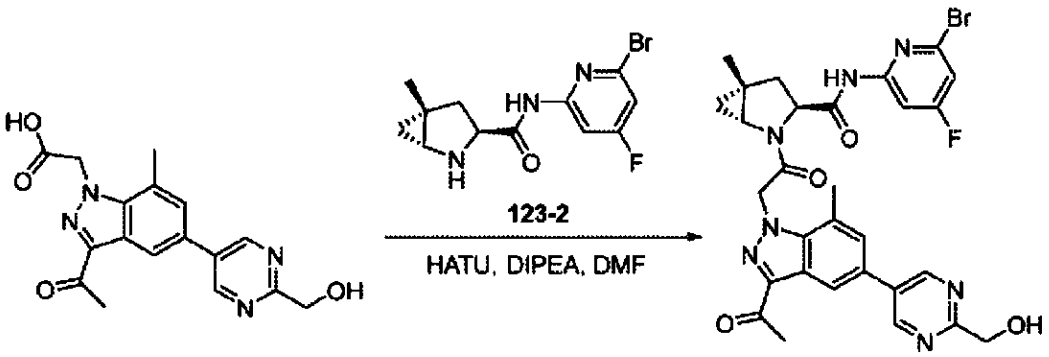
【０８９９】

工程２．（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－シクロプロピル－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－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボキサミド（化合物１２２）：化合物１２２－２（０．０７ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ、１当量）を、２ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共に、バイアル内で、室温で３時間撹拌した。別のバイアルで、化合物１０１－１（０．０７４ｇ、０．１７２ｍｍｏｌ、１当量）を、１ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共に室温で３０分間撹拌した。両方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（２ｍＬ）に溶解し、氷浴で冷却した。ＤＩＰＥＡ（０．１５１ｍＬ、０．８６１ｍｍｏｌ、５当量）及びＴＢＴＵ（０．０６１ｇ、０．１８９ｍｍｏｌ、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分間撹拌し、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、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、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０～２．５％ＭｅＯＨ）で精製して、化合物１２２を白色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ０．８４－０．８７（ｍ，１Ｈ），１．０２－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．８５（ｍ，６Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．４９（ｍ，１Ｈ）２．６９（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），３．０７（ｓ，１Ｈ），４．４５（ｓ，１Ｈ），４．５９（ｓ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝１６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．８７（ｓ，２Ｈ）．

【０９００】

スキーム９４．化合物１２３の合成

【化５０８】



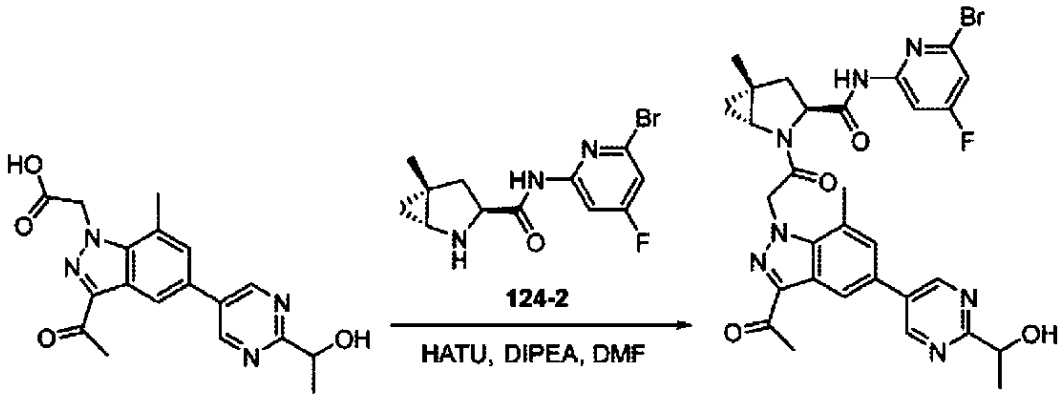
（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－４－フルオロピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１２３）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物１２３－１（０．０３ｇ、０．０８８ｍｍ

ｏｌ、１当量）の溶液に、１２３－２（０．０２８ｇ、０．０８８ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７ｇ、０．１８５ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０５７ｇ、０．４４１ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物１２３を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８９－０．９６（ｍ，１Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），２．００（ｄｄ，Ｊ＝６．２，１３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４３－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．６８（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝６．１，９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），５．３３（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０８（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝２．０，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝２．０，１１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１１（ｓ，２Ｈ），１１．１１（ｓ，１Ｈ）．

【０９０１】

スキーム９５．化合物１２４の合成

【化５０９】



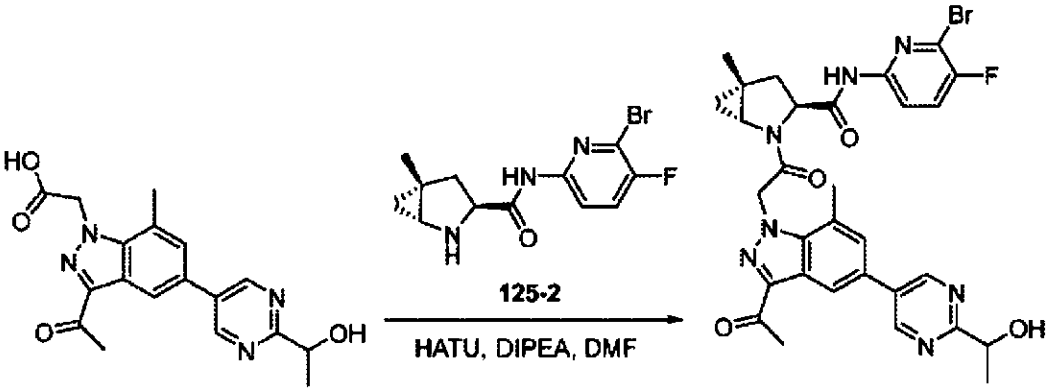
工程１：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（１－ヒドロキシエチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－４－フルオロピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１２４）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物１２４－１（０．０３４ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物１２４－２（０．０３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７７ｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０６２ｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物１２４を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８９－０．９２（ｍ，１Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），２．００（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝６．１，９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｑ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０８（ｄ，Ｊ＝１

７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝２．０，７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．８６（ｄｄ，Ｊ＝２．０，１１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１１（ｓ，２Ｈ），１１．１１（ｓ，１Ｈ）．

【０９０２】

スキーム９６．化合物１２５の合成

【化５１０】

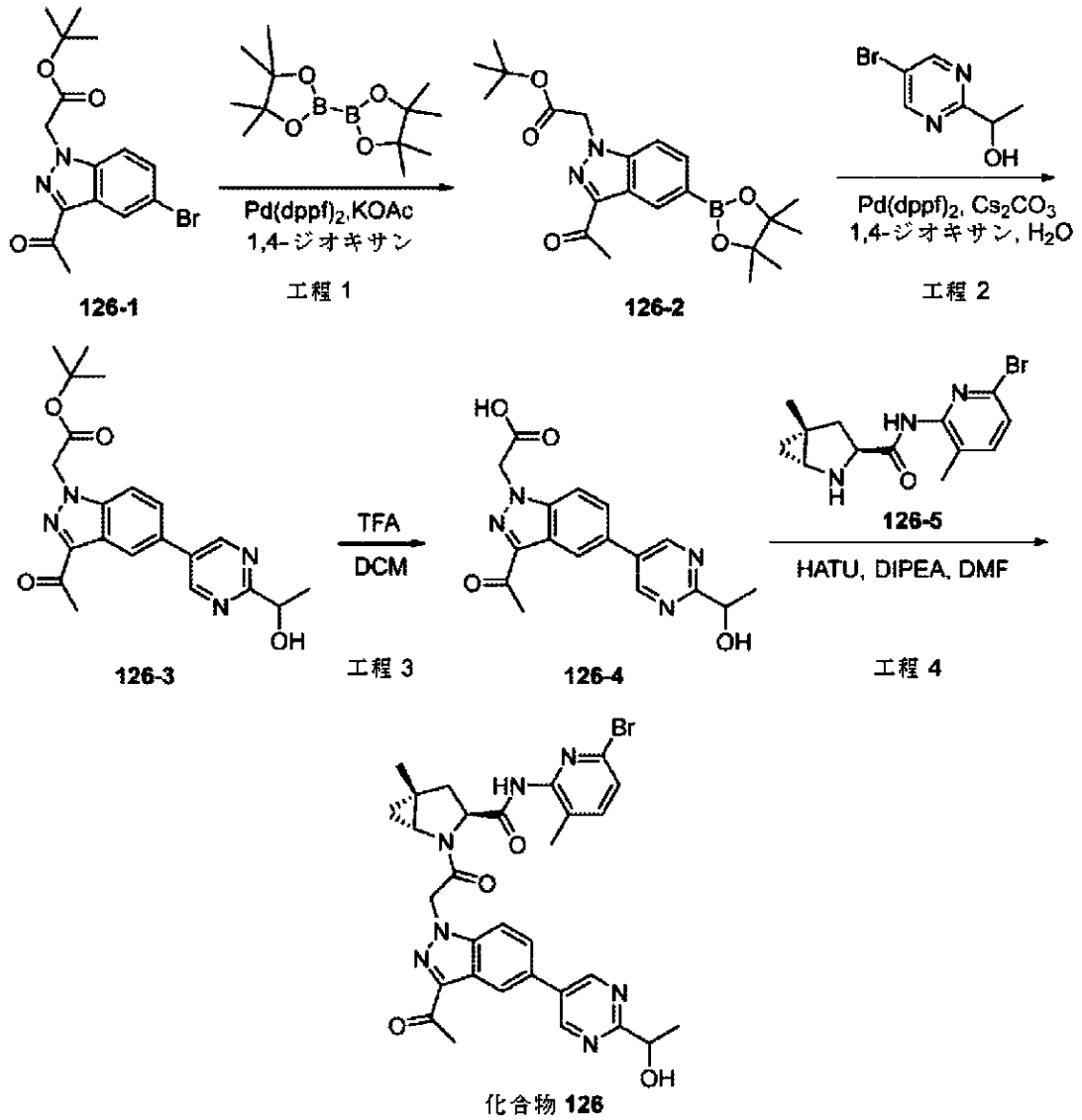


（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（１－ヒドロキシエチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－５－フルオロピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１２５）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物１２５－１（０．０３ｇ、０．０８５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物１２５－２（０．０２７ｇ、０．０８５ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０６８ｇ、０．１７８ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０５５ｇ、０．４２３ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物１２５を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．８９－０．９３（ｍ，１Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），２．００（ｄｄ，Ｊ＝６．１，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４５－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝６．１，９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｐ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６４－５．７９（ｍ，１Ｈ），６．０８（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．８４－７．９５（ｍ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝３．３，８．９Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１１（ｓ，２Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ）．

【０９０３】

スキーム９７．化合物１２６の合成

【化５１１】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－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）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１２６－２）：アルゴン雰囲気下の１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の化合物１２６－１（０．１ｇ、０．２８３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．０７２ｇ、０．２８３ｍｍｏｌ、１当量）、ＫＯＡｃ（０．０５６ｇ、０．５６６ｍｍｏｌ、２当量）、及び［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）、（０．０１２ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で４時間撹拌し、精製せずに次の合成工程に使用した。

【０９０４】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－（１－ヒドロキシエチル）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１２６－３）：１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）中の化合物１２６－２（０．１１３ｇ、０．２８３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）エタノール（０．０５７ｇ、０．２８３ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．１８４ｇ、０．５６６ｍｍｏｌ、２当量）、及び［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）（０．０１２ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物１２６－

３を得た。

【０９０５】

工程３：２－（３－アセチル－５－（２－（１－ヒドロキシエチル）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（１２６－４）：アルゴン雰囲気下、０℃のジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物１２６－３（０．０９２ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。この物質を、精製せずに次の合成工程に直接使用した。

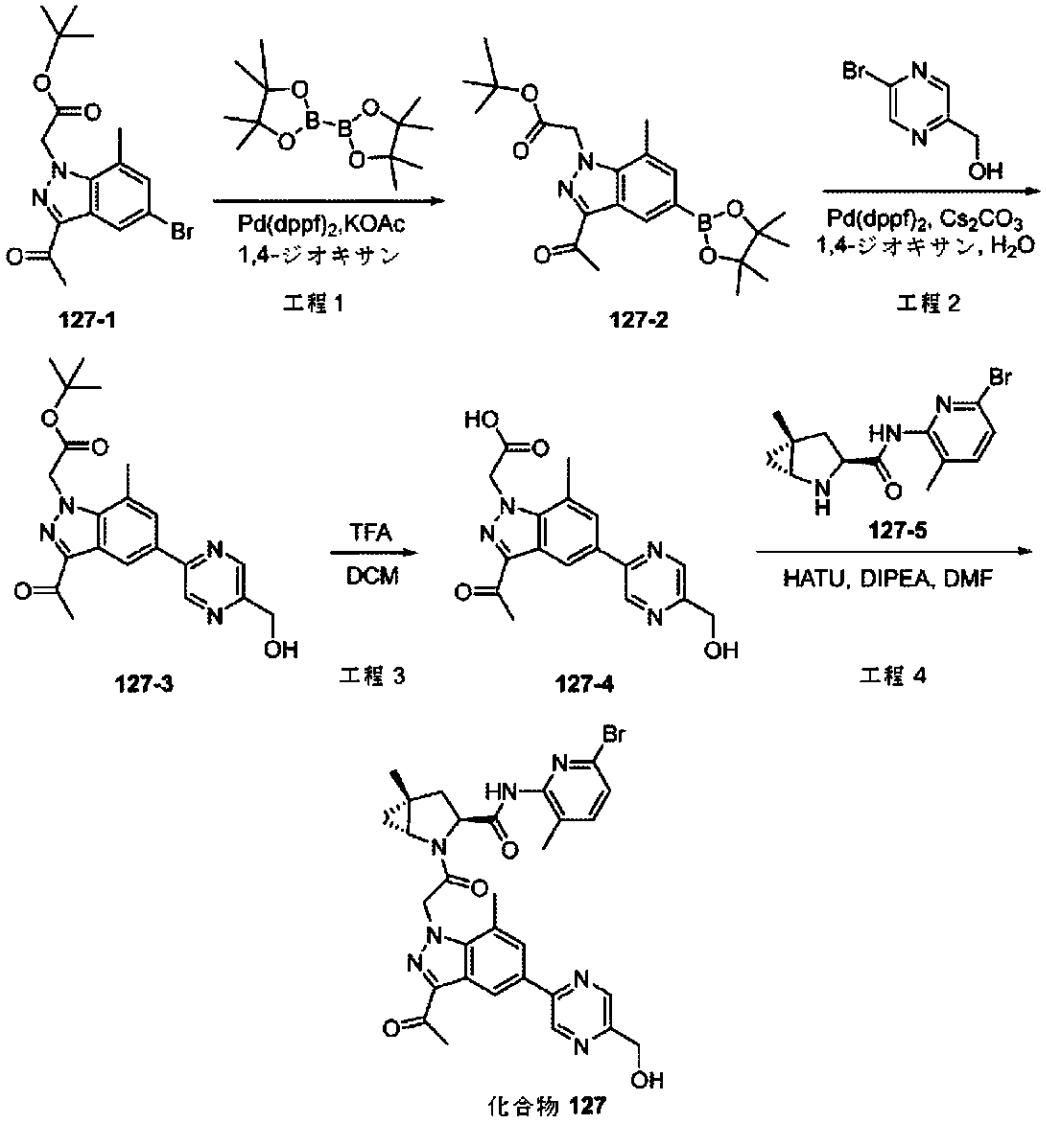
【０９０６】

工程４：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（１－ヒドロキシエチル）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－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物１２６）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物１２６－５（０．０３３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物１２６－４（０．０３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７７ｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０６２ｇ、０．１１ｍＬ、０．４８０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物１２６を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９７－１．０６（ｍ，２Ｈ），１．２３－１．２９（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），２．０５（ｓ，４Ｈ），２．５５－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８７（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．９１（ｍ，２Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），９．１４（ｓ，２Ｈ），１０．２６（ｓ，１Ｈ）．

【０９０７】

スキーム９８．化合物１２７の合成

【化５１２】



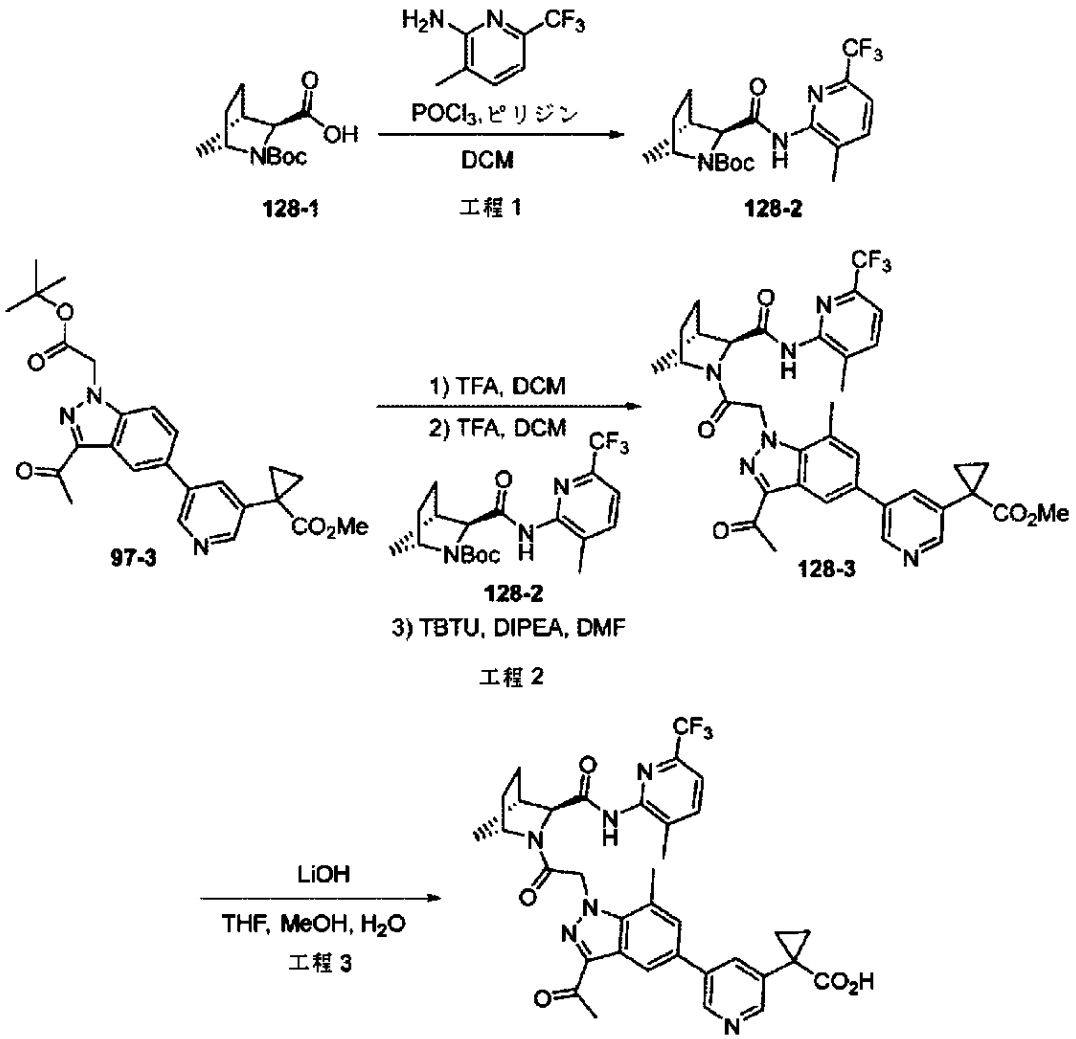
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－メチル－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１２７－２）：アルゴン雰囲気下の１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の化合物１２７－１（０．１３６ｇ、０．３７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．０９４ｇ、０．３７ｍｍｏｌ、１当量）、ＫＯＡｃ（０．０７３ｇ、０．７４１ｍｍｏｌ、２当量）、及び［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）、（０．０１５ｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で４時間撹拌し、精製せずに次の合成工程に使用した。

【０９０８】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（５－（ヒドロキシメチル）ピラジン－２－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１２７－３）：１，４－ジオキサン（１ｍＬ）及び水（０．１ｍＬ）中の化合物１２７－２（０．１５３ｇ、０．３７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、（５－ブロモピラジン－２－イル）メタノール（０．０７ｇ、０．３７ｍｍｏｌ、１当量）、炭酸セシウム（０．３５５ｇ、１．０９ｍｍｏｌ、２当量）及び［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）（０．０１５ｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加えた。反応混合物を９０℃で５時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラム

クロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物１２７－３を得た。
【０９０９】
工程３：２－（３－アセチル－５－（５－（ヒドロキシメチル）ピラジン－２－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（１２７－４）：アルゴン雰囲気下、０℃のジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物１２７－４（０．０９２ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、次いで濃縮乾固した。残存した物質を、次の合成工程に直接使用した。
【０９１０】
工程４：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（５－（ヒドロキシメチル）ピラジン－２－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物１２７）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（２ｍＬ）中の化合物１２７－５（０．０３３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物１２７－４（０．０３ｇ、０．０９６ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０７７ｇ、０．２０２ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０６２ｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物１２７を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９２－０．９６（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），２．００－２．０８（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），５．６１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７０（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０３（ｄ，Ｊ＝１７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），８．７４－８．９０（ｍ，２Ｈ），９．１８（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），１０．３１（ｓ，１Ｈ）．
【０９１１】
スキーム９９．化合物１２８の合成

【化５１３】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－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［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート（１２８－２）：ジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物１２８－１（（３Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－３－カルボン酸、０．１ｇ、０．４１４ｍｍｏｌ、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（０．０７３ｇ、０．４１４ｍｍｏｌ、１当量）、及びピリジン（０．１６８ｍＬ、２．０７２ｍｍｏｌ、５当量）の氷冷溶液に、オキシ塩化リン（０．０３７ｍＬ、１当量）を滴下した。溶液を０℃で１時間撹拌し、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クエンチした。次いで、反応混合物を室温で３０分間撹拌し、ジクロロメタンで希釈し、冷１Ｎ　ＨＣｌ水溶液で繰り返し洗浄して、未反応の３－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミンを除去した。最後に、有機層を水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、０．１０ｇの淡黄色の固形物を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【０９１２】

工程２．メチル１－（５－（３－アセチル－７－メチル－１－（２－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－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［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（１２８－３）：化合物９７－３（メチル１－（５－｛３－アセチル－１－［２

－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル］－７－メチルインダゾール－５－イル}ピリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボキシレート、０．０５ｇ、０．１０８ｍｍｏｌ、１当量）を、２ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共にバイアル内で、室温で３時間撹拌した。別のバイアルで、化合物１２８－２（ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－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［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシレート、０．０４７ｇ、０．１１９ｍｍｏｌ、１．１当量）を、１ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共に室温で３０分間撹拌した。両方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（１ｍＬ）に溶解し、氷浴で冷却した。ＤＩＰＥＡ（０．０９４ｍＬ、５当量）及びＴＢＴＵ（０．０３８ｇ、０．１１９ｍｍｏｌ、１．１当量）を連続的に加え、冷却浴を取り外した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、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、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）、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０～２．５％ＭｅＯＨ）で精製して、化合物１２８－３を白色の固形物として得た。

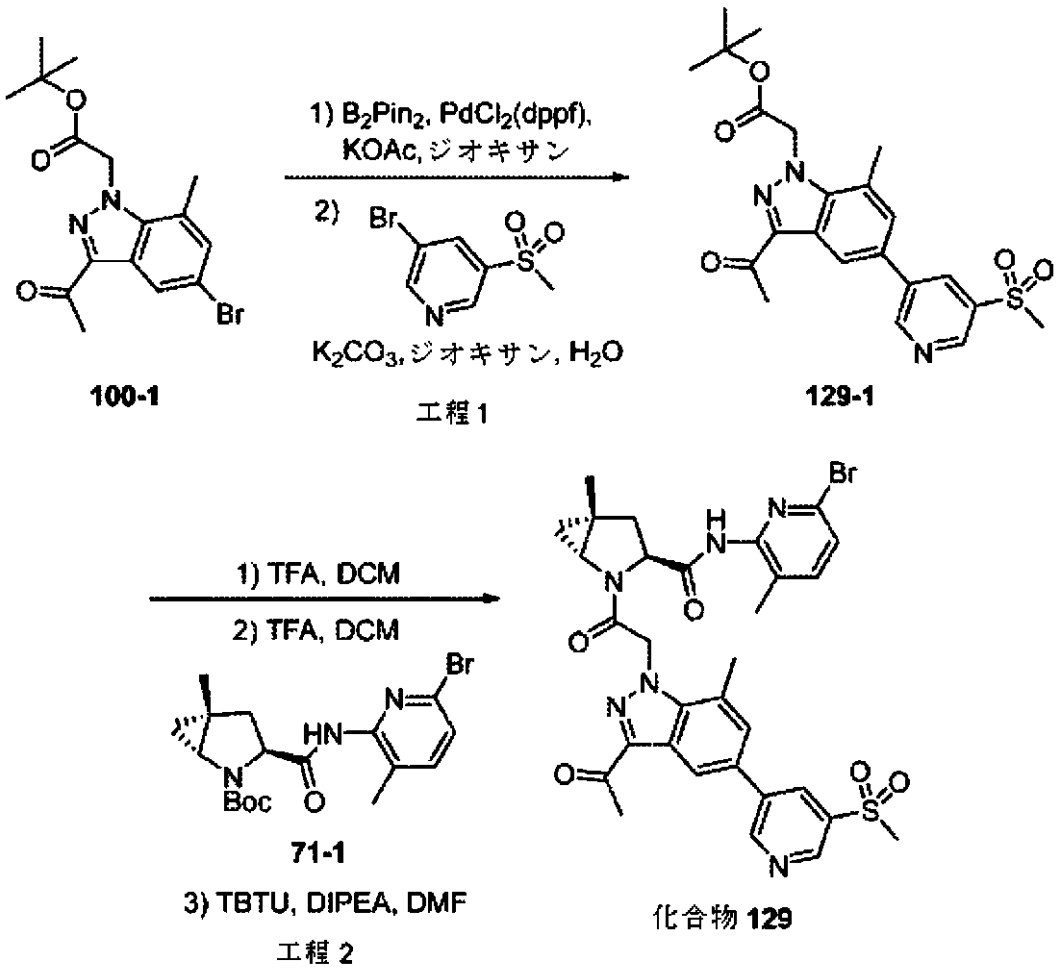
【０９１３】

工程３．１－（５－（３－アセチル－７－メチル－１－（２－（（１Ｓ，３Ｓ，４Ｒ）－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［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－２－オキソエチル）－１Ｈ－インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル）シクロプロパン－１－カルボン酸（化合物１２８）：ＴＨＦ（２ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の化合物１２８－３（メチル１－［５－（３－アセチル－７－メチル－１－｛２－［（３Ｓ）－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［２．２．１］ヘプタン－２－イル］－２－オキソエチル｝インダゾール－５－イル）ピリジン－３－イル］シクロプロパン－１－カルボキシレート、０．０４ｇ、０．０５８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム（０．００４ｇ、０．０８７ｍｍｏｌ、１．５当量）を加えた。反応混合物を２４時間撹拌し、次いで有機溶媒を減圧下で除去した。水相をエーテルで１回抽出し、エーテル抽出物を廃棄した。水層を氷浴で冷却し、２Ｎ　ＨＣｌ水溶液で酸性化した。いくらかの白い沈殿物が現れ、それらは水性ＨＣｌをさらに添加する中で溶解した。次いで、この水相を分取ＨＰＬＣに供して、化合物１２８を白色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１．３７－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．７０（ｍ，５Ｈ），１．７８－１．８７（ｍ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．９２（ｓ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．６１（ｓ，１Ｈ），５．７２（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８４（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３０－８．３９（ｍ，２Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），８．９１（ｓ，１Ｈ），１０．４９（ｓ，１Ｈ），１２．６３（ｓ，１Ｈ）．

【０９１４】

スキーム１００．化合物１２９の合成

【化５１４】



工程１．ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－メチル－５－（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１２９－１）：１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中の化合物１００－１（０．１０４ｇ、０．２８３ｍｍｏｌ、１当量）、ビス（ピナコラート）ジボロン（０．１０８ｇ、０．４２５ｍｍｏｌ、１．５当量）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（０．０１１ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、０．０５当量）、及びＫＯＡｃ（０．０５６ｇ、０．５６６ｍｍｏｌ、２当量）の不均一な溶液をアルゴンで脱気し、激しく撹拌しながら９０℃で一晩加熱した。得られた黒色の不均一な混合物を室温に冷却し、３－ブロモ－５－メタンスルホニルピリジン（０．０８ｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１．２当量）、炭酸カリウム（０．１１３ｇ、０．８１７ｍｍｏｌ、３当量）、及び水（１ｍＬ）を反応混合物に加えた。反応混合物を再びアルゴンで脱気し、１００℃で４時間加熱し、次いで反応混合物を室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。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０～２％ＭｅＯＨ）で精製して、化合物１２９－１を無色の樹脂として得た。

【０９１５】

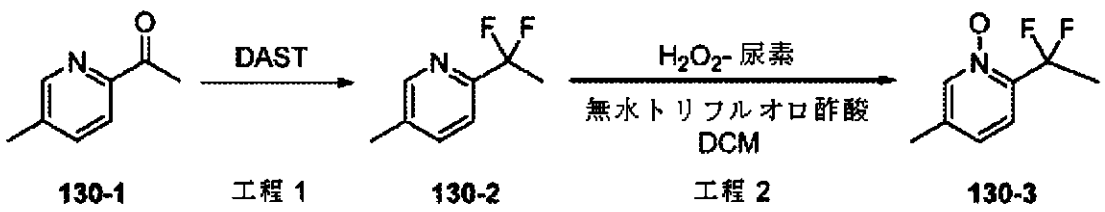
工程２：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－メチル－５－（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１２９）：化合物１２９－１（０．０８８ｇ、０．０８ｍＬ、０．１９７ｍｍｏｌ、１当量）を、２ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共にバイアル内で、室温で３時間撹拌した。別のバイアルで、化合物７１－１（０．０８１ｇ、０．１９７ｍｍｏｌ、１当量）を、１ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共に室温で３０分間撹拌した。両方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（２ｍＬ）に溶解し、氷浴で冷却した。ＤＩＰＥＡ（０．１５７ｍＬ、５当量）及びＴＢＴＵ（０．０６４ｇ、１．１当量）を連続的に加え、冷却浴を取り外した。反応混合物を室温で３０分間撹拌し、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、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。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０～２．５％ＭｅＯＨ）で精製して、化合物１２９を白色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ０．９５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．４３（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝８．９，１３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｓ，４Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），３．１８（ｓ，４Ｈ），４．８０－４．８８（ｍ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），８．４２（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），９．１３（ｄｄ，Ｊ＝２．２，１４．９Ｈｚ，２Ｈ）．

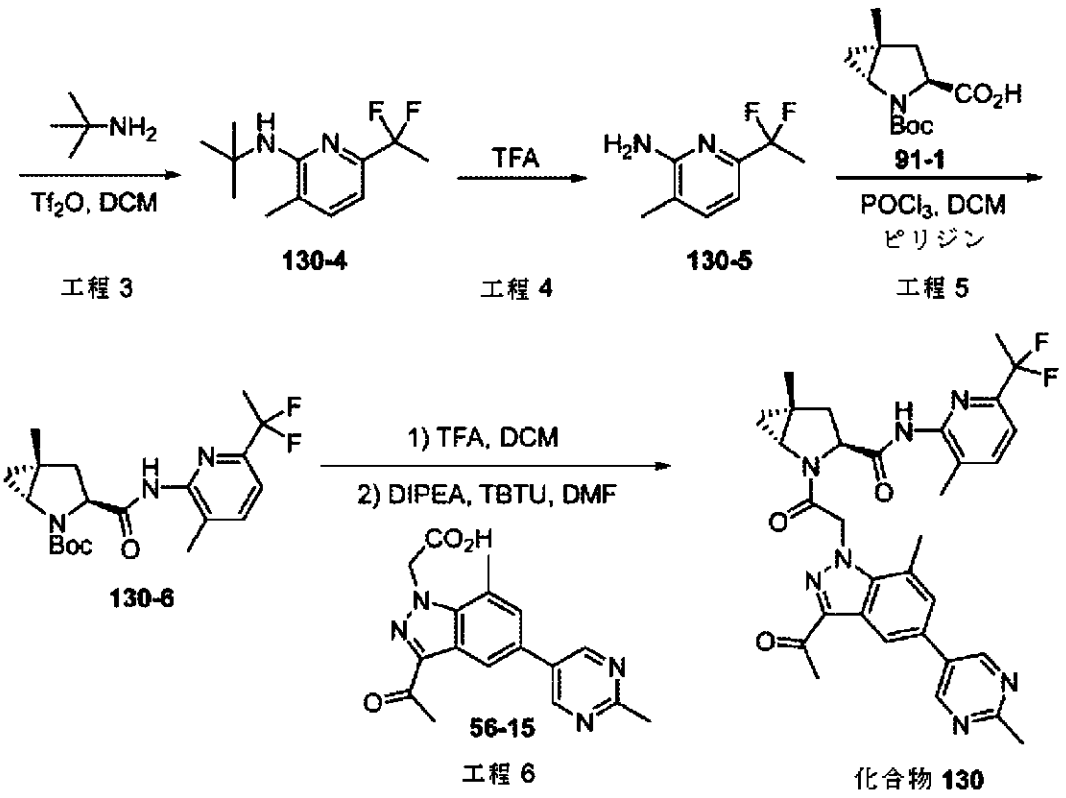
【０９１６】

スキーム１０１．化合物１３０の合成

【化５１５】



【化５１６】



工程１：２－（１，１－ジフルオロエチル）－５－メチルピリジン（１３０－２）：Ｌｏｓ，Ｍ．Ｒ．ｅｔ ａｌ Ｕ．Ｓ．，８２８８４２２，２０１２の手順に従って調製した。

【０９１７】

工程２：２－（１，１－ジフルオロエチル）－５－メチルピリジン－Ｎ－オキシド（１３０－３）：CH_2Cl_2（５０ｍＬ）中の化合物１３０－２（２．２ｇ）の氷冷溶液に、固体過酸化水素尿素錯体（２．０３ｇ）を加え、次いで無水トリフルオロ酢酸（３．２ｍＬ）を滴下した。添加が完了した後、冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をCH_2Cl_2で希釈し、有機層を、水、メタ重亜硫酸ナトリウム飽和水溶液で洗浄し、乾燥させた（Na_2SO_4）。有機層を濾過し、濃縮して薄茶色の液体を取得し、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【０９１８】

工程３：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－（１，１－ジフルオロエチル）－３－メチルピリジン－２－アミン（１３０－４）：CH_2Cl_2（５０ｍＬ）中の－２０℃の化合物１３０－３（２．２ｇ）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルアミン（６．９ｍＬ）を加え、続いてトリフルオロメタンスルホン酸無水物（６．６ｍＬ）を滴下した。－２０℃で１時間撹拌した後、水を加えることにより反応混合物をクエンチした。層を分離し、有機層を飽和K_2CO_3で洗浄した。次いで、有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。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：ヘキサン中０～０．５％ＥｔＯＡｃ）で精製して、化合物１３０－４を無色の液体として得た。

【０９１９】

工程４：６－（１，１－ジフルオロエチル）－３－メチルピリジン－２－アミン（１３０－５）：ＴＦＡ（３ｍＬ）中の化合物１３０－４（０．３０３ｇ）の溶液を室温で一晩撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去した。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。有機層を分離し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して淡黄色の油状物を取得し、これをさらに精製することなく使用した。

【０９２０】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－（１，１－ジフルオロエチル）－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－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（１３０－６）：ジクロロメタン（２ｍＬ）中の化合物９１－１（０．１１２ｇ、０．４６４ｍｍｏｌ、１当量）、化合物１３０－５（０．０８ｇ、０．４６４ｍｍｏｌ、１当量）、及びピリジン（０．１８４ｇ、０．１８８ｍＬ、２．３２１ｍｍｏｌ、５当量）の氷冷溶液に、オキシ塩化リン（０．０７１ｇ、０．０４２ｍＬ、０．４６４ｍｍｏｌ、１当量）を滴下した。添加が完了した後、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えることにより反応をクエンチし、室温で１５分間撹拌した。層を分離し、水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を冷１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（２×２５ｍＬ）及び水で洗浄した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮して、化合物１３０－６を淡黄色の固形物として取得し、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【０９２１】

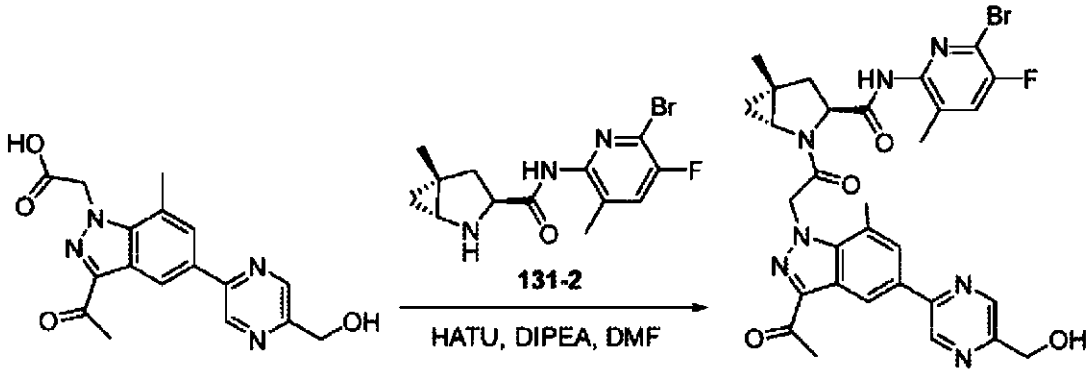
工程６：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－（１，１－ジフルオロエチル）－３－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１３０）：化合物１３０－６（０．０７ｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、１当量）を、１ｍＬのＴＦＡ及び１ｍＬのジクロロメタンと共に室温で３０分間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣をＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解した。化合物５６－１５（０．０５７ｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、１当量）をこの溶液に加え、続いてＤＩＰＥＡ（０．１５４ｍＬ、０．８８５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を氷浴で冷却し、ＴＢＴＵ（０．０６３ｇ、０．１９５ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた後、冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をジクロロメタンに溶解し、次いで飽和重炭酸ナトリウ

ム水溶液で洗浄した。最後に、有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮した。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０～２．５％ＭｅＯＨ）で精製して、化合物１３０をクリーム色の固形物として得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ０．９４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．４４（ｓ，３Ｈ），１．９１（ｔ，Ｊ＝１８．５Ｈｚ，３Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），２．３３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１３．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），３．１８（ｄｄ，Ｊ＝２．３，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４６（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｓ，２Ｈ）．^{19}Ｆ ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ－９１．１．

【０９２２】

スキーム１０２．化合物１３１の合成

【化５１７】

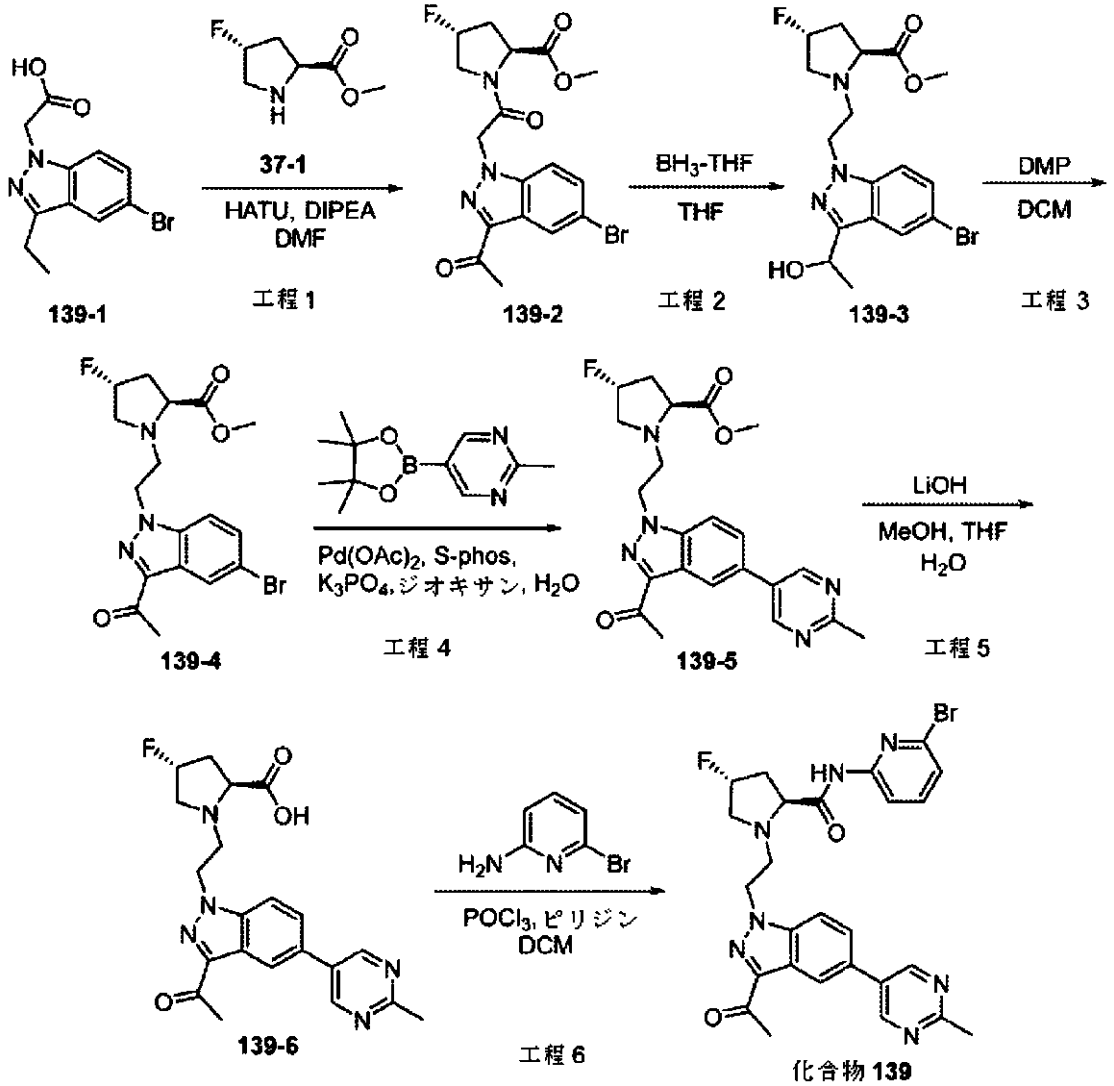


（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（５－（ヒドロキシメチル）ピラジン－２－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１３１）：アルゴン雰囲気下、０℃のジメチルホルムアミド（１ｍＬ）中の化合物１３１－１（０．０１ｇ、０．０２９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、化合物１３１－２（０．０１ｇ、０．０２９ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（０．０２３ｇ、０．０６２ｍｍｏｌ、２．１当量）、及びＤＩＰＥＡ（０．０１９ｇ、０．１４７ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌し、次いで水（１０容量）でクエンチした。混合物をＤＣＭで抽出し、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、次いで濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出）で精製して、化合物１３１を得た。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ０．９１－０．９８（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），１．９８－２．１０（ｍ，４Ｈ），２．５３－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄｄ，Ｊ＝５．５，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），５．６１（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０３（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），８．７６－８．８５（ｍ，２Ｈ），９．１８（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），１０．３１（ｓ，１Ｈ）．

【０９２３】

スキーム１０３．化合物１３９の合成

【化５１８】



工程１：（２Ｓ，４Ｒ）－メチル１－（２－（３－アセチル－５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキシレート（１３９－２）：ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の化合物１３９－１（１．０ｇ、３．３８ｍｍｏｌ）及び化合物３７－１（４９７ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（２．１８ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（１．９２７ｇ、５．０７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液及びブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：１～６０：１）で精製し、化合物１３９－２（１．２５ｇ、収率８７．１％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　４２６／４２８　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９２４】

工程２：（２Ｓ，４Ｒ）－メチル１－（２－（５－ブロモ－３－（１－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）エチル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキシレート（１３９－３）：ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の化合物１３９－２（６００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、ＢＨ$_3$－ＴＨＦ（７ｍＬ、７ｍｍｏｌ、１Ｍ）を滴下し、混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下、６５℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、ＭｅＯＨ（８ｍＬ）を滴下してクエンチし、混合物を７０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、ＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシ

リカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：１）で精製し、化合物１３９－３（１２０ｍｇ、収率２０．８％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ： ４１４／４１６ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９２５】

工程３：（２Ｓ，４Ｒ）－メチル１－（２－（３－アセチル－５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－１－イル）エチル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキシレート（１３９－４）：ＤＣＭ中の化合物１３９－３（１２０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の溶液に、デス－マーチンペルヨージナン（２４６ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物をＤＣＭで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液及びブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１～５：１）で精製して、化合物１３９－４（７７ｍｇ、収率６４．６％）を淡黄色の油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ：４１２／４１４ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９２６】

工程４：（２Ｓ，４Ｒ）－メチル１－（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）エチル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキシレート（１３９－５）：１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の化合物１３９－４（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）、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（４２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、及びＫ$_2$ＰＯ$_4$（６４ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（３ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）及びＳ－ｐｈｏｓ（５ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を加え、混合物をＮ$_2$下で３回脱気した。反応混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下、９５℃で４時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を水で希釈し、次いで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$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：１～４０：１）で精製して、化合物１３９－５（４３ｍｇ、収率８４．３％）を淡黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４２６ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９２７】

工程５：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（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）エチル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボン酸（１３９－６）：メタノール（２ｍＬ）及びＴＨＦ（１ｍＬ）中の化合物１３９－５（４３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、水（１ｍＬ）中のＬｉＯＨ（２１ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の溶液を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を水で希釈し、エーテルで洗浄した。水層を０．５Ｎ ＨＣｌ水溶液でｐＨ約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Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物１３９－６（４０ｍｇ、収率９７．６％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４１２ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９２８】

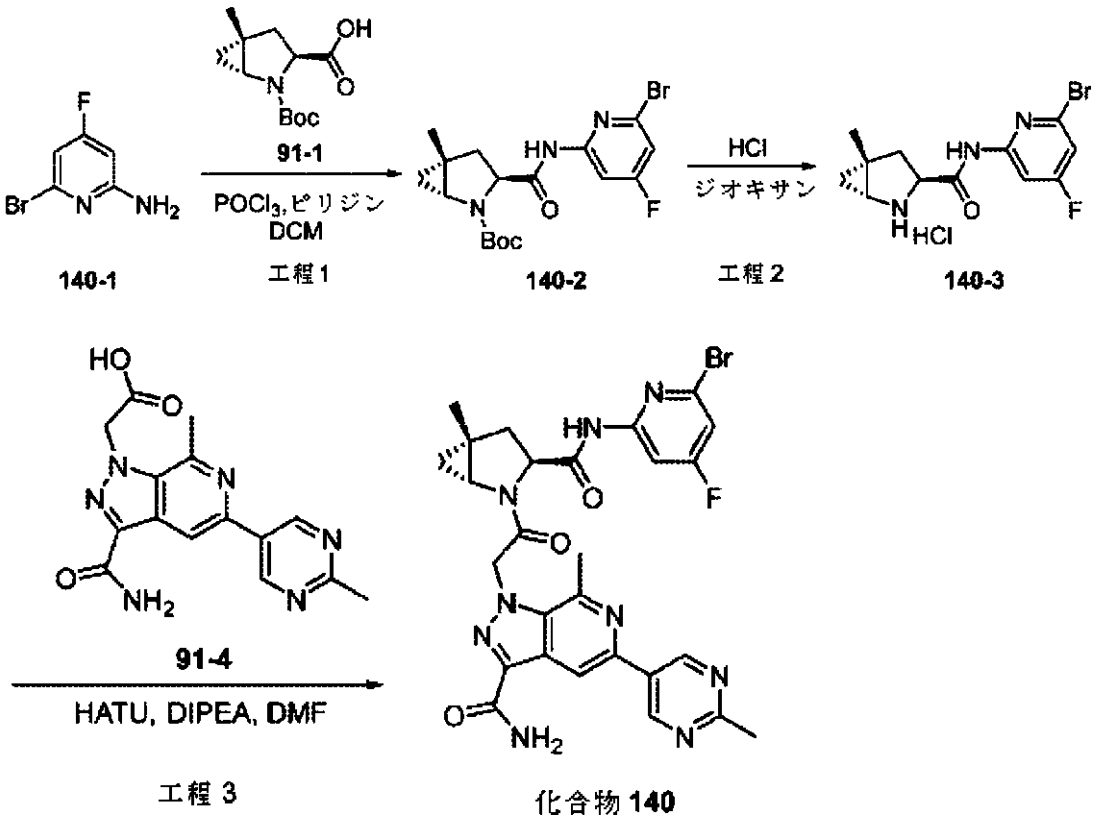
工程６：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（３－アセチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）エチル）－Ｎ－（６－ブロモピリジン－２－イル）－４－フルオロピロリジン－２－カルボキサミド（化合物１３９）：ＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物１３９－６（２０ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）及び６－ブロモピリジン－２－アミン（８ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、ピリジン（３２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びＰＯＣｌ$_3$（８ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、ＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１３９（２．７ｍｇ、収率９．８％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ ８．９４ （ｓ，２Ｈ），８．４８（ｓ，１Ｈ），７．８２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．８，８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ ＝ ８．８，８．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５０ （ｔ，Ｊ ＝ ８．０ Ｈｚ，１

Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｔ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，０．５Ｈ），５．１３（ｔ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，０．５Ｈ），４．７８－４．７２（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．５７（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝２６．４，２６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．４２（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８６（ｍ，１Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６６／５６８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９２９】

スキーム１０４．化合物１４０の合成

【化５１９】



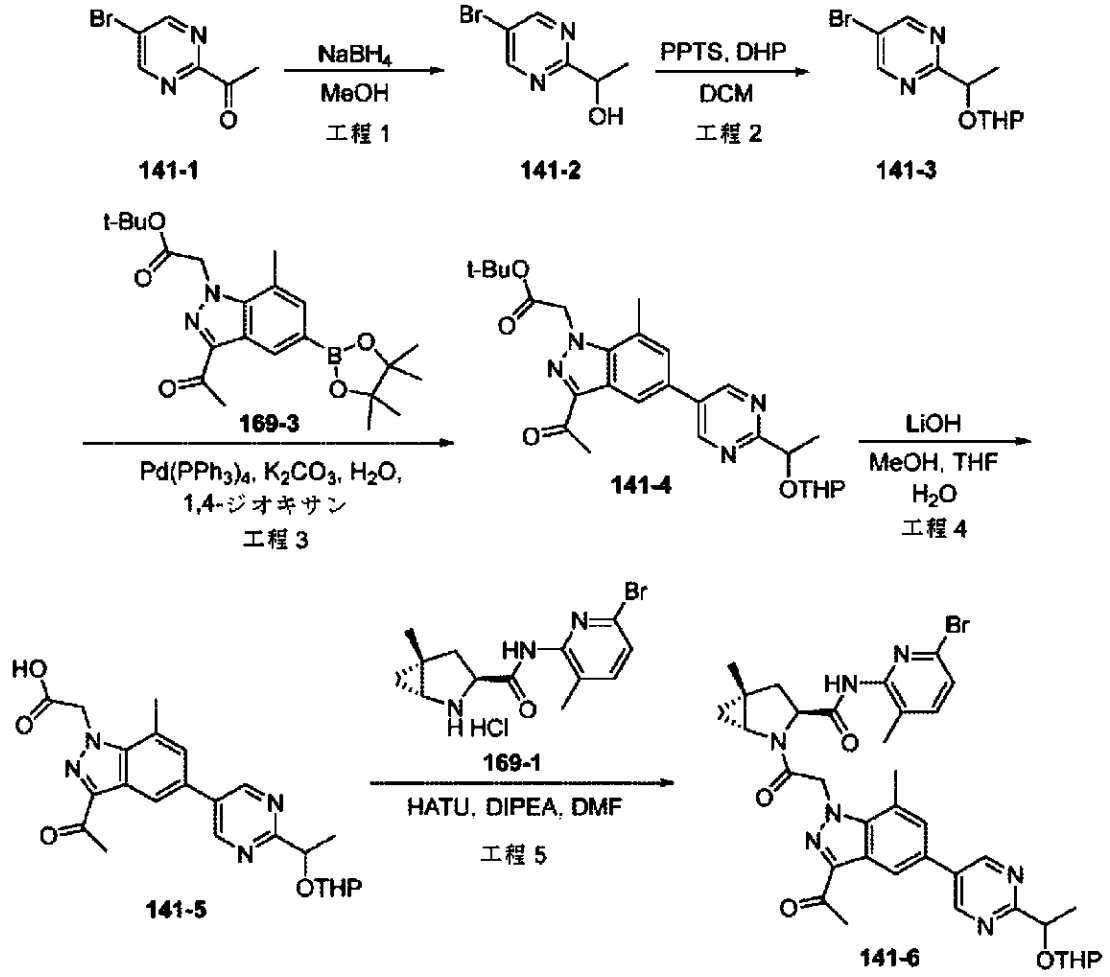
工程１：３－（６－ブロモ－４－フルオロ－ピリジン－２－イルカルバモイル）－５－メチル－２－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１４０－２）：ＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物１４０－１（１５ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）及び化合物９１－１（１９ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、ピリジン（３１ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）及び$POCl_3$（１８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、ＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３０：１～１２：１）で精製して、化合物１４０－２（２０ｍｇ、収率６１．３％）を明色の油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４／４１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９３０】

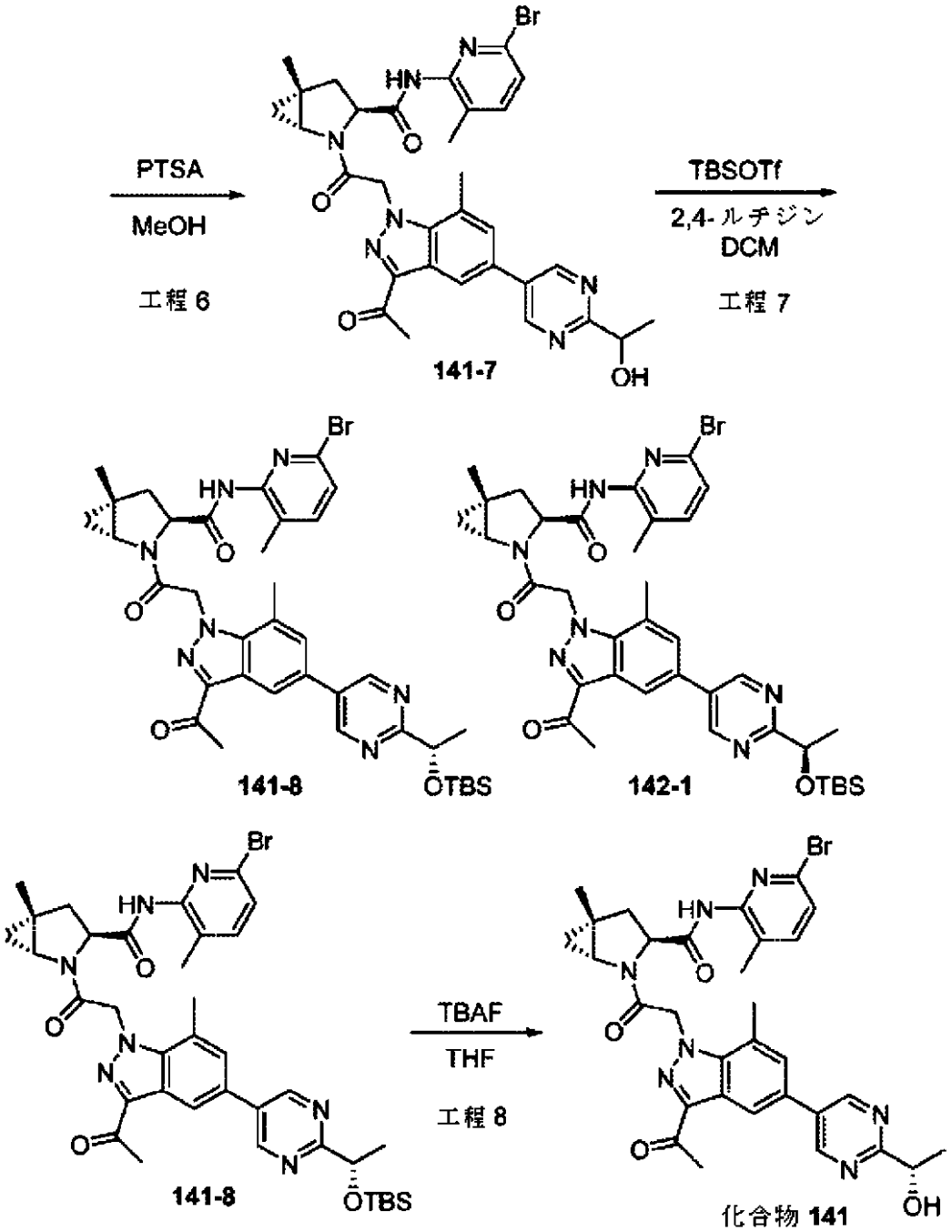
工程２：５－メチル－２－アザ－ビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸（６－ブロモ－４－フルオロ－ピリジン－２－イル）－アミド塩酸塩（１４０－３）：化合物１４０－２（２０ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を含む１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の４Ｍ塩化水素の溶液を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物１４０－３（１５ｍｇ、収率８６．２％）を白色の固

形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３１４／３１６ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．
【０９３１】
工程３：１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモ－４－フルオロピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－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）－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物１４０）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物１４０－３（１５ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）及び化合物９１－４（１６ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（３１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（２７ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$ＮＨ_{4}$Ｃｌ水溶液及びブラインで洗浄し、無水$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝４０：１）で精製して、化合物１４０（３．０ｍｇ、収率１０．１％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， $ＣＤ_{3}ＯＤ$）δ ９．３３ （ｓ， ２Ｈ），８．５５ （ｓ， １Ｈ），７．９０ （ｄ， Ｊ ＝ １０．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４ （ｄｄ， Ｊ ＝ ７．６， ７．６ Ｈｚ， １Ｈ），６．０２ （ｄ， Ｊ ＝ １７．６ Ｈｚ， １Ｈ），５．８５ （ｄ， Ｊ ＝ １７．６Ｈｚ， １Ｈ），４．４９ （ｄｄ， Ｊ ＝ ９．２， ９．２ Ｈｚ， １Ｈ），３．５９ － ３．５４ （ｍ， １Ｈ），２．９７ （ｓ， ３Ｈ），２．７５（ｓ， ３Ｈ），２．５８ （ｄｄ， Ｊ ＝ １３．２， １３．２ Ｈｚ， １Ｈ），２．１８ （ｄｄ， Ｊ ＝ １３．２， １３．２ Ｈｚ， １Ｈ），１．３８（ｓ， ３Ｈ），１．１１ （ｔ， Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ， １Ｈ），０．９８ － ０．９３ （ｍ， １Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ６２２／６２４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．
【０９３２】
スキーム１０５．化合物１４１及び化合物１４２の合成

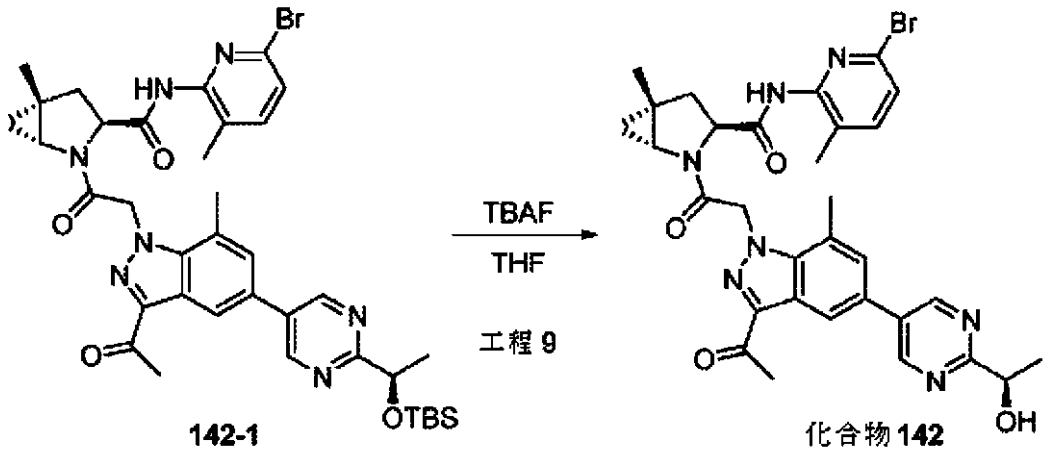
【化５２０】


NaBH4
MeOH
工程１
PPTS, DHP
DCM
工程２
141-1
141-2
141-3
169-3
Pd(PPh3)4, K2CO3, H2O,
1,4-ジオキサン
工程３
141-4
LiOH
MeOH, THF
H2O
工程４
169-1
HATU, DIPEA, DMF
工程５
141-5
141-6

【化５２１】


PTSA
MeOH
工程 6
141-7
TBSOTf
2,4-ルチジン
DCM
工程 7
141-8
142-1
OTBS
TBAF
THF
工程 8
化合物 141
OH

【化５２２】



工程１：１－（５－ブロモピリミジン－２－イル）エタノール（１４１－２）：ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の化合物１４１－１（１．０ｇ、５．０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＮａＢＨ$_4$（１９０ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を氷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。混合物を水及びブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５０：１～５：１）で精製して、化合物１４１－２（３２０ｍｇ、収率３１．７％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２０３／２０５（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０９３３】

工程２：５－ブロモ－２－（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）ピリミジン（１４１－３）：ＤＣＭ（８ｍＬ）中の化合物１４１－２（３２０ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、ＰＰＴＳ（１３８ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を加え、続いて３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２６５ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ）を加え、混合物をＮ$_2$雰囲気下、室温で１６時間撹拌した。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Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１００：１～８：１）で精製して、化合物１４１－３（４５０ｍｇ、収率９９．６％）を明色の油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８７／２８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０９３４】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－メチル－５－（２－（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１４１－４）：１，４－ジオキサン（７ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の化合物１６９－３（２２０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及び化合物１４１－３（１５２ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１８３ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６１ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）を加え、混合物をＮ２雰囲気下で３回脱気し、Ｎ$_2$雰囲気下、９５℃で２時間撹拌した。混合物を氷水に注ぎ、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$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５０：１～５：１）で精製して、化合物１４１－４（２４５ｍｇ、収率９３．９％）を淡黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９５（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０９３５】

工程４：２－（３－アセチル－７－メチル－５－（２－（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（１４１－５）：メタノール（４ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の化合物１４１－４（２４５ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、水（２ｍＬ）中のＬｉ

ＯＨ（１０５ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）の溶液を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を水で希釈し、エーテルで洗浄し、水層を０．５Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約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Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物１４１－５（２１８ｍｇ、収率９９．５％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　４３９　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９３６】

工程５：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－メチル－５－（２－（１－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）エチル）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－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（１４１－６）：ＤＭＦ（８ｍＬ）中の化合物１４１－５（２１８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及び化合物１６９－１（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモピリジン－２－イル）－５－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、１７１ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（３２３ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（２８５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。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、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：１～６０：１）で精製し、化合物１４１－６（３００ｍｇ、収率８２．３％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　７３０／７３２　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９３７】

工程６：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（１－ヒドロキシエチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（１４１－７）：ＭｅＯＨ（６ｍＬ）中の化合物１４１－６（３００ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、ｐ－トルエンスルホン酸（２１ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：１～２０：１）で精製して、化合物１４１－７（２４０ｍｇ、収率９０．９％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　６４６／６４８　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９３８】

工程７：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（１４１－８及び１４２－１）：ＤＣＭ（８ｍＬ）中の化合物１４１－７の溶液に、０℃で、２，４－ルチジン（４７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を加え、続いてトリフルオロメタンスルホン酸ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルエステル（９２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を滴下し、混合物を室温で一晩撹拌した。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、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：１～８０：１）で精製し、１４１－８及び１４２－１を、２１０ｍｇ、収率９５．５％、白色の固形物のジアステレオマーの混合物として得た。ＳＦＣによるキラル分割により、化合物１４１－８（６０ｍｇ、ピーク１、t_r＝１２．３４分）及び化合物１４２－１（７０ｍｇ、ピーク２、t_r＝１２．９９分）を得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　７６０／７６２　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．ＳＦＣ条件：機器：Ｗａｔｅｒｓ　Ｔｈａｒ８０分取ＳＦＣ；カラム：ＣｈｉｒａｌＣｅｌ　ＯＤ、２５０×２１．２ｍｍ　Ｉ．Ｄ．，５μｍ；移動相：CO_2についてはＡ、メタノール（０．１％NH_4OH）についてはＢ；濃度勾配：Ｂ　２２％；流速：５０ｍＬ／分；カラム温度：３５℃。

【０９３９】

工程８：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシエチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物１４１）：ＴＢＡＦ／ＴＨＦ溶液（３ｍＬ、１Ｍ）中の化合物１４１－８（６０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和NH_4Cl水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１４１（１８．７ｍｇ、収率３６．７％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．３２（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，２Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．０４（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６９（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８８－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．４１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０５（ｓ，４Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９４（ｄｄ，Ｊ＝５．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４６／６４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

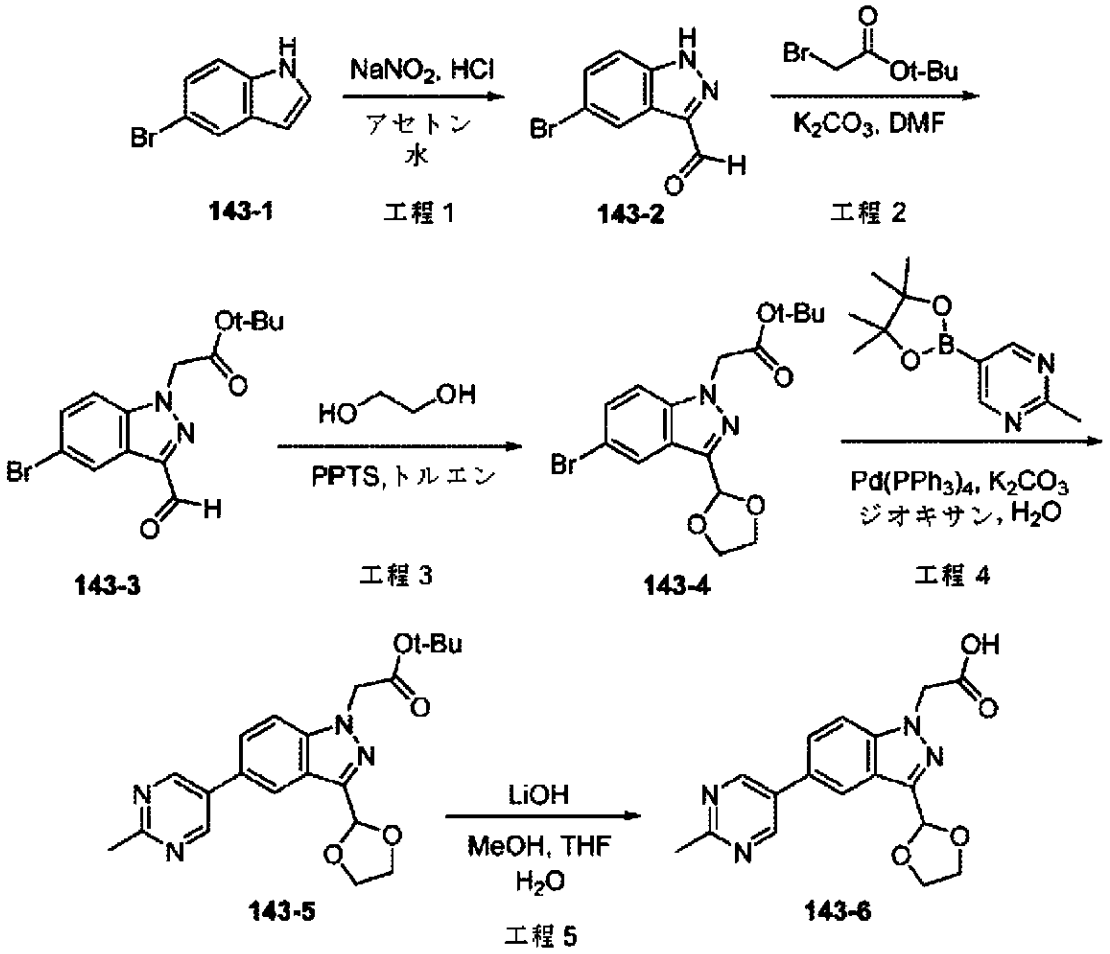
【０９４０】

工程９：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（（Ｒ）－１－ヒドロキシエチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物１４２）：ＴＢＡＦ／ＴＨＦ溶液（３ｍＬ、１Ｍ）中の化合物１４２－１（７０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液を、６０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和NH_4Cl水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１４２（１５．６ｍｇ、収率２２．０％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．３２（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，２Ｈ），８．３４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．０５（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６８（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝５．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０４（ｓ，４Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９４（ｄｄ，Ｊ＝５．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４６／６４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９４１】

スキーム１０６．化合物１４３の合成

【化５２３】

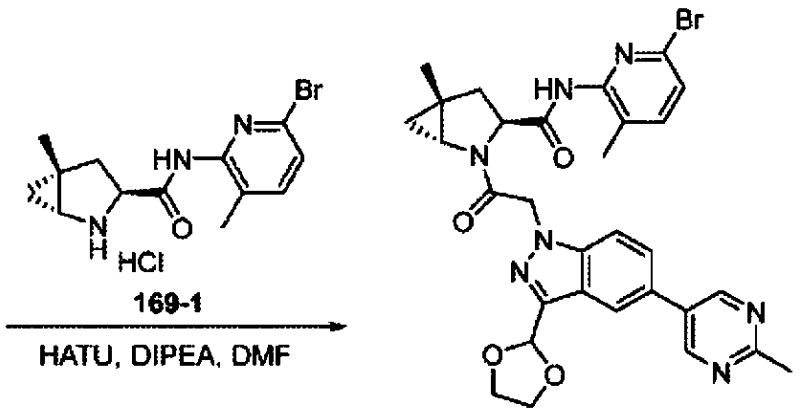


143-1　工程１　143-2　工程２

143-3　工程３　143-4　工程４

143-5　工程５　143-6

【化５２４】



工程６　化合物 **143**

工程１：５－ブロモ－１Ｈ－インダゾール－３－カルバルデヒド（１４３－２）：アセトン（１００ｍＬ）中の化合物１４３－１（５－ブロモ－１Ｈ－インドール、４．０ｇ、２０．４ｍｍｏｌ）の溶液に、水（２０ｍＬ）中の$NaNO_2$（１１．２６５ｇ、１６３．２ｍｍｏｌ）の溶液を、－１０℃で滴下し、続いて２Ｍ　ＨＣｌ水溶液（４８．９６ｍＬ、９７．９ｍｍｏｌ）を０～１０℃で滴下し、混合物を２０℃で３時間撹拌した。温度を３５℃未満に保ちながら混合物を濃縮した。混合物を濾過し、フィルターケーキを、ＤＣＭと共に－５℃で１時間撹拌した。スラリーを濾過し、真空下、４０℃で乾燥させて、

化合物１４３－２（３．２７ｇ、収率７１．６％）を黄色の油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ２２４／２２７ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９４２】

工程２：２－（５－ブロモ－３－ホルミル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４３－３）：ＤＭＦ（８ｍＬ）中の化合物１４３－３（３９０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）の溶液に、K_2CO_3（７２０ｍｇ、５．２２ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（４４１ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。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で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１００：１～１０：１）で精製して、化合物１４３－３（３９０ｍｇ、収率６６．３％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３３９／３４１ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９４３】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル２－（５－ブロモ－３－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１４３－４）：トルエン（５ｍＬ）中の化合物１４３－３（１３０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びエタン－１，２－ジオール（１１９ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）の混合物に、ｐ－トルエンスルホン酸ピリジニウム（５ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）を加え、混合物をN_2雰囲気下、１１０℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５０：１～１５：１）で精製して、化合物１４３－４（１１５ｍｇ、収率７９．２％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３８３／３８５ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９４４】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－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（１４３－５）：１，４－ジオキサン／水（４．５ｍＬ、ｖ／ｖ＝８：１）中の化合物１４３－４（１１５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）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（６６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｐｄ（PPh_3）$_4$（３５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）及びK_2CO_3（１０４ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を加え、混合物をN_2雰囲気下、９５℃で３時間撹拌した。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で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１～３：１）で精製して、化合物１４３－５（９４ｍｇ、収率８０．０％）を黄色の油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３９７ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９４５】

工程５：２－（３－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－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（１４３－６）：ＭｅＯＨ／ＴＨＦ（３ｍＬ、ｖ／ｖ＝２／１）中の化合物１４３－５（４５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中のＬｉＯＨ（２３ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣を水で希釈し、ＥｔＯＡｃで２回洗浄した。水層を０．５Ｍ 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Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物１４３－６（３５ｍｇ、収率９３．６％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３４１ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９４６】

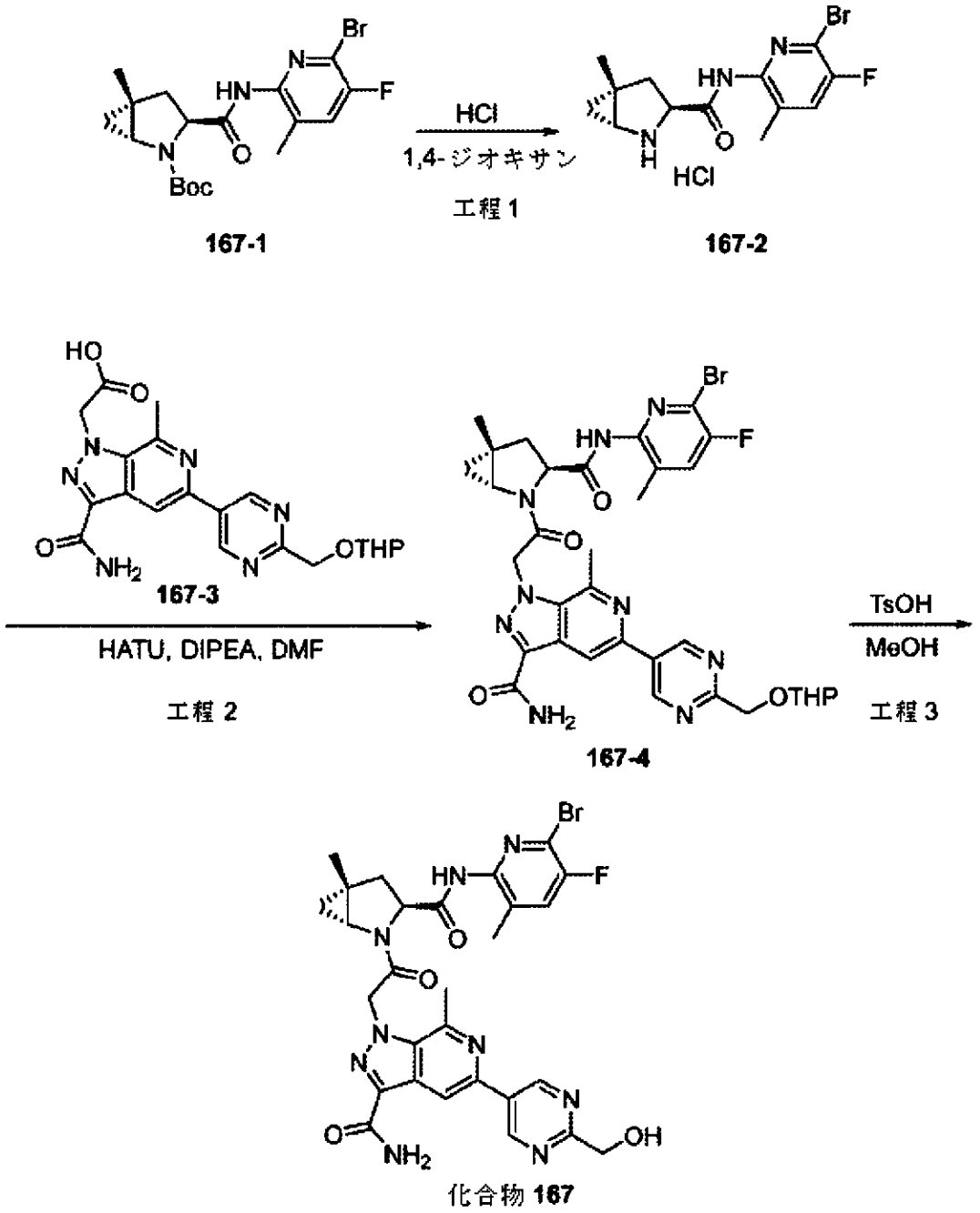
工程６：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１４３）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物１４３－６（３５ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及び化合物１６９－１（３５ｍｇ

、０．１０ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（６５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（５７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。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、濃縮乾固した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、化合物１４３（１０．０ｍｇ、収率１５．８％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．２６（ｓ，１Ｈ），９．０３（ｓ，２Ｈ），８．０７（ｄｄ，Ｊ＝１．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．０９（ｓ，１Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．０５－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｄｄ，Ｊ＝４．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．５６－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），２．０１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３１（ｓ，３Ｈ），０．９９－０．９４（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３２／６３４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９４７】

スキーム１０７．化合物１６７の合成

【化５２５】



工程１：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（１６７－２）：化合物１６７－１（４４６ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を含有する１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の４Ｍ塩化水素の溶液を、０℃で撹拌し、１時間かけて室温に温めた。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１６７－２（３４０ｍｇ、収率１００％）を黄色の固形物として取得し、次の工程に直接使用した。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３２８／３３０　（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９４８】

工程２：１－（２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－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）－７－メチル－５－（２－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－３－カルボキサミド（１６７－４）：ＤＭＦ（５ｍＬ

）中の化合物１６７－２（３４ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）及び化合物１６７－３（４０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（６１ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（５３ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３０℃で２時間撹拌した。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、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：１～５０：１）で精製し、化合物１６７－４（４３ｍｇ、収率６２．２％）を、黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ７３６／７３８ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０９４９】

工程３：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－２－（２－｛３－カルバモイル－５－［２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル］－７－メチルピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－１－イル｝アセチル）－５－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（化合物１６７）ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の化合物１６７－４（２５ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、ｐ－トルエンスルホン酸（１．８ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮乾固し、残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１６７（２．７ｍｇ、収率１２．２％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．３６ （ｓ， １Ｈ），９．４０（ｓ， ２Ｈ），８．５２ （ｓ， １Ｈ），７．９０ （ｓ， １Ｈ），７．８３ （ｄ， Ｊ＝８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．６３ （ｓ， １Ｈ），６．０５ （ｄ， Ｊ ＝ １８．０ Ｈｚ， １Ｈ），５．６９ （ｄ， Ｊ ＝ １８．０ Ｈｚ， １Ｈ），５．３９ （ｔ，Ｊ ＝ ６．４ Ｈｚ， １Ｈ），４．６９ （ｄ， Ｊ ＝ ５．６ Ｈｚ， ２Ｈ），４．３９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ９．２，９．２ Ｈｚ， １Ｈ），３．６３（ｄｄ， Ｊ ＝ ５．６，５．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．９０ （ｓ， ３Ｈ），２．５７ （ｄｄ， Ｊ ＝ １３．６，１３．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．０７（ｓ， ３Ｈ），２．０３ （ｄｄ， Ｊ ＝ １３．６，１３．６ Ｈｚ，１Ｈ），１．３３ （ｓ， ３Ｈ），１．０３ （ｔ， Ｊ ＝ ５．４ Ｈｚ， １Ｈ），０．９３ （ｄｄ， Ｊ ＝ ５．２，５．２ Ｈｚ， １Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ：６５２／６５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

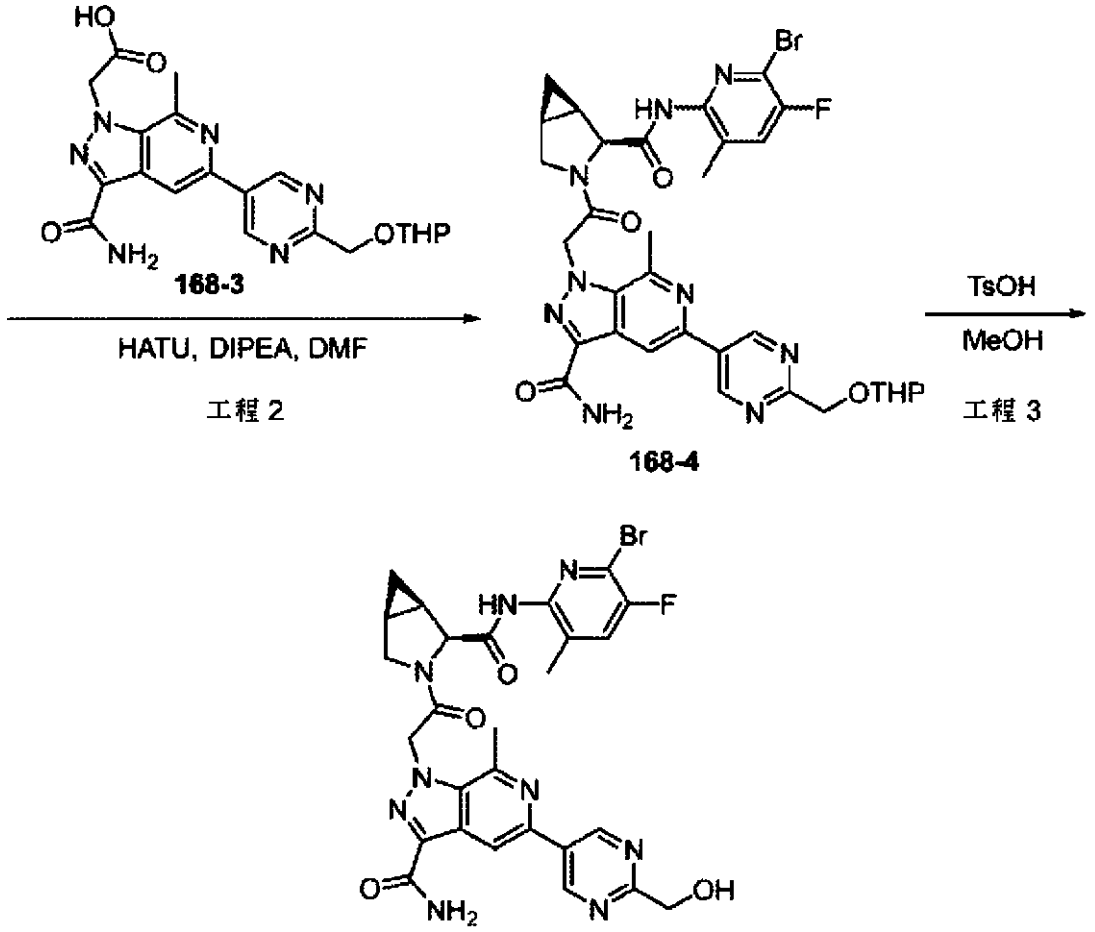
【０９５０】

スキーム１０８．化合物１６８の合成

【化５２６】



【化５２７】



工程１：（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－Ｎ－（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－２－カルボキサミド塩酸塩（１６８－２）：化合物１６８－１（１００ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を含有する１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の塩化水素の４Ｍ溶液を、０℃で撹拌し、１時間かけて室温に温めた。反応の完了後、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１６８－２（８０ｍｇ、収率９４．５％）を白色の固形物として取得し、これを次の工程に直接使用した。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３１４／３１６ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

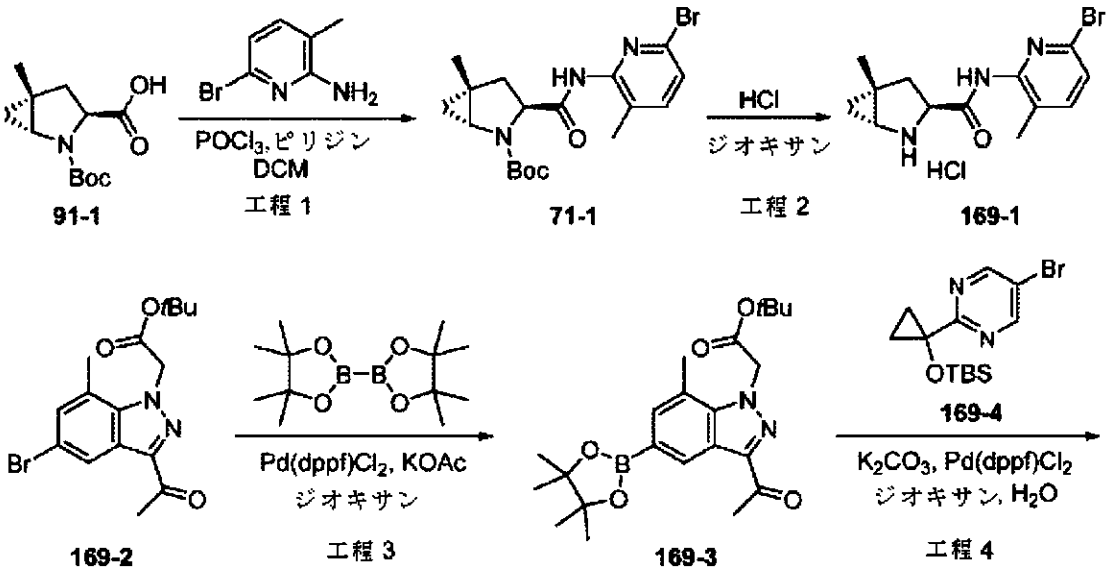
【０９５１】

工程２：１－（２－（（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－２－（（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－２－オキソエチル）－７－メチル－５－（２－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－３－カルボキサミド（１６８－４）：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物１６８－２（３３ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）及び化合物１６８－３（４０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（６１ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（５３ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を加え、混合物を３０℃で２時間撹拌した。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、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：１～２０：１）で精製して、化合物１６８－４（３５ｍｇ、収率５１．６％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ７２２／７２４ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

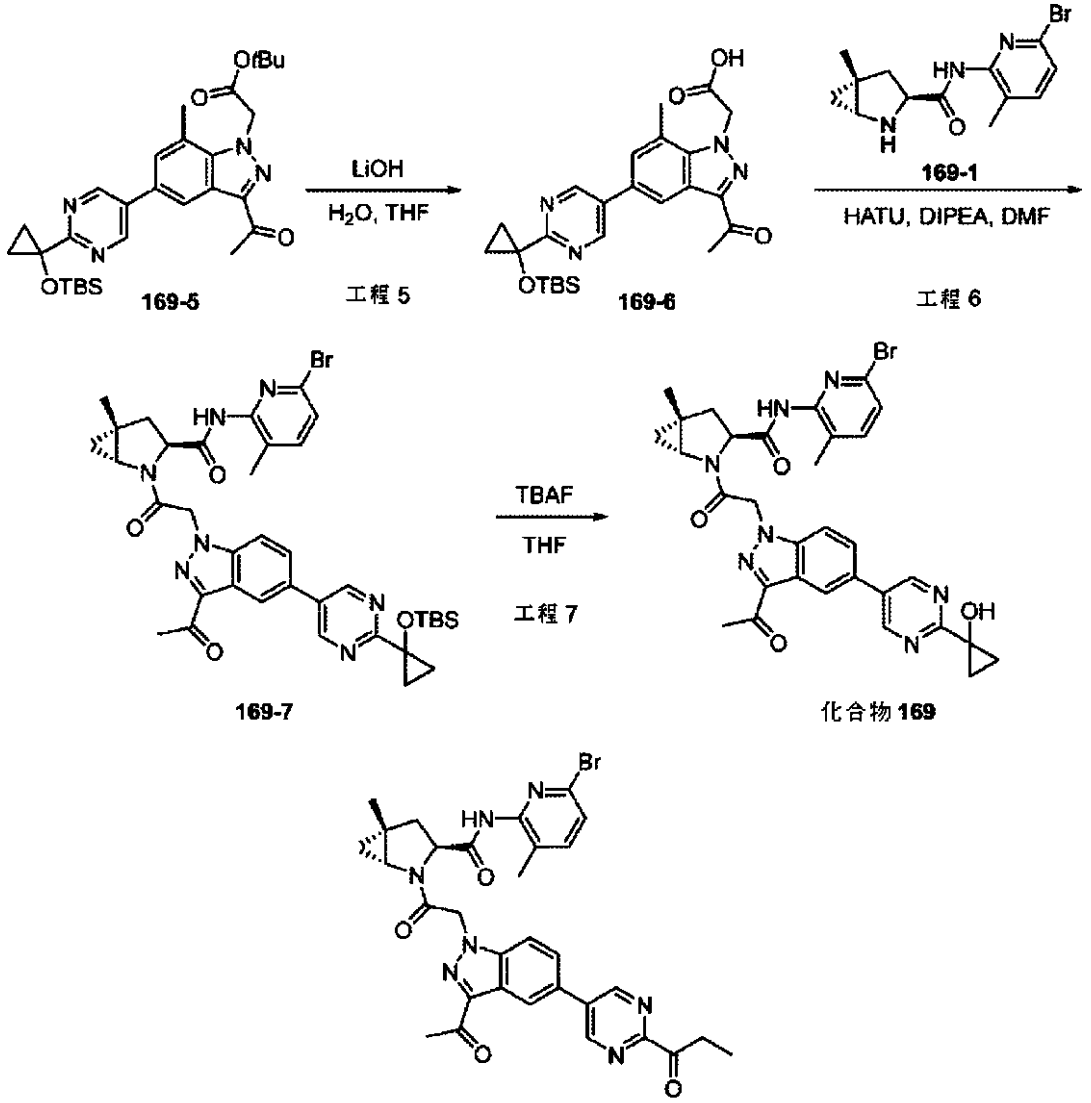
【０９５２】
工程３：１－（２－（（１Ｒ，２Ｓ，５Ｓ）－２－（（６－ブロモ－５－フルオロ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）－２－オキソエチル）－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－３－カルボキサミド（化合物１６８）：ＭｅＯＨ（３ｍＬ）中の化合物１６８－４（３５ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、ｐ－トルエンスルホン酸（２．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を６０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１６８（０．９ｍｇ、収率２．９％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ９．４３（ｓ，２Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．７３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ），２．０１－１．９５（ｍ，１Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９３－０．８８（ｍ，１Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３８／６４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９５３】
スキーム１０９．化合物１６９及び化合物１７０の合成

【化５２８】



【化５２９】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル－（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－３－（（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）カルバモイル）－５－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（７１－１）：無水ＤＣＭ（６ｍＬ）中の化合物９１－１（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－アミン（２３１ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ピリジン（４１ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加え、続いて$POCl_3$（２８５ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）を滴下し、反応物を２５℃で１時間撹拌した。反応終了後、反応混合物を氷水に注ぎ、ＤＣＭで２回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５：１）で精製して、化合物７１－１（３７０ｍｇ、収率７２．７％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４１０／４１２ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０９５４】

工程２：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（１６９－１）：化合物７１－１（３７０ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）を含有する１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の４Ｍ塩化水素の溶液を室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮乾固して、化合物１６９－１（３１０ｍｇ、収率９９．３％）を淡黄色の固形物として取得し

、これを精製せずに次の工程に直接使用した。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３１０／３１２ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０９５５】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル－２－（３－アセチル－７－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）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１６９－３）：１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中の化合物１６９－２（３９０ｍｇ、０．９４ｍｍｏｌ）及び４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（３５８ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＫＯＡｃ（２７６ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（６６ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を３回脱気し、Ｎ$_{2}$雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。反応の完了後、反応混合物を濃縮乾固し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝６：１）で精製して、化合物１６９－３（３９０ｍｇ、収率８８．２％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ： ４１５ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０９５６】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル－２－（３－アセチル－５－（２－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロピル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（１６９－５）：１，４－ジオキサン（５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の化合物１６９－３（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び５－ブロモ－２－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロピル）ピリミジン（化合物１６９－４、５９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４１ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＰｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（１４ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下で３回脱気し、Ｎ$_{2}$雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝２：１）で精製して、化合物１６９－５（３５ｍｇ、収率５５．６％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ５３７ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０９５７】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル－２－（３－アセチル－５－（２－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロピル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（１６９－６）：ＴＨＦ（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の化合物１６９－５（３５ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（８．２ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで２回洗浄した。水層を、０℃で１ＮＨＣｌ水溶液によりｐＨ約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Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物１６９－６（３０ｍｇ、収率９６．２％）を黄色の固形物として得た。ＬＣＭＳ： ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４８１ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０９５８】

工程６：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロプロピル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（１６９－７）：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物１６９－６（３０ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）及び化合物１６９－１（２２ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（３２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（４３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液及びブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝８０

：１で溶出）で精製して、化合物１６９－７（３０ｍｇ、収率６１．８％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ７７２／７７４ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０９５９】

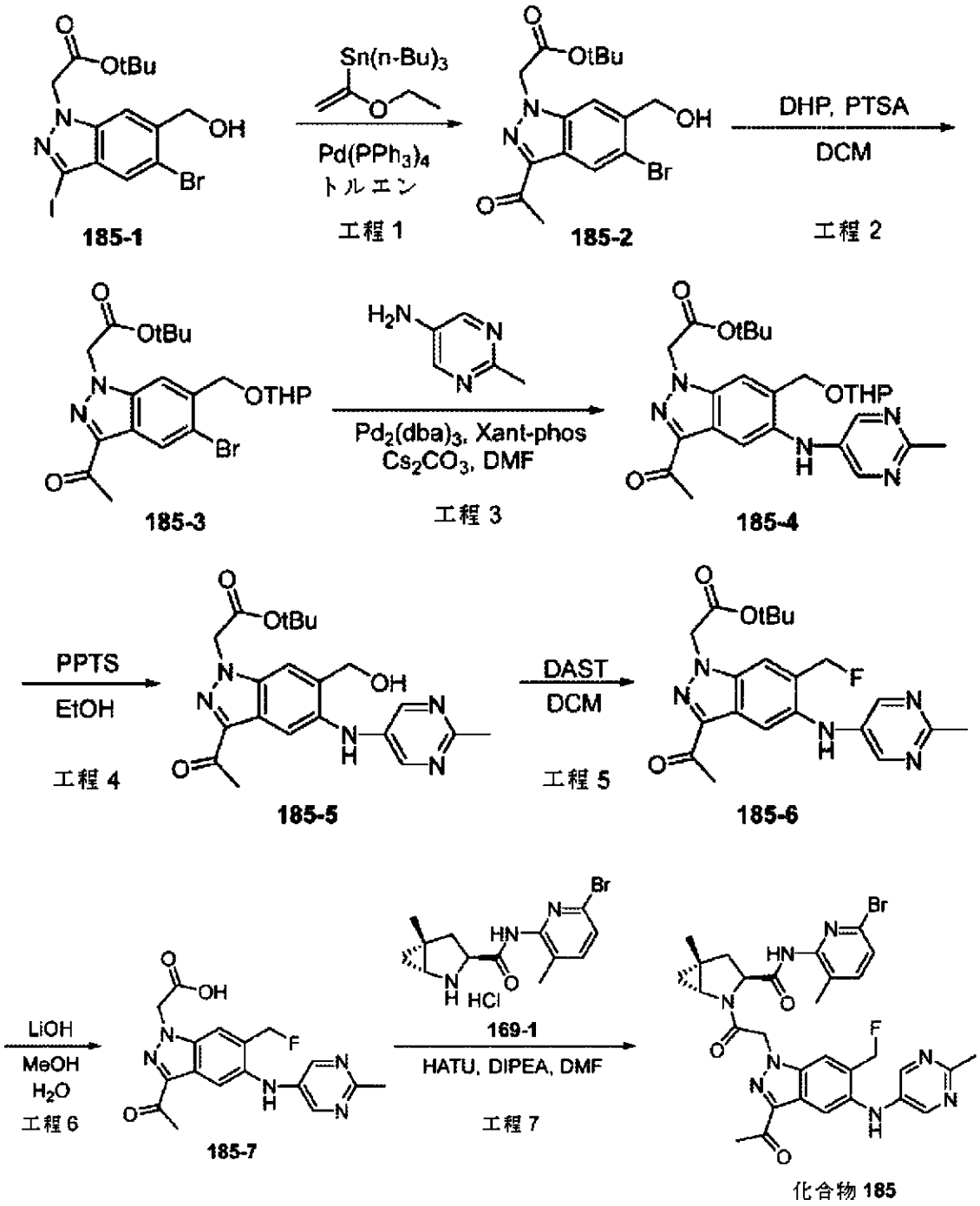
工程７：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（１－ヒドロキシシクロプロピル）ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１６９）及び（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－プロピオニルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１７０）：ＴＨＦ（２ｍＬ）中の化合物１６９－７（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴＢＡＦ／ＴＨＦ（１ｍＬ、１Ｍ）を０℃で加え、混合物を室温で２時間撹拌した。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、濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１６９（３ｍｇ、収率１１．６％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．９７（ｓ，２Ｈ），８．４１（ｓ，１Ｈ），７．６２－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．９６（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８０（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，９．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，５．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．４８（ｄｄ，Ｊ＝７．５，４．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．４Ｈｚ，２Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），０．９７（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．３Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４４／６４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

白色の固形物として、化合物１７０（１．９ｍｇ、収率７．４％）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．２５（ｓ，２Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．９７（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８０（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５４（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６７－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），０．９７（ｄｄ，Ｊ＝５．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４４／６４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０９６０】

スキーム１１０．化合物１８５の合成

【化５３０】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－ブロモ－６－（ヒドロキシメチル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１８５－２）：N_2雰囲気下、トルエン（１５ｍＬ）中の化合物１８５－１（８６０ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（８６６ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（２１４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、N_2雰囲気下で３回脱気し、N_2雰囲気下、１００℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１で溶出）で精製して、化合物１８５－２（５８０ｍｇ、収率８２．２％）を褐色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８３／３８５（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０９６１】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－ブロモ－６－（（（テトラヒドロ

－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１８５－３）：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物１８５－２（２００ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（６６ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）及びｐ－トルエンスルホン酸（１９．８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝６：１で溶出）で精製して、化合物１８５－３（２２６ｍｇ、収率９３．４％）を褐色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４６７／４６９ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０９６２】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（（２－メチルピリミジン－５－イル）アミノ）－６－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）メチル）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１８５－４）：ＤＭＦ（５ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の化合物１８５－３（２００ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）及び２－メチルピリミジン－５－アミン（７０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、Cs_2CO_3（４２０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３６．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及びＸａｎｔ－ｐｈｏｓ（５２ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下で３回脱気し、マイクロ波反応装置内において、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を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で乾燥させ、濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：１）で精製して、化合物１８５－４（１３０ｍｇ、収率６１．０％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４９６ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０９６３】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－６－（ヒドロキシメチル）－５－（（２－メチルピリミジン－５－イル）アミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１８５－５）：ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の化合物１８５－４（１３０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でピリジニウムＰ－トルエンスルホネート（１９．６ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で５時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝８０：１で溶出）で精製して、化合物１８５－５（８０ｍｇ、収率７４．８％）を褐色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４１２ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０９６４】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－６－（フルオロメチル）－５－（（２－メチルピリミジン－５－イル）アミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（１８５－６）

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物１８５－５（８０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、－６０℃でＤＡＳＴ（４６ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を加え、混合物を－６０℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝８０：１で溶出）で精製して、化合物１８５－６（４５ｍｇ、収率５７．３％）を黄色の油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４１４ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０９６５】

工程６：２－（３－アセチル－６－（フルオロメチル）－５－（（２－メチルピリミジン－５－イル）アミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）酢酸（１８５－７）：ＴＨＦ（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の化合物１８５－６（３５ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）の溶液に、ＬｉＯＨ（１０．７ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、水で希釈し、ＥｔＯＡｃで２回洗浄した。水層を、０℃で１Ｎ ＨＣｌ水溶液を加えることによりｐＨ約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Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、化合物１８５－７（３０ｍｇ、収率９８．６％）を黄色の固形物として得た。ＬＣＭＳ： ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３５８ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

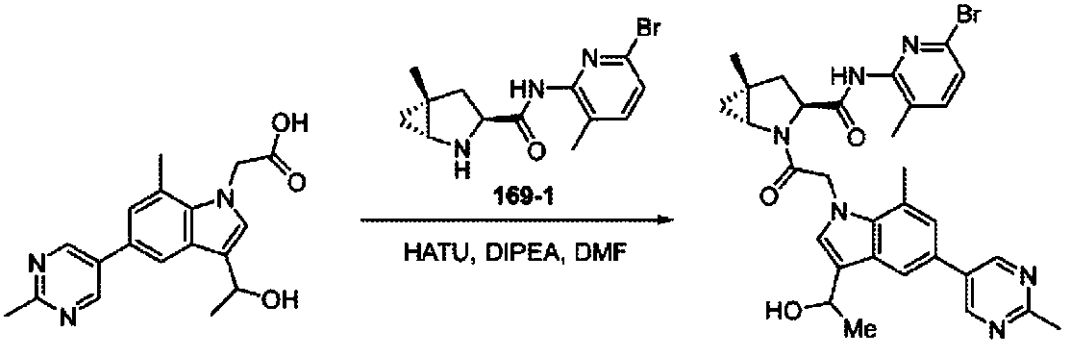
【０９６６】

工程７：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－６－（フルオロメチル）－５－（（２－メチルピリミジン－５－イル）アミノ）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物１８５）：ＤＭＦ（２ｍＬ）中の化合物１８５－７（３０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）及び化合物１６９－１（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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、２９ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（４３ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（５７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。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、濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物１８５（３ｍｇ、収率５．５％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．２９（ｓ，２Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７８（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．６０（ｓ，１Ｈ），５．４８（ｓ，１Ｈ），４．５３（ｄｄ，Ｊ＝９．４，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５３（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．６３－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．４０（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．００（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４９／６５１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９６７】

スキーム１１１．化合物１９１の合成

【化５３１】



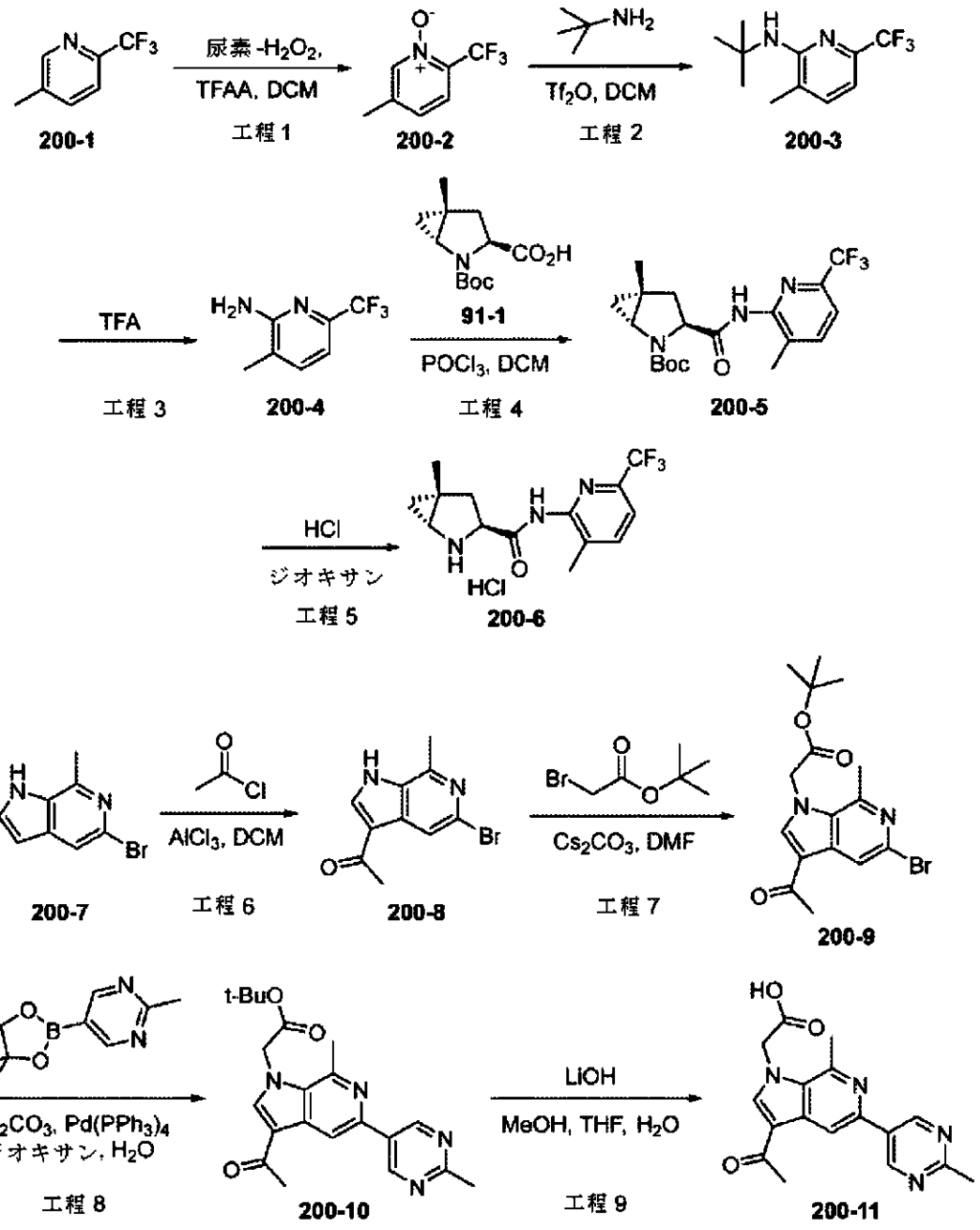
（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－２－（２－（３－（１－ヒドロキシエチル）－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）アセチル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１９１）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物１９１－１（４０ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）及び化合物１６９－１（３８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（７９ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（７０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和NH_4Cl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、濃縮乾固した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）で精製して、化合物１９１（２．５ｍｇ、収率３．３％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．９６（ｓ，２Ｈ），７．８６（ｔ，（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝１．６

Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），５．４７（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），５．２１－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６３－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．０７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），０．９１（ｄｄ，Ｊ＝５．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１７／６１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

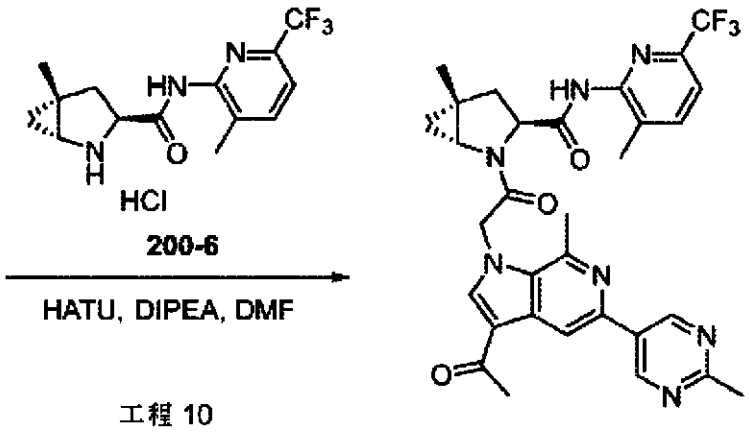
【０９６８】

スキーム１１２．化合物２００の合成

【化５３２】



【化５３３】



工程 10　　化合物 **200**

工程１：５－メチル－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－Ｎ－オキシド（２００－２）：化合物２００－１（１ｇ、６．２１ｍｍｏｌ、１当量）をジクロロメタンに溶解し、溶液を氷浴中で冷却した。粉末尿素－過酸化水素錯体（０．８９９ｇ、９．５６ｍｍｏｌ、１．５当量）を加え、続いて無水トリフルオロ酢酸（３．２６ｇ、２．１６ｍＬ、１５．５ｍｍｏｌ、２．５当量）を滴下した。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。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混合物をクエンチし、反応混合物を室温で１５分間撹拌した。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。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させ、濃縮して橙赤色の油状物を取得し、これを精製せずに次の工程に使用した。

【０９６９】

工程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（２００－３）：－２０℃のジクロロメタン（２５ｍＬ）中の化合物２００－２（１．０５ｇ、５．９２８ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルアミン（３．２１ｍＬ）を加え、続いてトリフルオロメタンスルホン酸無水物（３ｍＬ）を滴下し、反応混合物を－２０℃で１時間撹拌し、次いで水を添加することによりクエンチした。１５分間撹拌した後、層を分離し、水層をジクロロメタンで１回抽出し、合わせた有機層を乾燥させ、濃縮した。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）で精製して無色の液体を得た。

【０９７０】

工程３：３－メチル－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（２００－４）：ＴＦＡ中の化合物２００－３（０．７２ｇ、３．１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を６５℃で１時間撹拌した。混合物を室温に冷却し、揮発性物質を減圧下で除去し、得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、飽和$NaHCO_3$水溶液で塩基性にした。有機層を分離し、乾燥させ、濃縮して、０．４９ｇの白色の固形物を取得し、これを精製せずに次の工程に使用した。

【０９７１】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－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（２００－５）：ジクロロメタン（８ｍＬ）中の化合物２００－４（０．３９ｇ、２．２１ｍｍｏｌ、１当量）及び化合物９１－１（０．５８８ｇ、２．４４ｍｍｏｌ、１．１当量）の氷冷溶液に、ピリジン（０．９ｍＬ）を加え、続いて$POCl_3$（０．２１ｍＬ）を滴下した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$水溶液を加えることによりクエンチした。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で１５分間撹拌した。層を分離し、有機層を冷１Ｎ　ＨＣｌ水溶液及び水

で洗浄し、次いで乾燥させ、濃縮して、０．８５ｇの白色の固形物を取得し、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【０９７２】

工程５：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－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（２００－６）：４Ｍ塩化水素を含有するジオキサン中の化合物２００－５の溶液を室温で撹拌する。揮発性物質を除去し、得られた残留物をさらに精製することなく使用する。

【０９７３】

工程６：１－（５－ブロモ－７－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－３－イル）エテノン（２００－８）：ＤＣＭ（４ｍＬ）中の塩化アルミニウム（７５８ｍｇ、５．６９ｍｍｏｌ）の溶液に、N_2雰囲気下、０℃で化合物２００－７（３００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を０℃で３０分間撹拌した。撹拌した反応混合物に塩化アセチル（４４６ｍｇ、５．６９ｍｍｏｌ）を滴下し、反応物をN_2雰囲気下、室温で一晩撹拌した。混合物を０℃で、ＭｅＯＨでクエンチし、減圧下で濃縮乾固して、化合物２００－８（３６０ｍｇ、収率９９．９％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　２５３／２５５　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９７４】

工程７：ｔｅｒｔ－ブチル２－｛３－アセチル－５－ブロモ－７－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝アセテート（２００－９）：ＤＭＦ（６ｍＬ）中の化合物２００－８（３６０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸セシウム（７００ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ酢酸（３０６ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を氷水で希釈し、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で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１５：１～２：１）で精製して、化合物２００－９（２５０ｍｇ、収率４７．８％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３６７／３６９　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９７５】

工程８：ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－アセチル－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－イル］アセテート（２００－１０）：１，４－ジオキサン（２．４ｍＬ）及び水（０．３ｍＬ）中の化合物２００－９（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）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（３３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸カリウム（４７ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2下で３回脱気し、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（１６ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下、９２℃で２時間撹拌し、次いで氷水に注ぎ、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で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：１～１０：１）で精製して、化合物２００－１０（５２ｍｇ、収率９８．１％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３８１　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９７６】

工程９：［３－アセチル－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－イル］酢酸（２００－１１）：ＭｅＯＨ（２ｍＬ）及びＴＨＦ（１ｍＬ）中の化合物の２００－１０（５２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、水（１ｍＬ）中の水酸化リチウム水和物（２９ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をEt_2O及び水で洗浄した。水層を０．５Ｍ　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２００－１１（４４ｍｇ、収率９７．０％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　ｍ／ｚ：　３２５　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

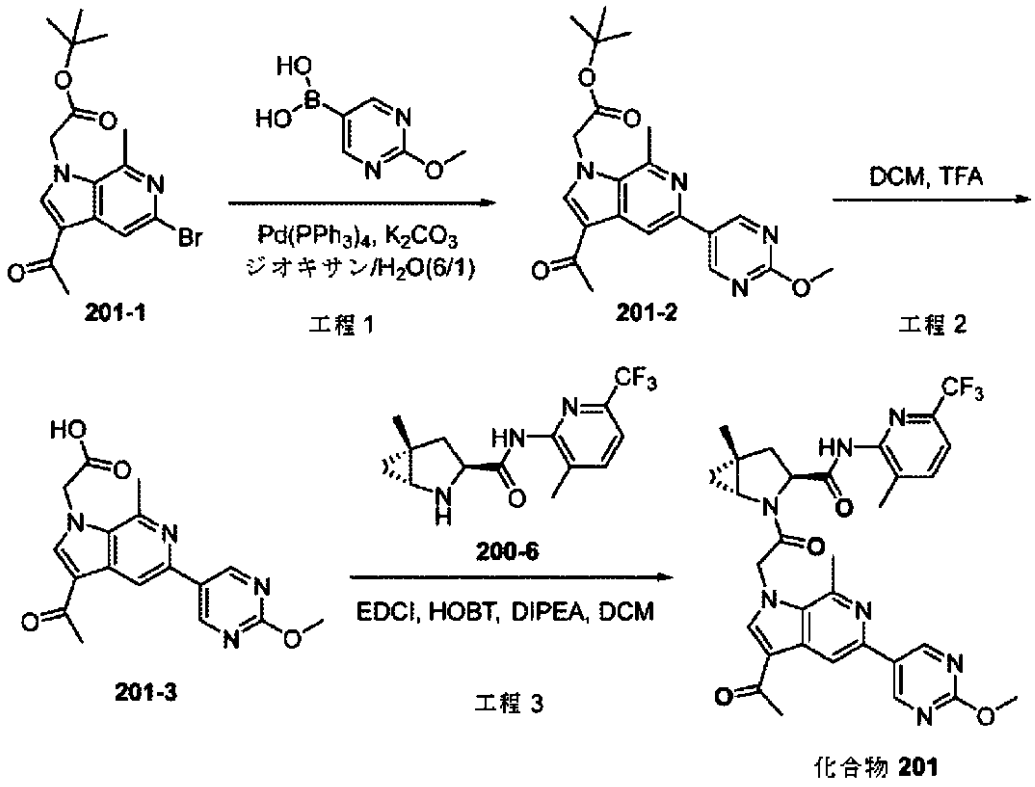
【０９７７】

工程１０：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－イル］アセチル｝－５－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（化合物２００）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物２００－１１（４４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及び化合物２００－６（４６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（８８ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を加え、続いてＨＡＴＵ（７７ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、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、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２００（１３ｍｇ、収率１５．８％）を淡黄色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．２７－９．２０（ｍ，２Ｈ），８．６０－８．５１（ｍ，１Ｈ），８．３５－８．２６（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５５（ｍ，１Ｈ），５．７６－５．５４（ｍ，２Ｈ），４．６４－４．５４（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４８（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．８５（ｍ，３Ｈ），２．７７－２．７２（ｍ，３Ｈ），２．７１－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．４８（ｍ，４Ｈ），２．２９（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，３Ｈ），１．４１（ｓ，３Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．０１－０．９５（ｍ，１Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９７８】

スキーム１１３．化合物２０１の合成

【化５３４】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－［３－アセチル－５－（２－メトキシピリミジン－５－イル）－７－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－イル］アセテート（２０１－２）：１，４－ジオキサン（２ｍＬ）及び水（０．２ｍＬ）中の化合物２０１－１（０．０５ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、２－メトキシピリミジン－５－イルボロン酸（０．０２５ｇ

、０．１６ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2雰囲気下、室温で炭酸カリウム（０．０４７ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０．０３１ｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した後、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、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で精製して、化合物２０１－２（０．０６ｇ、収率５５．８％）を淡黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） （ｍ／ｚ）： ３９７ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０９７９】

工程２：［３－アセチル－５－（２－メトキシピリミジン－５－イル）－７－メチルピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－イル］酢酸（２０１－３）：ＤＣＭ（１ｍＬ）中の化合物２０１－２（０．０７ｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を０℃で加え、混合物を２５℃で２時間撹拌した後、減圧下で濃縮乾固して６０ｍｇの化合物２０１－３（６６ｍｇ、収率１００％）を、茶色の半固体として取得し、これを次の工程に直接使用した。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） （ｍ／ｚ）： ３４１ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

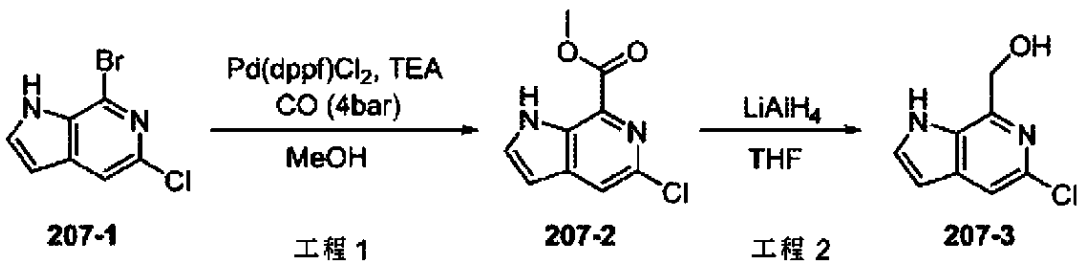
【０９８０】

工程３：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－メトキシピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－イル）アセチル）－５－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（化合物２０１）：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物２０１－３（６０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、２０１－４（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－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、７９ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（９１ｍｇ、０．１２ｍＬ、０．７０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（０．１２ｇ、０．３１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで水で希釈し、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で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２０１（１１．０ｍｇ、収率１０％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ９．１３ （ｓ，２Ｈ），８．４９ （ｓ，１Ｈ），８．３０ （ｓ，１Ｈ），７．８５ （ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．５８ （ｄ，Ｊ ＝ ７．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．７０ （ｄ，Ｊ ＝ １８．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．６０ （ｄ，Ｊ ＝ １８．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．５８ （ｓ，２Ｈ），４．０７ （ｓ，３Ｈ），３．５２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．８８ （ｓ，３Ｈ），２．６６ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．５，９．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．３０ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．５，５．６ Ｈｚ，１Ｈ），２．２５ （ｓ，３Ｈ），１．４１ （ｓ，３Ｈ），１．１３ （ｔ，Ｊ＝ ５．４ Ｈｚ，１Ｈ），０．９８ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） （ｍ／ｚ）： ６２２ （Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【０９８１】

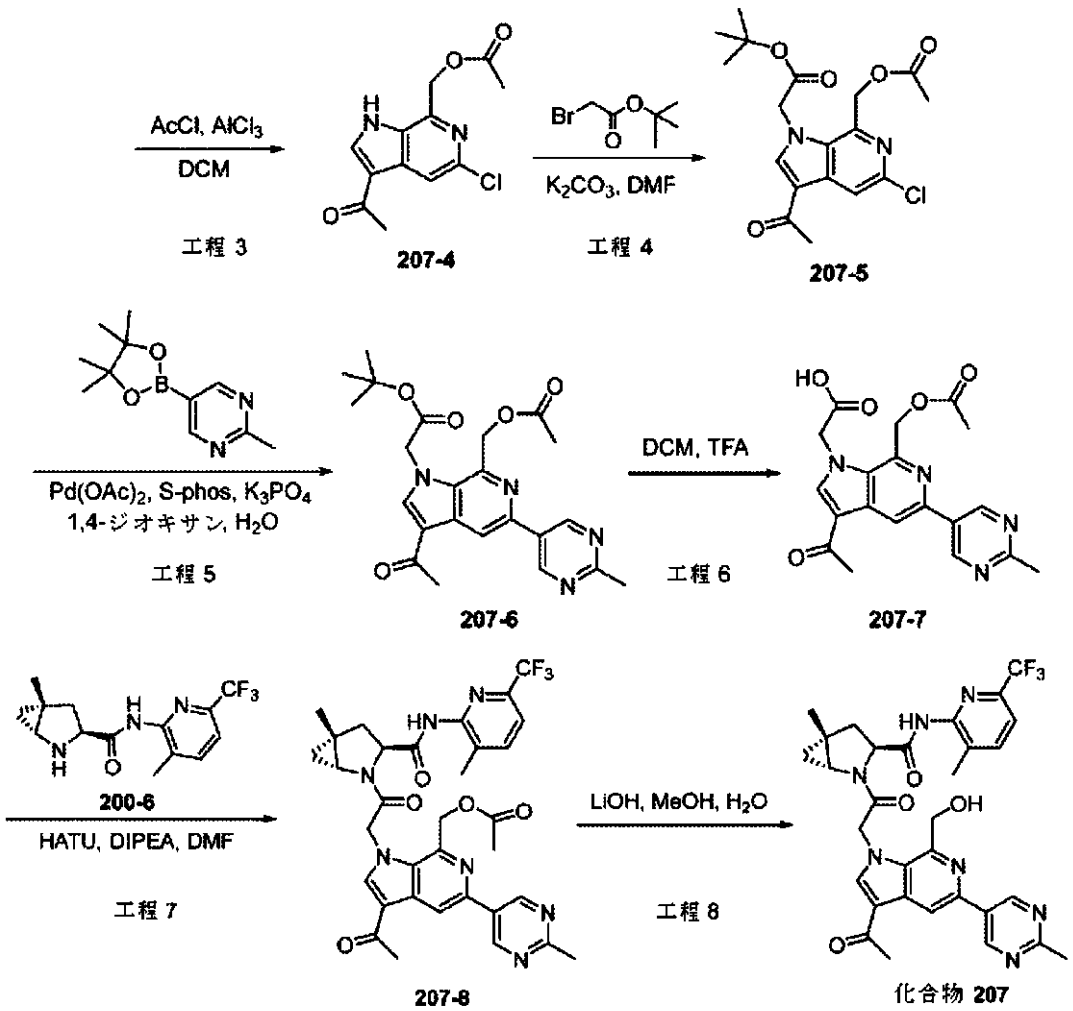
スキーム１１４．化合物２０７の合成

【化５３５】



207-1 工程１ 207-2 工程２ 207-3

【化５３６】



工程１：メチル５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－７－カルボキシレート（２０７－２）：メタノール（１０ｍＬ）中の化合物２０７－１（０．１７ｇ、０．７３ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＥＡ及び［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）（５４ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下で３回脱気し、ＣＯ（４バール）下、７０℃で１６時間撹拌した。反応物を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、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝３：１）で精製して、化合物２０７－２（８３ｍｇ、収率５３．５％）をオフホワイトの固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　（ｍ／ｚ）：　２１１　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９８２】

工程２：｛５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝メタノール（２０７－３）：ＴＨＦ（５ｍＬ）中の化合物２０７－２（０．１３ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化アルミニウムリチウム（７０ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。混合物を０℃で１．５時間撹拌した後、水（０．１ｍＬ）、０．１ｍＬのＮａＯＨ水溶液（１５％重量）及び０．２１ｍＬの水で連続的にクエンチした。水層を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、濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で精製して、化合物２０７－３（７１ｍｇ、収率６３％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：　１８３　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９８３】

工程３：｛３－アセチル－５－クロロ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－７－イル

｝酢酸メチル（２０７－４）：ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２０７－３（７１ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で塩化アルミニウム（０．１５６ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した後、塩化アセチル（９２ｍｇ、１．１６６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１２時間撹拌し、氷水に注いだ。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、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１：１）で精製して、化合物２０７－４（８４ｍｇ、収率８１．０％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：２６７（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０９８４】

工程４：｛３－アセチル－１－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル］－５－クロロピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝酢酸メチル（２０７－５）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物２０７－４（８４ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（８７ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ酢酸（９２ｍｇ、０．４７２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１６時間撹拌した。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、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝７：３）で精製して、化合物２０７－５（０．１０８ｇ、収率９０．０％）を無色の油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：３８１（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９８５】

工程５：｛３－アセチル－１－［２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル］－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－７－イル｝メチル酢酸（２０７－６）：１，４－ジオキサン（２．４ｍＬ）及び水（０．３ｍＬ）中の化合物２０７－５（０．１０８ｇ、０．２８４ｍｍｏｌ）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（０．１ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2雰囲気下、Ｓ－Ｐｈｏｓ（１４ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）、リン酸カリウム（０．１５ｇ、０．７０ｍｍｏｌ）及びパラジウム（ＩＩ）アセテート（６ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下で３回脱気し、N_2雰囲気下、９５℃で１２時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固して粗生成物を得た。粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５０：１～３：２）で精製して、化合物２０７－６（０．１ｇ、収率８０．２％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：４３９（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９８６】

工程６：｛３－アセチル－７－［（アセチルオキシ）メチル］－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－イル｝酢酸（２０７－７）：ＤＣＭ（２ｍＬ）中の化合物２０７－６（７０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃でＴＦＡ（２ｍＬ、２６．１３ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌し、減圧下で濃縮乾固して、化合物２０７－７（０．０６０ｇ、収率９９％）を褐色の固形物として取得し、これを次の工程に直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：３８３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９８７】

工程７：（３－アセチル－１－｛２－［（１Ｒ，５Ｒ）－５－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）ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－７－イル）メチルアセテート（２０７－８）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物２０７－７（６１ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）及び化合物２００－６（７２ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＩＰＥＡ（８２ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（０．１０９ｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を０℃で加え、混合物をN_2雰囲気下、室温で１２時間撹拌した。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、濃縮乾固し

た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９７：３）で精製して、化合物２０７－８（０．１ｇ、収率９４．５％）を褐色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：６６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

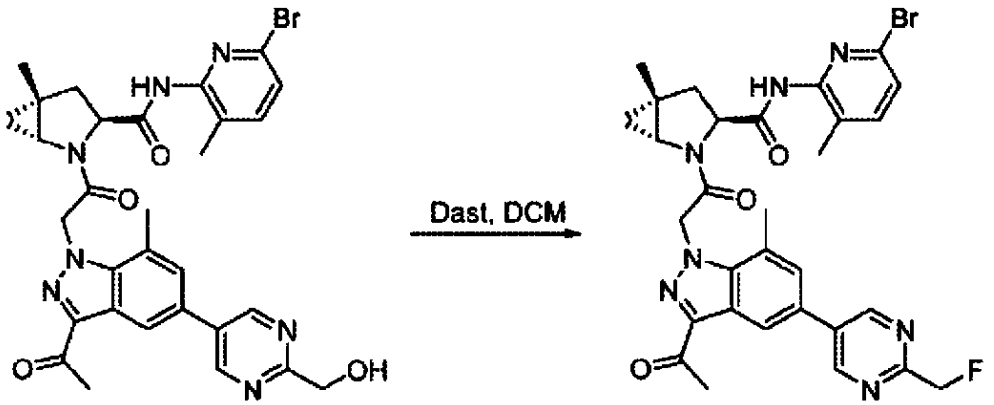
【０９８８】

工程８：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－（ヒドロキシメチル）－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン－１－イル）アセチル）－５－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（化合物２０７）：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の化合物２０７－８（０．１ｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化リチウム一水和物（３２ｍｇ、０．７５３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を１／５容量に濃縮し、水で希釈した。混合物をＭＴＢＥで２回洗浄し、水層を１Ｎ ＨＣｌ水溶液でｐＨ約３に酸性化した。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、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２０７（２０ｍｇ、収率２１．３％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ９．３３（ｓ，２Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７７（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９３（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．５８（ｓ，２Ｈ），３．５１（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．３Ｈｚ，１Ｈ），３．３４（ｓ，１Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，９．３Ｈｚ，１Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．３１（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｓ，３Ｈ），１．１４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．０５（ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０９８９】

スキーム１１５．化合物２０８の合成

【化５３７】



化合物 **27** 化合物 **208**

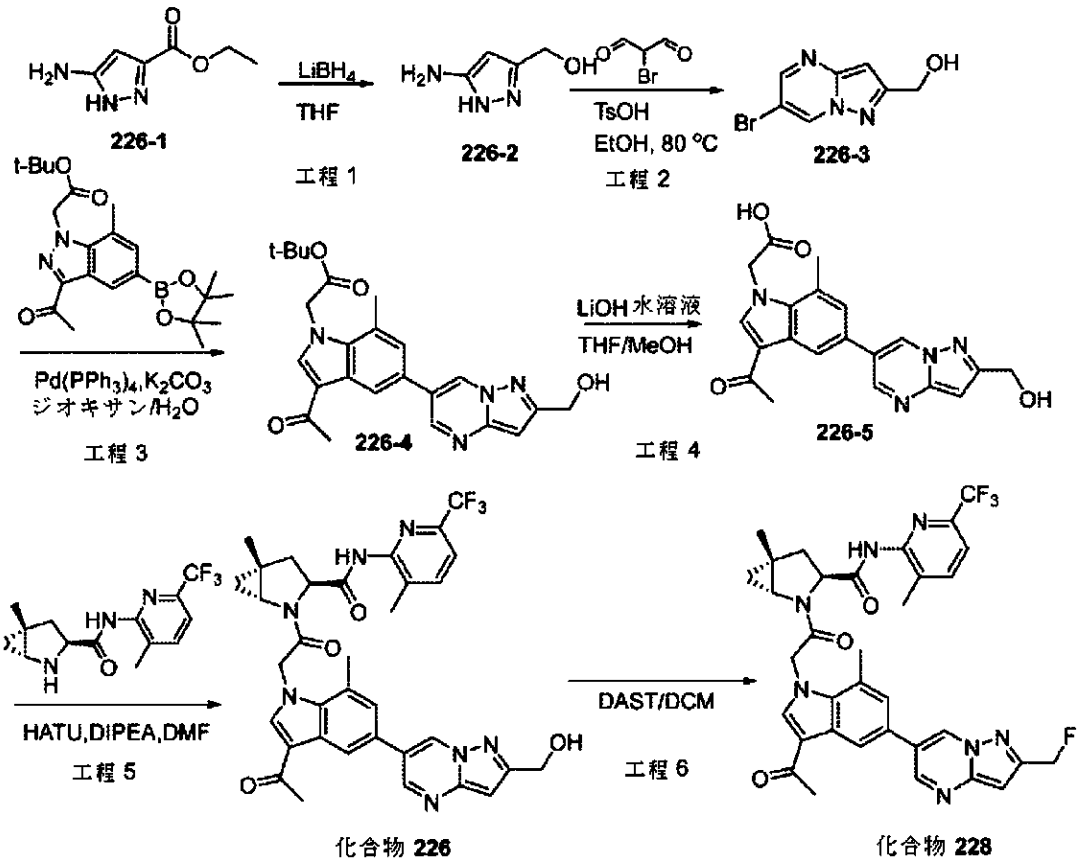
（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（フルオロメチル）ピリミジン－５－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物２０８）：ＤＣＭ（３ｍＬ）中の化合物２７（０．０３３ｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＤＡＳＴ（１３ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）を－２０℃で加えた。混合物をN_2雰囲気下で脱気し、１時間撹拌し、次いでリン酸緩衝水（ｐＨ＝７）に注ぎ、ＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機層をブラインで

洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝９７：３）で精製し、さらに分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２０８（２ｍｇ、収率６．３％）を黄色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ９．１４（ｓ，２Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．９９（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．６６（ｓ，１Ｈ），５．５４（ｓ，１Ｈ），４．６１（ｓ，２８Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．６１（ｍ，７Ｈ），２．３２（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．４３（ｓ，３Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝１５．８Ｈｚ，１Ｈ），１．１５（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９９（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ）．ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３４／６３６（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９９０】

スキーム１１６．化合物２２６及び化合物２２８の合成

【化５３８】



工程１：（５－アミノ－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メタノール（２２６－２）：ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の化合物２２６－１（１．０ｇ、６．４５ｍｍｏｌ）の混合物に、$LiBH_4$（８．０ｍＬ、１６．０１ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）を０℃で滴下し、反応物を６０℃で一晩撹拌した。反応の完了後、反応混合物をＭｅＯＨでクエンチし、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝８０：１～２０：１）で精製し、化合物２（６００ｍｇ、収率８２．３％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１４（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【０９９１】

工程２：（６－ブロモピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－２－イル）メタノール（２２６－３）：ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の化合物２２６－２（６００ｍｇ、５．３１ｍｍｏ

ｌ）及び２－ブロモマロンアルデヒド（７９６ｍｇ、５．３１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴｓＯＨ（５５ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を８０℃で４時間撹拌した後、減圧下で濃縮乾固した。残渣をエタノールで洗浄し、濾過して、化合物２２６－３（３６０ｍｇ、収率２９．９％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ：２２８／２３０ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９９２】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－イル）－７－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）アセテート（２２６－４）：１，４－ジオキサン（８ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の化合物２２６－３（１２０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－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）－１Ｈ－インドール－１－イル）アセテート（２１８ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、K_2CO_3（１８３ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（６１ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物をN_2雰囲気下、９５℃で４時間撹拌した後、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：１～２０：１）で精製して、化合物２２６－４（１８０ｍｇ、収率７８．６％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４３５ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９９３】

工程４：２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－イル）－７－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）酢酸（２２６－５）：ＭｅＯＨ（４ｍＬ）及びＴＨＦ（２ｍＬ）中の化合物２２６－４（１８０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、水（２ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（６６ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。混合物を、４０℃で２時間撹拌した後、Et_2O及び水で洗浄した。水層を０．５Ｍ 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２２６－５（１１０ｍｇ、収率７０．２％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３７９ （Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

【０９９４】

工程５：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（ヒドロキシメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－イル）－７－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）アセチル）－５－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（化合物２２６）：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物５（１００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及び（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－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（８７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（１６８ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（１４８ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した後、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、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５０：１～１０：１）で精製して、化合物２２６（６０ｍｇ、収率３４．４％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ １０．４９ （ｓ，１Ｈ），９．２４ （ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．８３ （ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３９ （ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．３１ （ｓ，１Ｈ），７．９４ （ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９ （ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３８ （ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６８ （ｓ，１Ｈ），５．７５ （ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４５－５．３６ （ｍ，２Ｈ），４．６８ （ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），４．４７ （ｄｄ，Ｊ＝９．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５６ （ｄｄ，Ｊ＝５．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６５ （ｓ，３Ｈ），２．６１－２

．５５（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．３３（ｓ，３Ｈ），１．０２（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：６６０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

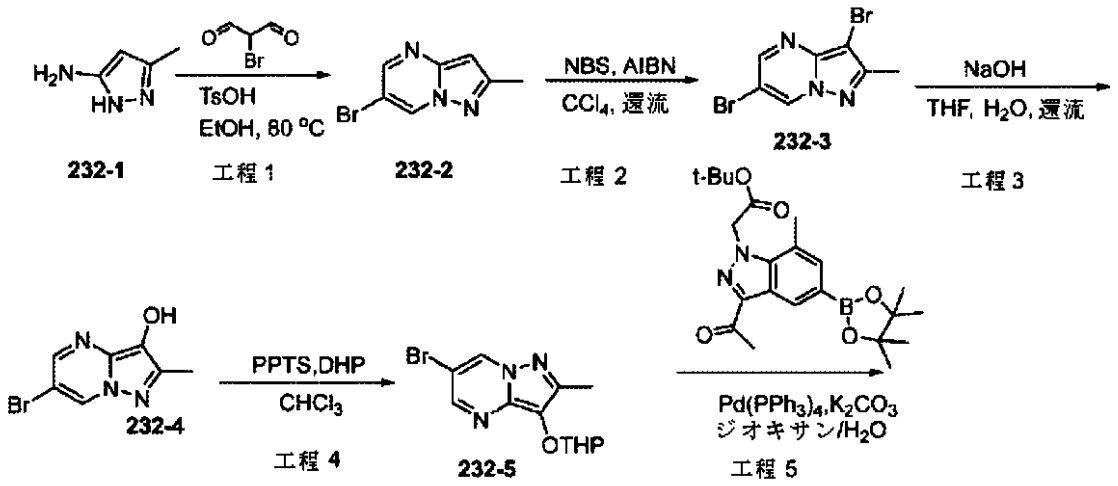
【０９９５】

工程６：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（２－（フルオロメチル）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－イル）－７－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）アセチル）－５－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（化合物２２８）：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物２２６（４０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）の溶液に、－３０℃でＤＡＳＴ（２９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下で脱気し、１時間撹拌した後、リン酸緩衝液（ｐＨ＝７）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。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）で精製して、化合物２２８（５．８ｍｇ、収率１４．５％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．４９（ｓ，１Ｈ），９．３４（ｓ，１Ｈ），８．９２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｓ，１Ｈ），５．７９－５．３９（ｍ，４Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝９．６，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５６（ｄｄ，Ｊ＝５．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．６０－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

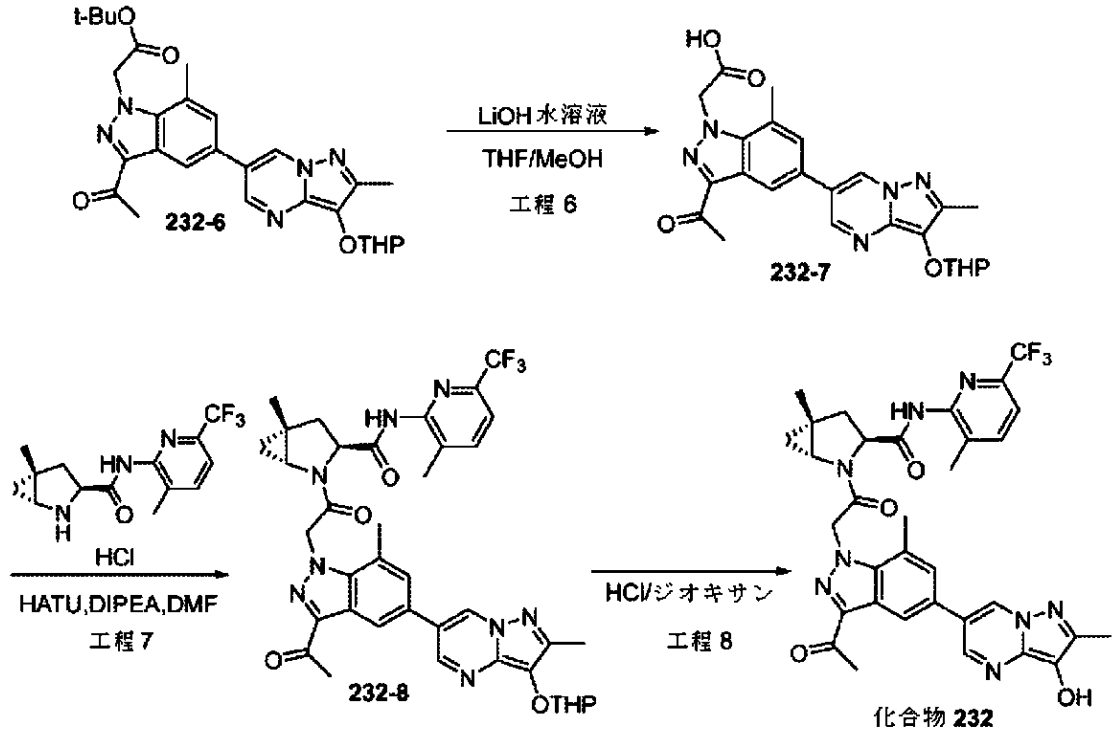
【０９９６】

スキーム１１７．

【化５３９】



【化５４０】



工程１：６－ブロモ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン（２３２－２）：ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の化合物２３２－１（１．８５ｇ、１９．０７ｍｍｏｌ）及び２－ブロモマロンアルデヒド（２．８９ｇ、１９．２７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＴｓＯＨ（１８５ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を８０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣をエタノールで洗浄し、濾過して、化合物２３２－２（３．６０ｇ、収率８９．６％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１２／２１４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０９９７】

工程２：３，６－ジブロモ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン（２３２－３）：N_2雰囲気下のCCl_4（４０ｍＬ）中の化合物２３２－２（４．０ｇ、１８．９６ｍｍｏｌ）の溶液に、ＮＢＳ（３．５４ｇ、１９．９１ｍｍｏｌ）及びＡＩＢＮ（３１１ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。混合物をN_2雰囲気下、４５分間、８０℃で撹拌した後、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、減圧下で濃縮乾固して、化合物２３２－３（５．４ｇ、収率９８．６％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：２９０／２９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０９９８】

工程３：６－ブロモ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－３－オール（２３２－４）：メタノール（１０ｍＬ）及びＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物２３２－３（３．０ｇ、１０．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、水（５ｍＬ）中の水酸化リチウム一水和物（８７２ｍｇ、２０．７６ｍｍｏｌ）の溶液を０℃で加えた。混合物を６０℃で３時間撹拌した後、減圧下で濃縮した。残渣をＥｔＯＡｃ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、減圧下で濃縮して、化合物２３２－４（３６０ｍｇ、収率１５．３％）を黄色の油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：２２８／２３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$.

【０９９９】

工程４：６－ブロモ－２－メチル－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）ピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン（２３２－５）：$CHCl_3$（５ｍＬ）中の

化合物２３２－４（３６０ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２００ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ）及び４－メチルベンゼンスルホン酸（１２０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を６０℃で一晩撹拌した後、濃縮乾固し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１～１：１で溶出）で精製し、化合物２３２－５（２７０ｍｇ、収率５４．８％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ３１２／３１４ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１０００】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－メチル－５－（２－メチル－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）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）アセテート（２３２－６）：１，４－ジオキサン（５．６ｍＬ）及び水（０．７ｍＬ）中の化合物２３２－５（７５ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－７－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）－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセテート（９０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、K_2CO_3（７６ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（２５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物をN_2雰囲気下、９５℃で１６時間撹拌した後、ＥｔＯＡｃで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１～１：１）で精製して、化合物２３２－６（５５ｍｇ、収率４８．２％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ５２０ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１００１】

工程６：２－（３－アセチル－７－メチル－５－（２－メチル－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）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）酢酸（２３２－７）：ＭｅＯＨ（２ｍＬ）及びＴＨＦ（１ｍＬ）中の化合物２３２－６（５５ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で水（１ｍＬ）中の水酸化ナトリウム（１７ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。混合物を３０℃で６時間撹拌した後、Et_2O及び水で洗浄した。水層を０．５Ｍ 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２３２－７（４７ｍｇ、収率９５．８％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） ｍ／ｚ： ４６４ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１００２】

工程７：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－メチル－５－（２－メチル－３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）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）－５－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（２３２－８）：ＤＭＦ（３ｍＬ）中の化合物２３２－７（４７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）及び（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－５－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（３４ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（６５ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、ＨＡＴＵ（５７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下、室温で１時間撹拌した後、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、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝５０：１～１０：１）で精製し、化合物２３２－８（７０ｍｇ、収率８２．４％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ （ＥＳＩ） （ｍ／ｚ）： ７４５ （Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１００３】

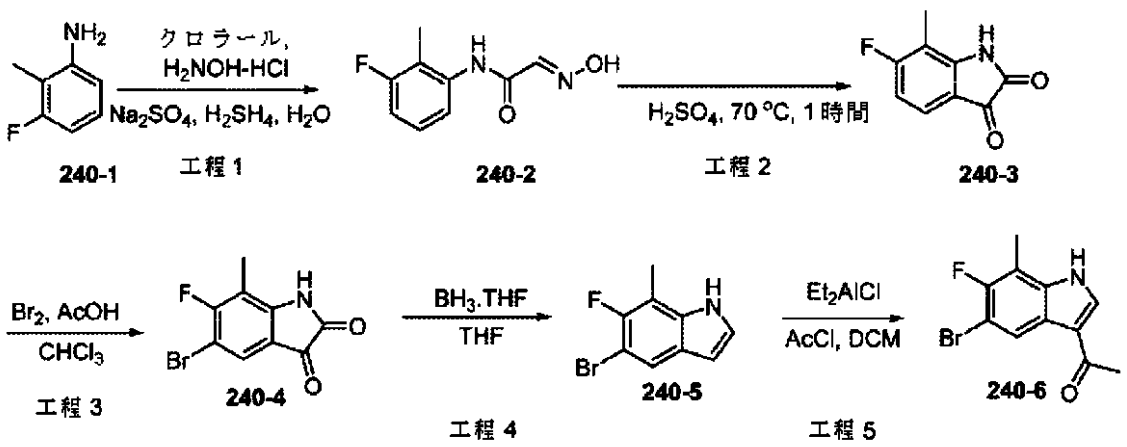
工程８：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－５－（３－ヒドロキシ－２－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリミジン－６－イル）－７－メチル－１Ｈ－インダゾール－１－イル）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（３－メチル－６－（トリフルオロメ

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（化合物２３２）：ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の化合物２３２－８（７０ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣を分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２３２（５．３ｍｇ、収率８．５％）を黄色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．４９（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｓ，１Ｈ），６．０３（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．６７（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｄｄ，Ｊ＝５．６，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），２．６１－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），１．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$．

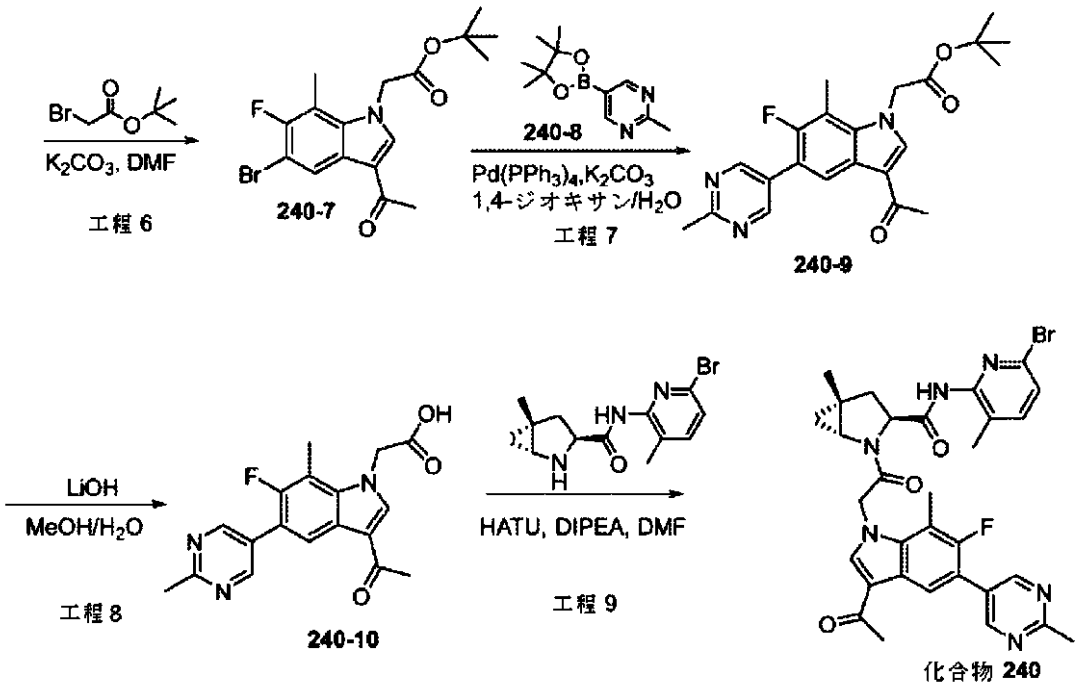
【１００４】

スキーム１１８．

【化５４１】



【化５４２】



工程１：（Ｅ）－Ｎ－（３－フルオロ－２－メチルフェニル）－２－（ヒドロキシイミノ）アセトアミド（２４０－２）：脱イオン水（５０ｍＬ）中の抱水クロラール（４．５３ｇ、３０．８ｍｍｏｌ）の溶液に、Na_2SO_4（５１．６４ｇ、３６４ｍｍｏｌ）、化合物２４０－１（３．５ｇ、２８．０ｍｍｏｌ）、H_2SO_4（１０ｍＬ、１Ｍ）及び塩酸ヒドロキシルアミン（５．８４ｇ、８４．０ｍｍｏｌ）を連続的に加えた。混合物を１３０℃で１時間撹拌した後、８０℃に冷却し、濾過して生成物を採取した。生成物を脱イオン水で洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物２４０－２（３．２ｇ、収率５８．２％）を黄色の固形物として取得し、これをさらに精製することなく次の工程に直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：１９７（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【１００５】

工程２：６－フルオロ－７－メチルインドリン－２，３－ジオン（２４０－３）：９８％H_2SO_4（３０ｍＬ）中の化合物２４０－２（３．２ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）の溶液を７０℃で１．５時間撹拌した後、氷水に注いだ。混合物を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Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝５：１）で精製して、化合物２４０－３（２．８ｇ、収率９６．５％）を赤色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：１８０（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【１００６】

工程３：５－ブロモ－６－フルオロ－７－メチルインドリン－２，３－ジオン（２４０－４）：$CHCl_3$（５０ｍＬ）中の化合物２４０－３（３．４ｇ、１８．８９ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＡｃＯＨ（３ｍＬ）を加え、続いて$CHCl_3$（１０ｍＬ）中のBr_2（１．５ｍＬ、２３．６１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した後、氷水に注ぎ、赤い固形物としての生成物の沈殿が生じた。沈殿物を採取し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝４：１）により、さらに精製して、化合物２４０－４（３．９ｇ、収率７８．０％）を赤色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）（ｍ／ｚ）：２５８／２６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$.

【１００７】

工程４：５－ブロモ－６－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール（２４０－５）：ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の化合物２４０－４（２．１ｇ、８．１３ｍｍｏｌ）の溶液に、BH_3を加えた。ＴＨＦ（２０．４ｍＬ、２０．４ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。混合物を

室温で１６時間撹拌した後、氷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。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。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝９４：６）で精製して、化合物２４０－５（４６０ｍｇ、収率２４．８６％）を褐色の油状物として得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　（ｍ／ｚ）：　２２８／２３０　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１００８】

工程５：１－（５－ブロモ－６－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）エタノン（２４０－６）：ＤＣＭ（５ｍＬ）中の化合物２４０－５（２００ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化ジエチルアルミニウム（０．８８ｍＬ、ヘキサン中１Ｍ）を、N_2雰囲気下、０℃で滴下した。混合物をN_2雰囲気下、０℃で０．５時間撹拌した後、塩化アセチル（６９ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）をゆっくりと加えた。混合物をN_2雰囲気下、２５℃で１２時間撹拌した後、氷水でクエンチし、ＥｔＯＡｃで２回抽出した。合わせた有機層を水とブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固した。得られた残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝４：１）で精製して、化合物２４０－６（１６０ｍｇ、収率６６．７％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　（ｍ／ｚ）：　２７０／２７２　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１００９】

工程６：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－５－ブロモ－６－フルオロ－７－メチル－１Ｈ－インドール－１－イル）アセテート（２４０－７）：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物２４０－６（１６０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）の溶液に、炭酸カリウム（０．２５ｇ、１．８ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモ酢酸（１７０ｍｇ、０．１４ｍＬ、０．９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２時間撹拌した後、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、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝４：１）で精製して、化合物２４０－７（０．２ｇ、収率８７．０％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）　（ｍ／ｚ）：　３８４／３８６　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１０１０】

工程７：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－アセチル－６－フルオロ－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）アセテート（２４０－９）：１，４－ジオキサン（４ｍＬ）及び水（０．５ｍＬ）中の化合物２４０－７（０．１ｇ、０．２６ｍｍｏｌ）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（６９ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）の混合物に、N_2雰囲気下で、K_2CO_3（９０ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及び$Pd(PPh_3)_4$（３０ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、N_2雰囲気下で３回脱気し、N_2雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した後、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、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１０：１）で精製して、化合物２４０－９（０．１５ｇ、収率１００％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ　（ＥＳＩ）　（ｍ／ｚ）：　３９８　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

【１０１１】

工程８：２－（３－アセチル－６－フルオロ－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）酢酸（２４０－１０）：ＭｅＯＨ（５ｍＬ）及び水（１ｍＬ）中の化合物２４０－９（０．１５ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、０℃で水酸化リチウム一水和物（８０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。混合物を室温で１時間撹拌した後、１／５容量に濃縮し、水で希釈し、ＭＴＢＥで２回洗浄した。水層を１Ｎ　ＨＣｌ水溶液でｐＨ約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Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して、化合物２４０－１０（０．１２ｇ、収率９３．１％）を白色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）　（ｍ／ｚ）：　３４２　（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

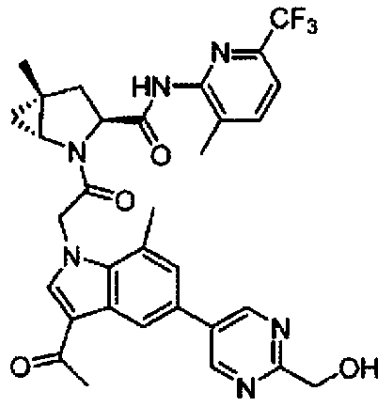
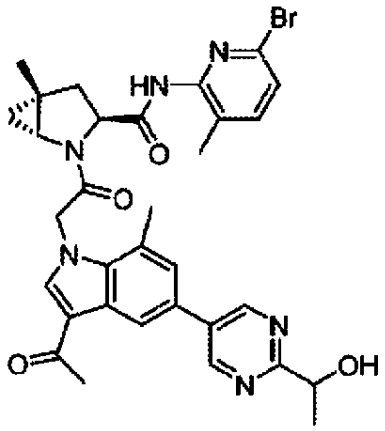
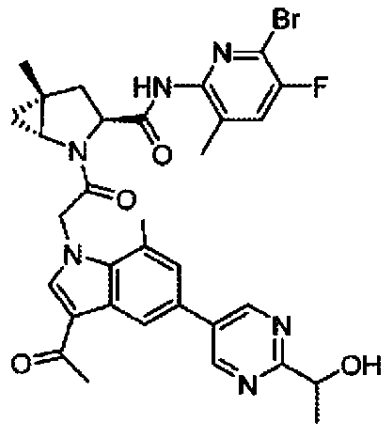
【１０１２】

工程９：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－６－フルオロ－７－メチル－５－（２－メチルピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インドール－１－イル）アセチル）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（化合物２４０）：ＤＭＦ（５ｍＬ）中の化合物２４０－１０（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－Ｎ－（６－ブロモ－３－メチルピリジン－２－イル）－５－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（８１ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の混合物に、０℃で、ＤＩＰＥＡ（０．１２ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（０．１３４ｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2雰囲気下、室温で２時間撹拌した後、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、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝４：１）で精製し、さらに分取ＨＰＬＣで精製して、化合物２４０（２８ｍｇ、収率２５．２％）を白色の固形物として得た。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ８．８５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），８．２６（ｄｄ，Ｊ＝７．８，２．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．６１（ｄｄ，Ｊ＝１８．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５１（ｄｄ，Ｊ＝１８．０，３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４８（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．６２（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ），２．４７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），２．２９（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），１．４０（ｓ，３Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），０．９５（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$．

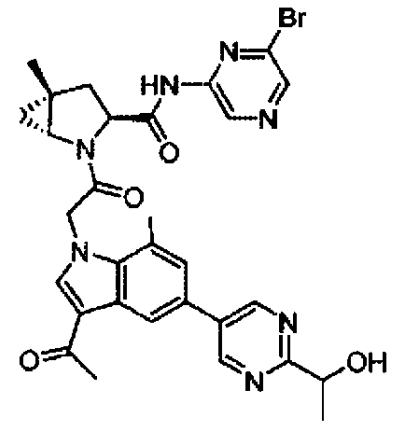
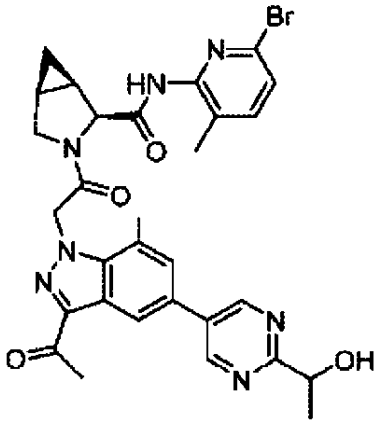
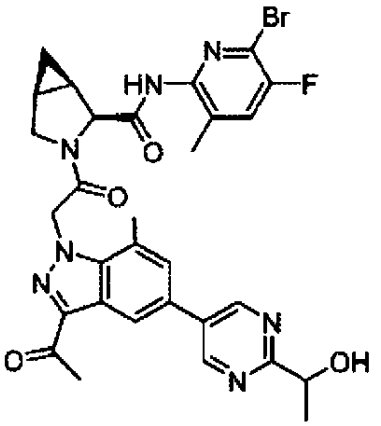
【１０１３】

本発明の追加の化合物

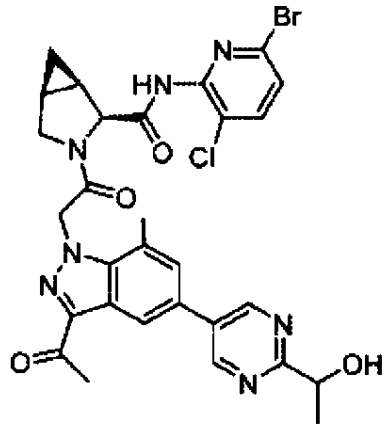
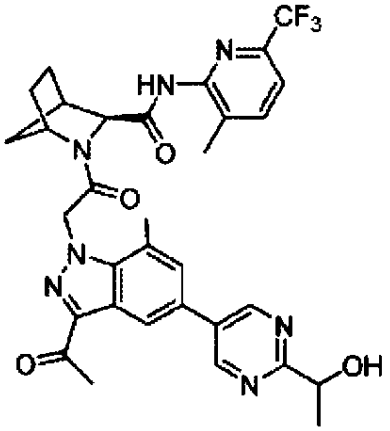
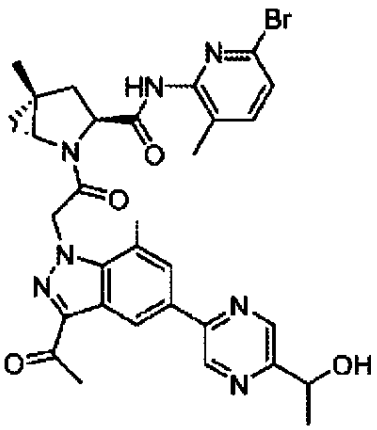
【表７－１】

化合物	特性評価
 化合物 **161**	化合物161 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.91 (s, 1H), 1.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.53 - 2.60 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.53 - 3.66 (m, 1H), 4.47 (dd, J = 5.7, 9.2 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.34 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.49 (s, 1H).
 化合物 **157**	化合物157 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.90 (dd, J = 2.3, 5.3 Hz, 1H), 1.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.99 - 2.08 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.53 - 2.58 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 2.3, 5.7 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.41 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.32 (s, 1H).
 化合物 **158**	化合物158 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.90 (dd, J = 2.4, 5.2 Hz, 1H), 1.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.99 - 2.11 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.53 - 2.59 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.52 - 3.58 (m, 1H), 4.39 (dd, J = 5.7, 9.2 Hz, 1H), 4.85 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 7.31 - 7.39 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.05 (s, 2H), 10.33 (s, 1H).

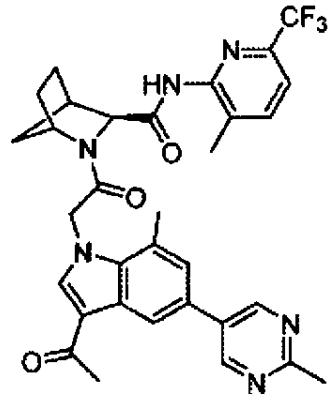
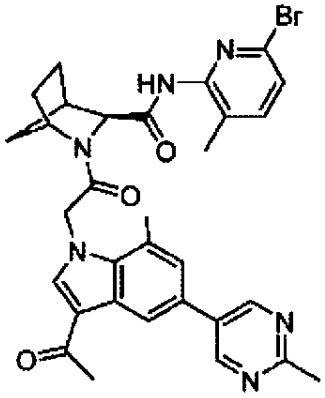
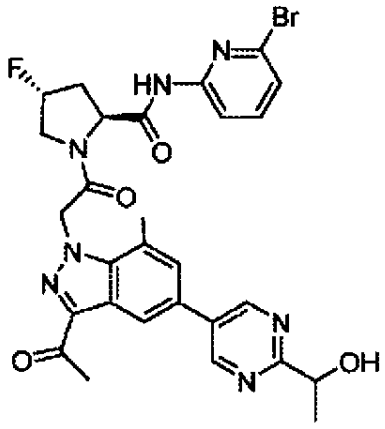
【表７－２】

 化合物 **159**	化合物159 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.87 (dd, J = 5.3, 2.4 Hz, 1H), 1.01 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.04 (dd, J = 13.3, 6.1 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.53 - 2.60 (m, 1H), 2.64 - 2.70 (s, 3H), 3.60 (dd, J = 5.6, 2.3 Hz, 1H), 4.44 (dd, J = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 4.84 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.43 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.43 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 9.04 (s, 2H), 9.28 (s, 1H), 11.20 (s, 1H).
 化合物 **164**	化合物164 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.75 - 0.86 (m, 2H), 1.26 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.04 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.88 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 5.2, 9.9 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.85 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.60 - 5.81 (m, 2H), 7.41 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.30 - 8.38 (m, 1H), 9.10 (s, 2H), 10.40 (s, 1H).
 化合物 **165**	化合物165 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.76 - 0.84 (m, 2H), 1.23 - 1.29 (m, 1H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.88 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 5.2, 9.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.85 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.61 - 5.82 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.10 (s, 3H), 10.40 (s, 1H).

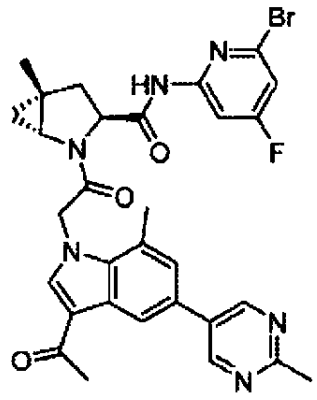
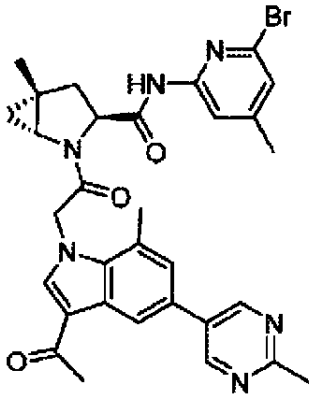
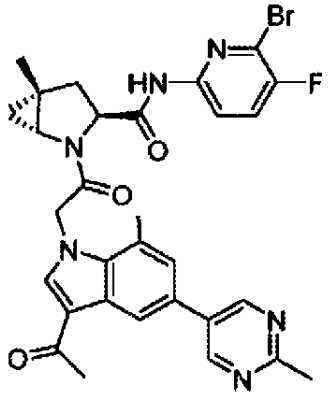
【表７－３】

 化合物 **166**	化合物166 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.82 - 0.97 (m, 2H), 1.28 - 1.36 (m, 2H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 2.71 (s, 4H), 2.75 (s, 3H), 3.94 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.03 - 4.12 (m, 1H), 4.72 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.91 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 5.65 - 5.90 (m, 2H), 7.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.17 (s, 2H), 10.51 (s, 1H).
 化合物 **171**	化合物171 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.26 (q, J = 6.6, 7.1 Hz, 4H), 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 4.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.84 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 5.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.10 (s, 2H), 10.53 (s, 1H).
 化合物 **176**	化合物176 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.95 (dd, J = 5.2, 2.4 Hz, 1H), 1.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.05 (s, 4H), 2.57 (dd, J = 13.3, 9.2 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.57 - 3.65 (m, 1H), 4.32 - 4.46 (m, 1H), 4.84 - 4.94 (m, 1H), 5.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H).

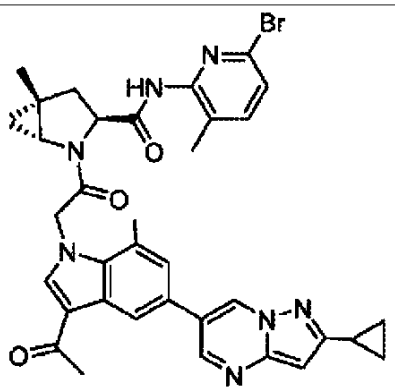
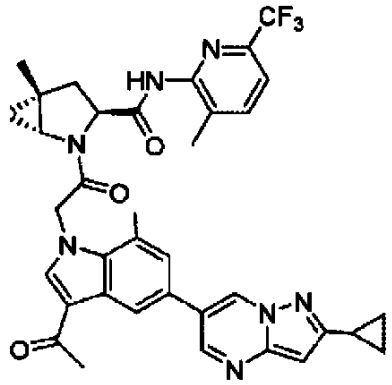
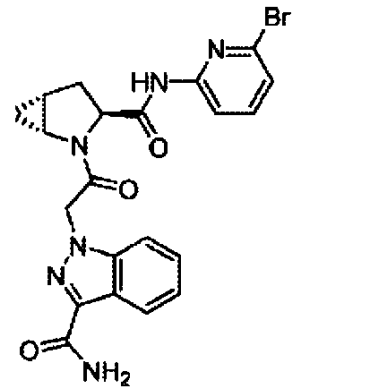
【表７－４】

 化合物 **177**	化合物177 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.66 (dd, J = 11.8, 21.7 Hz, 4H), 1.70 - 1.86 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.67 (d, J = 2.5 Hz, 6H), 2.93 (s, 1H), 4.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 5.38 - 5.63 (m, 2H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.29 - 8.42 (m, 1H), 8.96 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 10.52 (s, 1H).
 化合物 **178**	化合物178 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.65 (dd, J = 10.6, 24.4 Hz, 3H), 1.74 - 1.90 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 2.44 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.67 (s, 6H), 2.90 (s, 1H), 4.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.55 (s, 1H), 5.36 - 5.55 (m, 2H), 7.32 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.31 - 8.37 (m, 1H), 8.96 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 10.35 (s, 1H).
 化合物 **179**	化合物179 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.46 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.08 - 2.26 (m, 1H), 2.56 (d, J = 21.2 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.89 - 4.06 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 12.6, 21.7 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.85 (p, J = 6.4 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 52.7 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.73 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.10 (s, 2H), 11.05 (s, 1H).

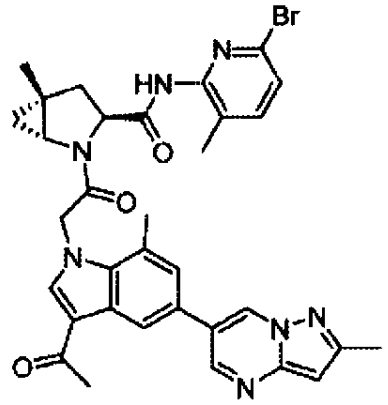
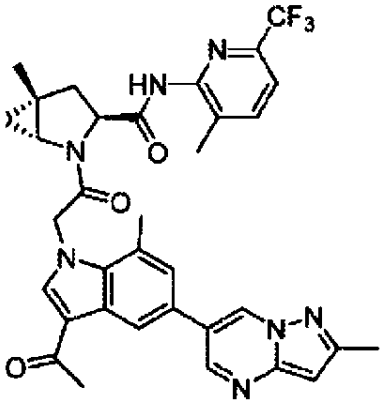
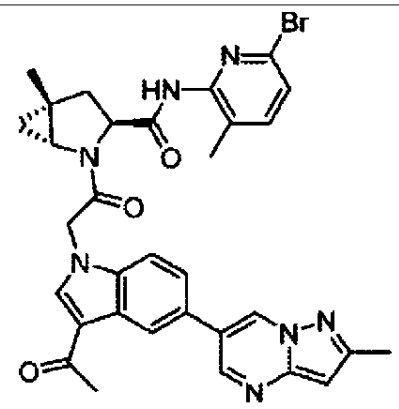
【表７－５】

 化合物 **192**	化合物192 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.85 (dd, J = 2.3, 5.4 Hz, 1H), 0.99 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 6.1, 13.3 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.48 - 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, J = 3.4 Hz, 6H), 3.57 (dd, J = 2.3, 5.5 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 6.1, 9.1 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.38 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.0, 11.0 Hz, 1H), 8.30 - 8.38 (m, 2H), 8.96 (s, 2H), 11.14 (s, 1H).
 化合物 **193**	化合物193 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.84 (dd, J = 2.3, 5.4 Hz, 1H), 1.00 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.98 (dd, J = 5.9, 13.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.48 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.67 (s, 6H), 3.54 - 3.59 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 6.0, 9.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.96 (s, 2H), 10.73 (s, 1H).
 化合物 **194**	化合物194 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.85 (dd, J = 2.3, 5.5 Hz, 1H), 0.99 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.99 (dd, J = 6.1, 13.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.49 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 3.2 Hz, 6H), 3.58 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 4.41 (dd, J = 6.2, 9.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 7.7, 8.9 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 3.3, 8.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.35 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.95 (s, 2H), 10.92 (s, 1H).

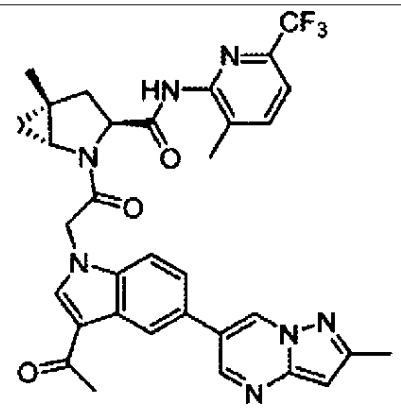
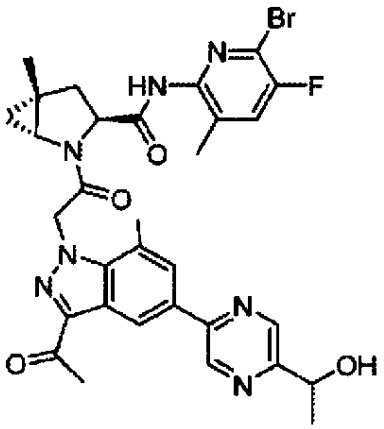
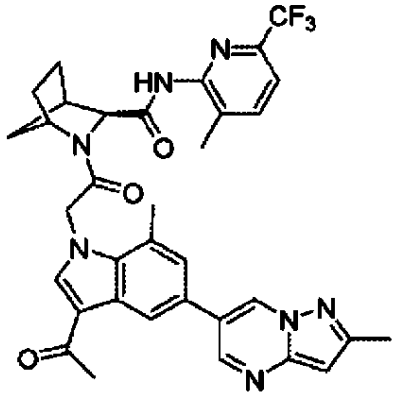
【表７－６】

 化合物 **195**	化合物195 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.90 (dt, J = 3.0, 6.2 Hz, 3H), 1.04 (ddd, J = 4.0, 8.7, 14.7 Hz, 3H), 1.33 (s, 3H), 2.01 - 2.07 (m, 4H), 2.12 (td, J = 4.4, 8.5 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.53 - 2.58 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.55 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.32 (s, 1H).
 化合物 **196**	化合物196 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.91 (dt, J = 3.1, 5.0 Hz, 3H), 1.04 (ddd, J = 3.9, 8.3, 11.7 Hz, 3H), 1.34 (s, 3H), 2.01 - 2.15 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.57 (dd, J = 9.2, 13.4 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 3.56 (dd, J = 2.3, 5.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 5.6, 9.2 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 7.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.49 (s, 1H).
 化合物 **197**	白色の固形物としての化合物197 (30mg、収率29%)。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.64-7.58 (m, 2H), 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 14.5, 7.6 Hz, 2H), 5.66 (q, J = 17.1 Hz, 2H), 4.57-4.49 (m, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 2.48-2.32 (m, 2H), 1.96 (dd, J = 13.1, 7.7 Hz, 1H), 1.09-1.02 (m, 1H), 0.71 (td, J = 5.3, 2.4 Hz, 1H) ; LC/MS (ESI) m/z: 482/484(M+H)$^+$.

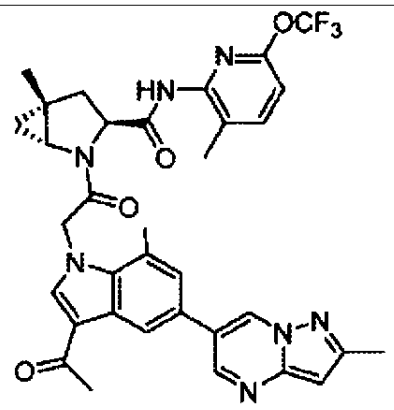
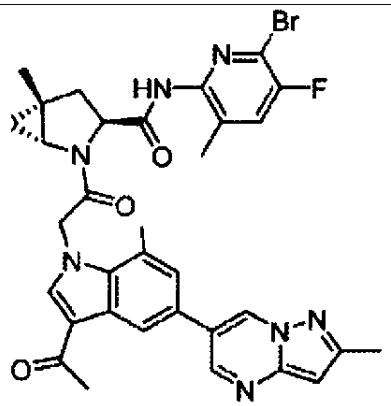
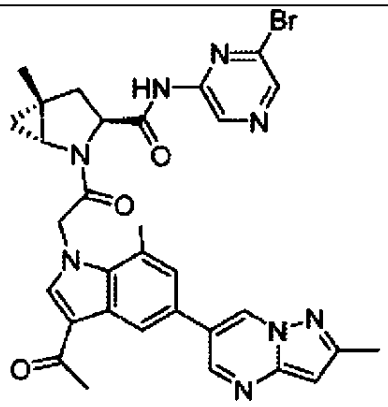
【表７－７】

 化合物 **198**	化合物198 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.90 (dd, J = 2.3, 5.4 Hz, 1H), 1.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 2.06 (s, 4H), 2.46 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 2.53 - 2.60 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.55 (dd, J = 2.3, 5.7 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 5.41 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H).
 化合物 **199**	化合物199 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.88 - 0.93 (m, 1H), 1.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 5.7, 13.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.46 (s, 6H), 2.53 - 2.61 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.55 - 3.60 (m, 1H), 4.48 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 5.42 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.49 (s, 1H).
 化合物 **202**	化合物202 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.96 - 1.00 (m, 1H), 1.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 2.05 (s, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.54 - 2.59 (m, 1H), 3.57 - 3.61 (m, 1H), 4.33 - 4.48 (m, 1H), 5.30 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.67 (m, 3H), 8.39 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H).

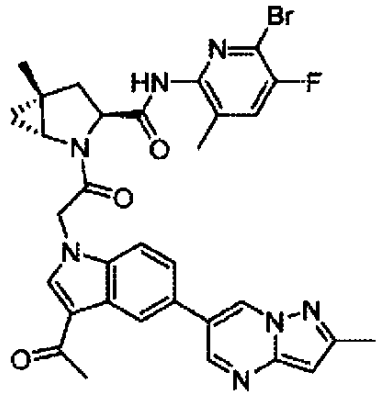
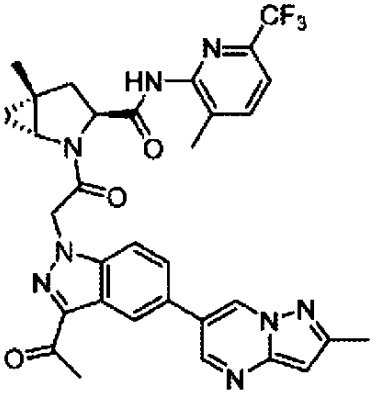
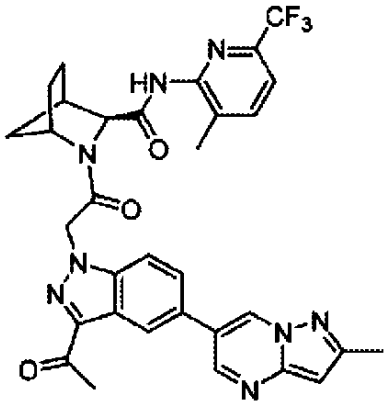
【表７－８】

 化合物 **203**	化合物203 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.98 (dd, J = 2.4, 5.3 Hz, 1H), 1.04 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 2.07 (dd, J = 5.3, 13.3 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.48 - 2.50 (m, 3H), 2.56 (dd, J = 9.3, 13.4 Hz, 1H), 3.58 - 3.67 (m, 1H), 4.39 - 4.50 (m, 1H), 5.31 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 7.60 - 7.67 (m, 2H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.48 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.45 (s, 1H).
 化合物 **204**	化合物204 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.91 - 0.98 (m, 1H), 1.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.44 - 1.49 (m, 3H), 2.00 - 2.13 (m, 4H), 2.54 - 2.61 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 3.57 - 3.61 (m, 1H), 4.37 - 4.43 (m, 1H), 4.88 (p, J = 6.5 Hz, 1H), 5.62 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.84 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 10.34 (s, 1H).
 化合物 **205**	化合物205 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.55 - 1.71 (m, 3H), 1.73 - 1.88 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.46 (s, 6H), 2.68 (s, 3H), 2.94 (s, 1H), 4.46 - 4.50 (m, 1H), 4.53 - 4.59 (m, 1H), 5.38 - 5.54 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.74 - 8.86 (m, 1H), 9.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.52 (s, 1H).

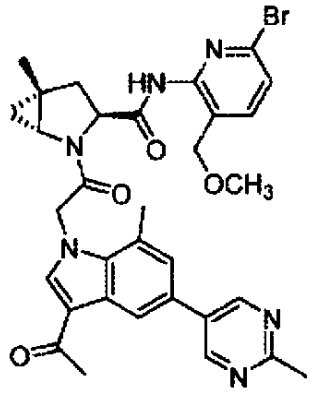
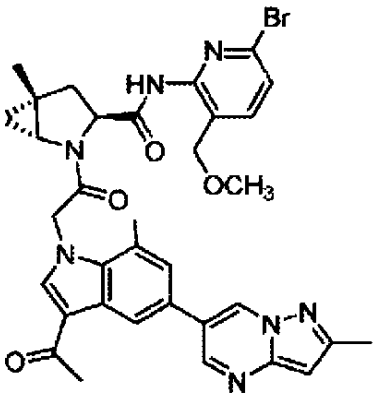
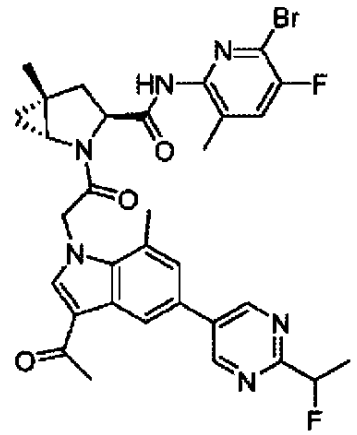
【表７－９】

 化合物 **206**	化合物206 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.87 - 0.92 (m, 1H), 1.03 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 5.4, 13.1 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.46 (s, 6H), 2.53 - 2.60 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.50 - 3.58 (m, 1H), 4.43 - 4.54 (m, 1H), 5.41 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.25 (s, 1H).
 化合物 **209**	化合物209 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.88 - 0.95 (m, 1H), 1.02 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.95 - 2.11 (m, 4H), 2.47 (d, J = 1.5 Hz, 6H), 2.54 - 2.59 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.54 - 3.57 (m, 1H), 4.37 - 4.42 (m, 1H), 5.42 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 5.74 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.33 (s, 1H).
 化合物 **210**	化合物210 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.84 - 0.89 (m, 1H), 1.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 6.1, 13.3 Hz, 1H), 2.44 - 2.48 (m, 7H), 2.67 (s, 3H), 3.54 - 3.64 (m, 1H), 4.42 - 4.48 (m, 1H), 5.43 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 11.20 (s, 1H).

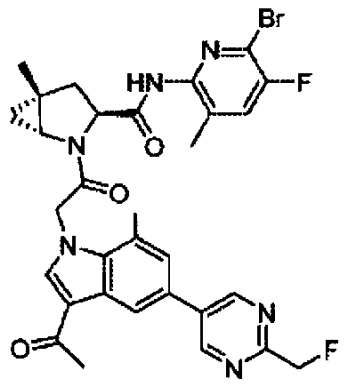
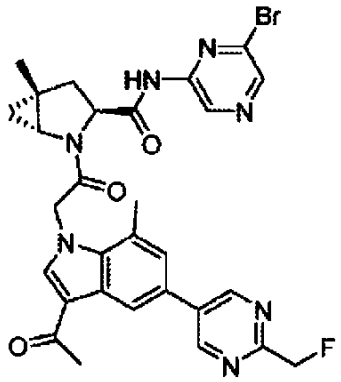
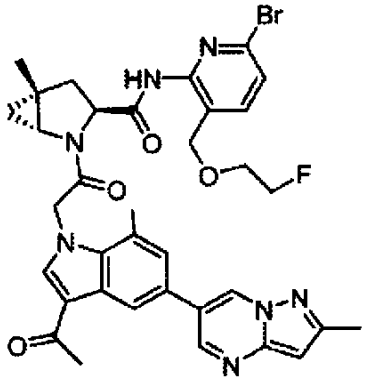
【表７－１０】

 化合物 **211**	化合物211 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.84 - 0.89 (m, 1H), 1.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 6.1, 13.3 Hz, 1H), 2.44 - 2.48 (m, 7H), 2.67 (s, 3H), 3.54 - 3.64 (m, 1H), 4.42 - 4.48 (m, 1H), 5.43 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.37 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.28 (s, 1H), 11.20 (s, 1H).
 化合物 **212**	化合物212 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.00 - 1.08 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 2.07 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.55 - 2.62 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 3.60 - 3.65 (m, 1H), 4.39 - 4.52 (m, 1H), 5.59 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 - 7.92 (m, 2H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 - 8.54 (m, 1H), 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.37 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 10.46 (s, 1H).
 化合物 **213**	化合物213 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.19 - 1.34 (m, 2H), 1.52 - 1.70 (m, 3H), 1.75 - 1.96 (m, 2H), 2.20 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.65 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 2.91 (s, 1H), 4.44 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 5.54 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 5.80 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.76 - 7.85 (m, 1H), 7.90 (dd, J = 1.7, 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.87 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.43 (s, 1H).

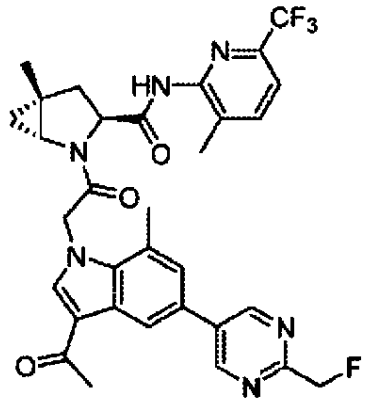
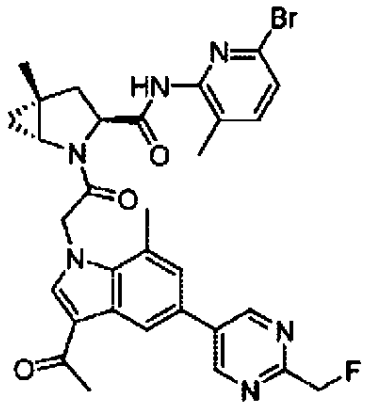
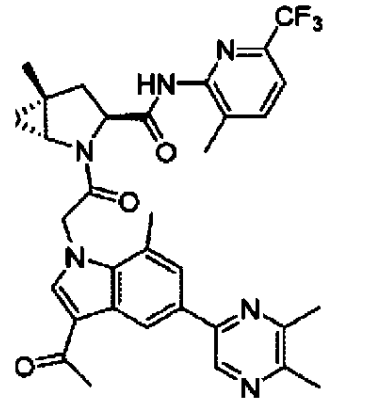
【表７－１１】

 化合物 **214**	化合物214 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.85 - 0.93 (m, 1H), 1.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 5.9, 13.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.54 - 2.60 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 3.52 - 3.61 (m, 1H), 4.07 - 4.25 (m, 2H), 4.32 - 4.43 (m, 1H), 5.41 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.28 - 8.37 (m, 2H), 8.95 (s, 2H), 10.50 (s, 1H).
 化合物 **215**	化合物215 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.88 - 0.92 (m, 1H), 1.01 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 5.8, 13.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.53 - 2.60 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.54 - 3.62 (m, 1H), 4.06 - 4.26 (m, 2H), 4.35 - 4.44 (m, 1H), 5.41 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.38 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.38 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H).
 化合物 **216**	化合物216 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.88 - 0.93 (m, 1H), 1.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 1.99 - 2.09 (m, 4H), 2.47 (s, 3H), 2.54 - 2.59 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.53 - 3.58 (m, 1H), 4.38 - 4.45 (m, 1H), 5.42 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.69 - 5.75 (m, 1H), 5.85 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.41 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 9.14 (s, 2H), 10.33 (s, 1H).

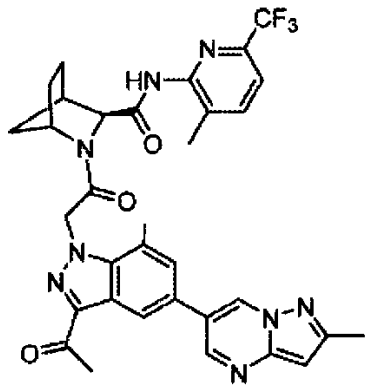
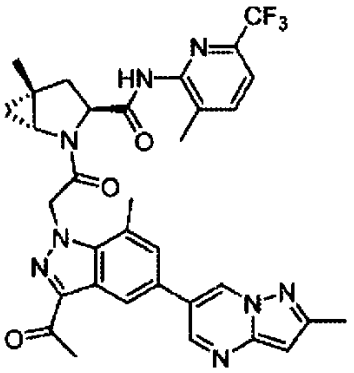
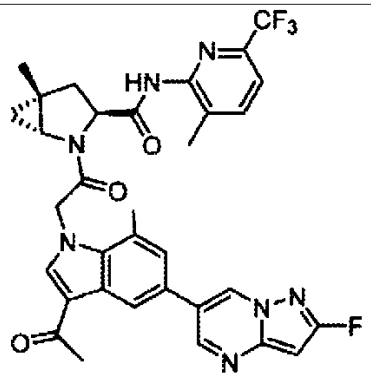
【表７－１２】

 化合物 **217**	化合物217 ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.84 - 0.99 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.45 (s, 3H), 2.35 (dd, J = 8.6, 13.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.62 - 2.73 (m, 4H), 3.09 - 3.13 (m, 1H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 5.30 - 5.49 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.40 (s, 1H).
 化合物 **218**	化合物218 ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 0.84 - 0.99 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 2.35 (dd, J = 8.6, 13.5 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.62 - 2.73 (m, 4H), 3.09 - 3.13 (m, 1H), 4.75 - 4.85 (m, 1H), 5.30 - 5.49 (m, 2H), 5.61 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.60 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.40 (s, 1H).
 化合物 **219**	化合物219 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.86 - 0.93 (m, 1H), 1.00 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.98 - 2.10 (m, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.54 - 2.57 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 3.24 - 3.50 (m, 3H), 3.57 - 3.64 (m, 1H), 4.16 - 4.44 (m, 4H), 5.40 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.78 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.80 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.55 (s, 1H).

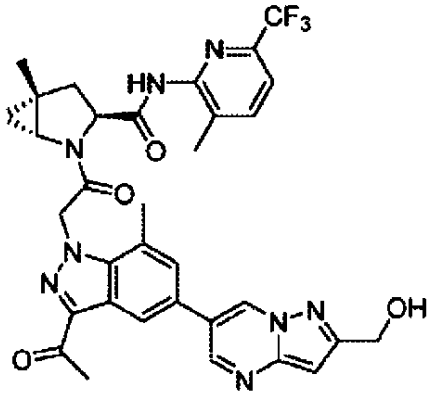
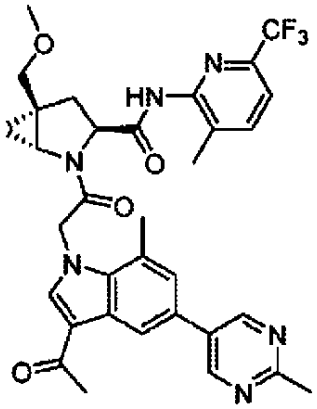
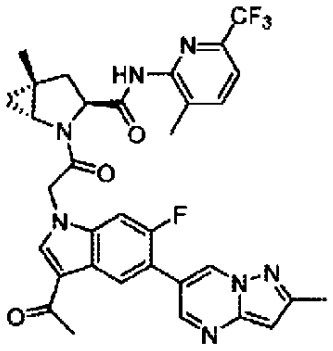
【表７－１３】

 化合物 **220**	白色の固形物としての化合物220 (2.0mg、収率5%)。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 2H), 8.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.68-5.61 (m, 2H), 5.56 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.57-4.55 (m, 1H), 3.50 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.65 (dd, J = 13.6, 13.6 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.32-2.27 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.41 (s, 3H), 1.11 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 0.96 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1H). LC/MS (ESI) m/z: 623 $(M+H)^+$.
 化合物 **221**	白色の固形物としての化合物221 (2.0mg、収率3%)。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 2H), 8.53-8.45 (m, 3H), 8.16 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.34 (m, 2H), 5.67-5.60 (m, 2H), 5.55 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.56-4.52 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.30 (dd, J = 13.2, 13.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.10 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 0.95 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1H). LC/MS (ESI) m/z: 633 $(M+H)^+$.
 化合物 **222**	化合物222 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.84 - 0.92 (m, 1H), 0.99 - 1.05 (m, 1H), 1.25 - 1.26 (s, 3H), 1.31 - 1.36 (s, 3H), 2.02 - 2.11 (dd, J = 5.6, 13.3 Hz, 1H), 2.15 - 2.22 (s, 3H), 2.44 - 2.47 (s, 3H), 2.55 - 2.60 (s, 4H), 2.63 - 2.67 (s, 3H), 3.52 - 3.58 (m, 1H), 4.43 - 4.52 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 5.37 - 5.47 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.68 - 5.82 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.75 (m, 2H), 7.89 - 7.98 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.29 - 8.32 (s, 1H), 8.76 - 8.79 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.81 - 8.87 (s, 1H), 10.45 - 10.51 (s, 1H).

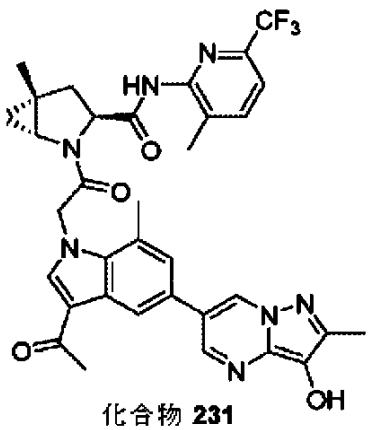
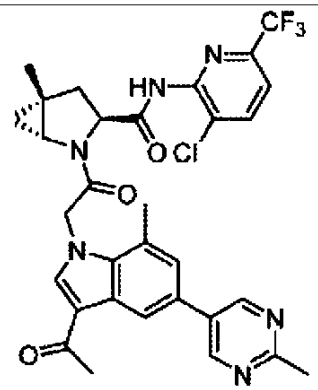
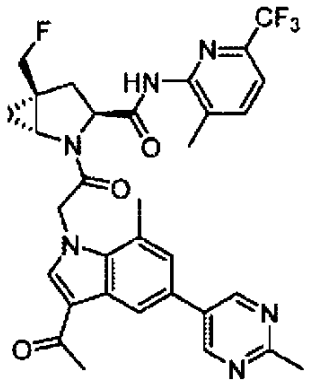
【表７－１４】

 化合物 **223**	化合物223 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.56 - 1.71 (m, 3H), 1.79 - 1.87 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.92 (s, 1H), 4.46 - 4.49 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 5.73 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.53 (s, 1H).
 化合物 **224**	化合物224 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.91 - 0.98 (m, 1H), 1.04 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 5.5, 13.3 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.55 - 2.63 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.69 (s, 3H), 3.58 - 3.64 (m, 1H), 4.39 - 4.57 (m, 1H), 5.69 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.85 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 9.33 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 10.50 (s, 1H).
 化合物 **225**	化合物225 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 0.91 (dd, J = 2.4, 5.4 Hz, 1H), 1.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 1.34 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 5.6, 13.3 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.58 (dd, J = 3.6, 9.8 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.55 - 3.58 (m, 1H), 4.48 (dd, J = 5.6, 9.1 Hz, 1H), 5.25 - 5.55 (m, 1H), 5.76 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.94 (dd, J = 2.2, 5.7 Hz, 1H), 9.30 (dd, J = 2.2, 6.5 Hz, 1H), 10.49 (s, 1H).

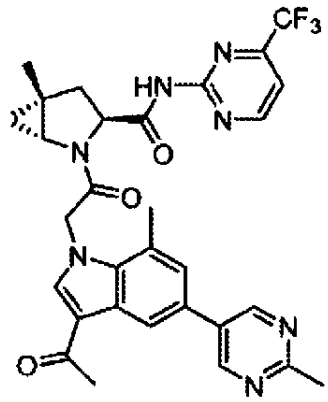
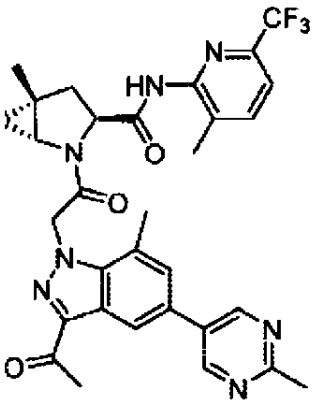
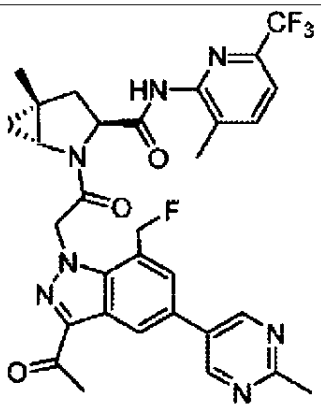
【表７－１５】

 化合物 **227**	黄色の固形物としての化合物227（11mg、収率19%）。^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 10.49（s, 1H), 9.36（s, 1H), 8.88（d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.37（s, 1H), 7.94（t, J = 10.2 Hz, 1H), 7.77-7.61（m, 2H), 6.70（s, 1H), 6.05（d, J = 17.9 Hz, 1H), 5.69（d, J = 17.8 Hz, 1H), 5.42（t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.69（d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.48（dd, J = 9.2, 5.6 Hz, 1H), 3.62（dd, J = 5.3, 2.2 Hz, 1H), 2.69（s, 3H), 2.65（d, J = 4.6 Hz, 3H), 2.57（dd, J = 12.7, 3.3 Hz, 1H), 2.19（s, 3H), 2.09-2.02（m, 1H), 1.34（s, 3H), 1.03（t, J = 5.2 Hz, 1H), 0.95（d, J = 3.0 Hz, 1H）; LC/MS（ESI）m/z: 661 $(M+H)^+$.
 化合物 **229**	白色の固形物としての化合物229（8mg、収率12%）。^{1}H-NMR（400 MHz, DMSO-d_6）δ 10.47（s, 1H), 8.95（s, 2H), 8.36（d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.30（s, 1H), 7.94（d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69（d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.33（s, 1H), 5.75（d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.41（d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.55（dd, J = 9.2, 5.2 Hz, 1H), 3.71（dd, J = 5.5, 2.4 Hz, 1H), 3.52（d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.43（s, 1H), 3.32（s, 3H), 2.67（s, 3H), 2.64（s, 3H), 2.56-2.48（m, 1H), 2.45（s, 3H), 2.27（dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 2.19（s, 3H), 1.17（t, J = 5.4 Hz, 1H), 0.99（dd, J = 5.2, 2.4 Hz, 1H). LC/MS（ESI）m/z: 635 $(M+H)^+$.
 化合物 **230**	白色の固形物としての化合物230（4mg、収率9%）。^{1}H-NMR（400 MHz, CD_3OD）δ 8.98（s, 1H), 8.69（s, 1H), 8.46（d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.26（s, 1H), 7.88（d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60（d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45（d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.55（s, 1H), 5.36（dt, J = 75.1, 43.2 Hz, 4H), 4.57（s, 3H), 3.54-3.50（m, 1H), 3.12（d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.72-2.59（m, 1H), 2.23-2.14（m, 1H), 2.03（d, J = 5.8 Hz, 1H), 1.14-1.06（m, 1H), 1.00（dd, J = 5.4, 2.4 Hz, 1H）; LC/MS（ESI）m/z: 648 $(M+H)^+$.

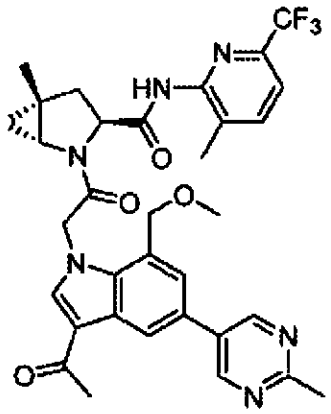
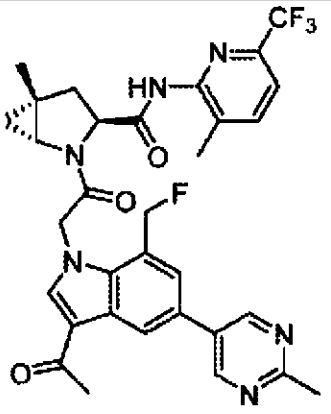
【表７－１６】

 化合物 **231**	黄色の固形物としての化合物231 (15mg、収率8.5%)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 8.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.71 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 13.2, 13.2 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.02 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 0.90 (dd, J = 5.2, 5.2 Hz, 1H) ; LC/MS (ESI) m/z: 660 $(M+H)^+$.
 化合物 **233**	白色の固形物としての化合物233 (3.0mg、収率9%)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.69 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.31-8.26 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.29 (m, 1H), 5.74 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 18.0 Hz, 1H), 4.52 (dd, J = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.12 (dd, J = 13.2, 13.2 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 0.90 (dd, J = 5.2, 5.2 Hz, 1H). LC/MS (ESI) m/z: 625 $(M+H)^+$.
 化合物 **234**	白色の固形物としての化合物234 (2.3mg、収率9%) 。^{1}H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 2H), 8.47 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2, 1H), 7.59 (d, J = 8.3, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.63 (dd, J =16.1, 19.2 Hz, 2H), 4.71-4.68 (m, 1H), 4.59 (dd, J = 12.2, 12.4 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 12.1 Hz, 12.2 Hz, 2H), 3.81-3.79 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.59-2.53 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.40 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 1.18 (m, 1H) ; LC/MS (ESI) m/z: 623 $(M+H)^+$.

【表７－１７】

 化合物 **235**	白色の固形物としての化合物235（4mg、収率7%）。^{1}H-NMR（400 MHz, $CDCl_3$）δ 9.12（s, 1H）, 8.89（s, 2H）, 8.83（d, J = 4.8 Hz, 1H）, 8.54（s, 1H）, 7.71（s, 1H）, 7.32（d, J = 4.9 Hz, 1H）, 7.16（s, 1H）, 5.38（q, J = 17.6 Hz, 2H）, 5.08（s, 1H）, 3.14（d, J = 3.2 Hz, 1H）, 2.79（s, 3H）, 2.67（s, 3H）, 2.60-2.33（m, 5H）, 1.42（s, 3H）, 1.16（t, J = 5.2 Hz, 1H）, 0.91（dd, J = 5.3, 2.2 Hz, 1H）;LC/MS（ESI）m/z: 592（M+H）$^+$.
 化合物 **236**	化合物236 ^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d6）δ 0.94 - 0.98（m, 1H）, 1.03（t, J = 5.4 Hz, 1H）, 1.34（s, 3H）, 2.06（dd, J = 13.3, 5.5 Hz, 1H）, 2.19（s, 3H）, 2.55 - 2.61（m, 1H）, 2.65（s, 3H）, 2.69（s, 6H）, 3.62（dd, J = 5.5, 2.3 Hz, 1H）, 4.48（dd, J = 9.2, 5.5 Hz, 1H）, 5.69（d, J = 17.8 Hz, 1H）, 6.06（d, J = 17.8 Hz, 1H）, 7.62（s, 1H）, 7.71（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 7.95（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 8.32（d, J = 1.6 Hz, 1H）, 9.03（s, 2H）, 10.49（s, 1H）.
 化合物 **237**	化合物237 ^{1}H NMR（400 MHz, DMSO-d6）δ 0.97 - 1.07（m, 2H）, 1.34（s, 3H）, 2.03 - 2.11（m, 1H）, 2.19（s, 3H）, 2.59（dd, J = 9.3, 13.3 Hz, 1H）, 2.68（s, 3H）, 2.70（s, 3H）, 3.57 - 3.63（m, 1H）, 4.42 - 4.52（m, 1H）, 5.56 - 6.05（m, 4H）, 7.71（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 7.96（d, J = 7.8 Hz, 1H）, 8.01（t, J = 2.3 Hz, 1H）, 8.58（d, J = 1.9 Hz, 1H）, 9.08（s, 2H）, 10.50（s, 1H）.

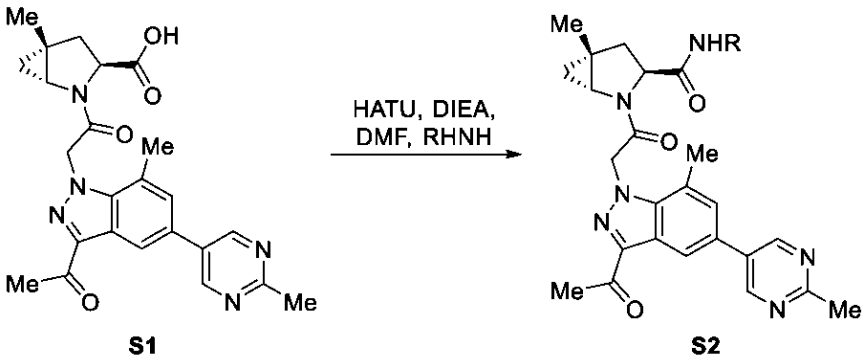
【表７－１８】

 化合物 **238**	白色の固形物としての化合物238 (2.0mg、収率6%)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.53 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.72 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 9.2, 9.2 Hz, 1H), 3.44 (dd, J = 5.6, 5.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.67 (s, 3H), 2.56-2.54 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.05 (dd, J = 13.2, 13.2 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.04 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 0.96 (dd, J = 5.2, 5.2 Hz, 1H). LC/MS (ESI) m/z: 635$(M+H)^+$.
 化合物 **239**	白色の固形物としての化合物239 (2.0mg、収率9.1%)。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 9.00 (s, 2H), 8.61 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 5.88-5.60 (m, 2H), 5.57-5.43 (m, 2H), 4.50-4.45 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.58 -2.54 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (dd, J = 13.2, 13.2 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.03 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 0.96 (dd, J = 5.2, 5.2 Hz, 1H). LC/MS (ESI) m/z: 623 $(M+H)^+$.

【１０１４】

スキーム１１９

【化５４３】



S1 **S2**

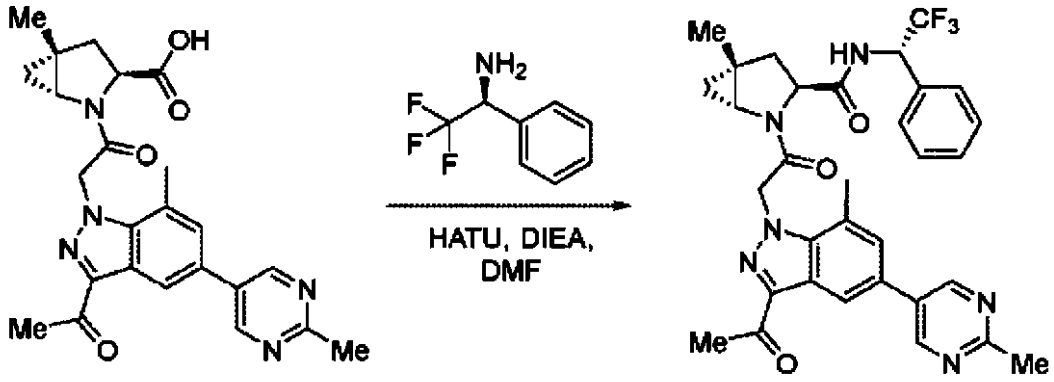
一般的手順（ＧＰ）１

窒素雰囲気下、室温のＤＭＦ（１０容量）中のＳ１（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボン酸（１当量）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＥＡ）（３当量）及び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（ＨＡＴＵ）（１．０５当量）を加える。反応混合物を室温で１０分間撹拌する。次に、アミン（ＲＨＮＨ）を反応混合物に加え、混合物を室温でさらに３０分間撹拌する。反応の完了後、反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、逆相ＨＰＬＣによって直接精製して、化合物Ｓ２を得る。

【１０１５】

【化５４４】

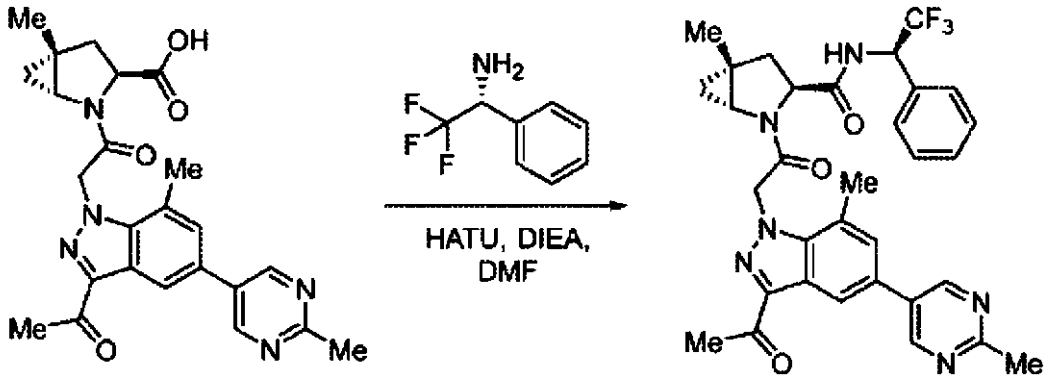


化合物 **85**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（１Ｓ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物８５）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（１Ｓ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９８（ｄ，Ｊ＝１５．３Ｈｚ，２Ｈ），８．４４－８．３４（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．３８（ｍ，４Ｈ），７．２８（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１．７Ｈｚ，２Ｈ），５．９９－５．８４（ｍ，１Ｈ），５．８１－５．６０（ｍ，２Ｈ），４．５２（ｄｔ，Ｊ＝１０．９，５．５Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｄｔ，Ｊ＝５．９，３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７９－２．６９（ｍ，４Ｈ），２．７２－２．５７（ｍ，５Ｈ），２．６０－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，０．６７Ｈ），２．０５－１．９１（ｍ，０．３Ｈ），１．３９（ｓ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．１１（ｄｔ，Ｊ＝９．９，５．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９４（ｔｄ，Ｊ＝５．１，２．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０１６】

【化５４５】

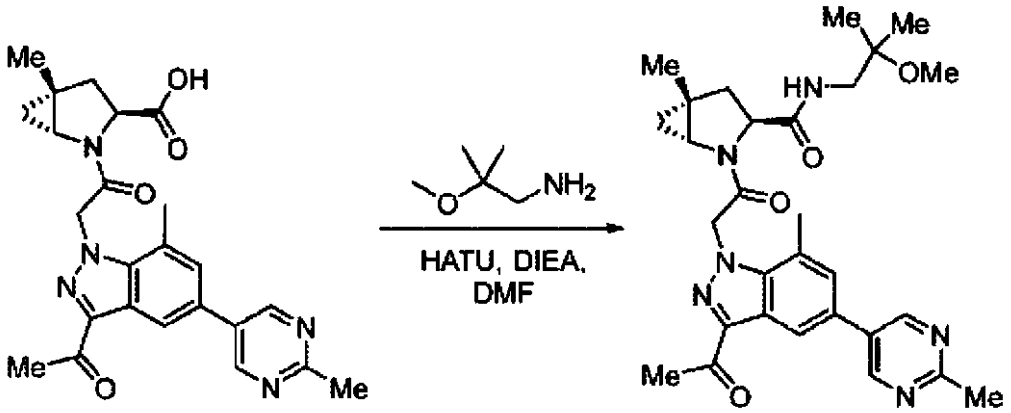


化合物 **86**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物８６）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（１Ｒ）－２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．００（ｓ，２Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄｑ，Ｊ＝１５．６，３．５Ｈｚ，４Ｈ），５．９３（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７１－５．６０（ｍ，１Ｈ），４．５１（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９６（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．１Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９３（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０１７】

【化５４６】



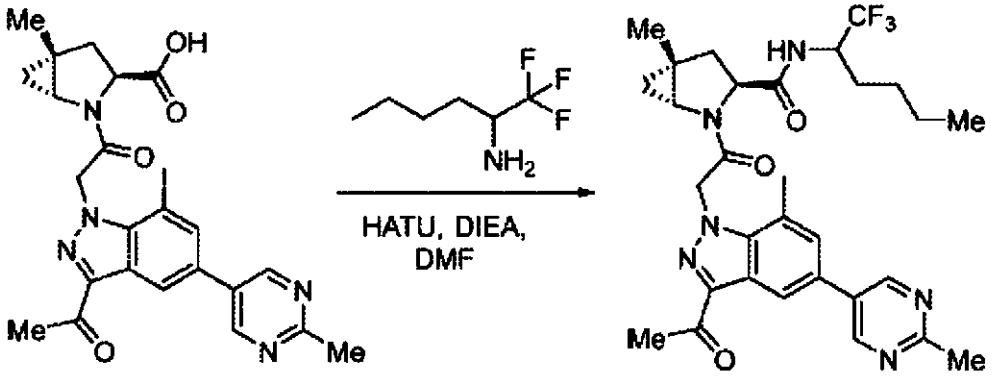
化合物 **87**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－（２－メトキシ－２－メチルプロピル）－５－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（化合物８７）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－（２－メトキシ－２－メチルプロピル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９８（ｓ，２Ｈ），８．４１－８．３５（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４８（ｍ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３３－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｓ，３Ｈ），２．７６（ｓ，１Ｈ），２．７３（ｓ，１Ｈ），２．６８（ｓ，１Ｈ），２．５１（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．１２（ｓ，６Ｈ），０．９２（ｄｄ，Ｊ＝５．４，２．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０１８】

【化５４７】

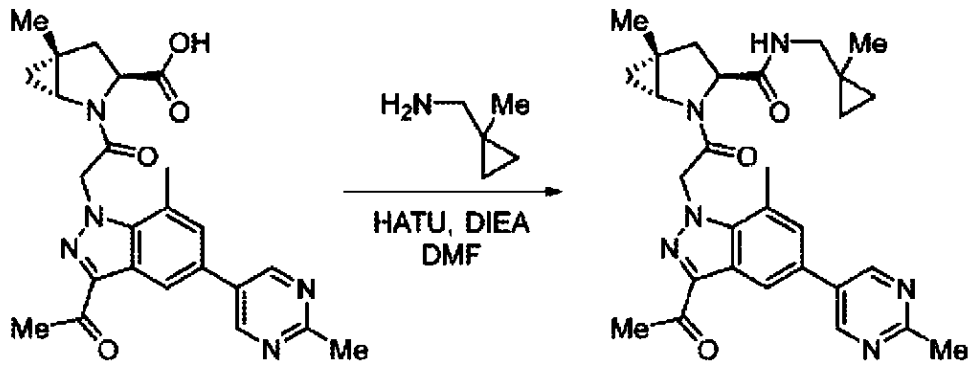


化合物 88

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－（１，１，１－トリフルオロヘキサン－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（化合物８８）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－（１，１，１－トリフルオロヘキサン－２－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９９（ｓ，１Ｈ），８．９８（ｓ，１Ｈ），８．４５－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝３．４，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．９４－５．７４（ｍ，２Ｈ），４．５２－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．３，９．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｔｄ，Ｊ＝５．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．５，１３．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．９，９．４，５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７５（ｓ，１Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），１．５３（ｓ，１Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．３９－１．１９（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｑ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），１．０１－０．８４（ｍ，３Ｈ），０．７０（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ）

【１０１９】

【化５４８】

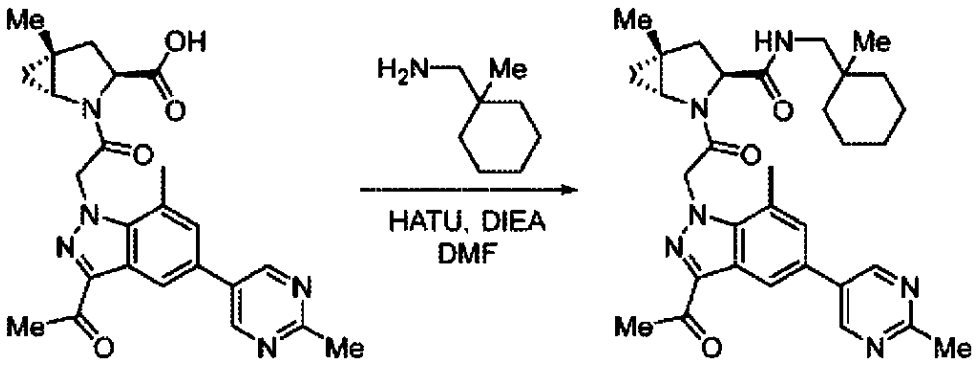


化合物 **89**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（１－メチルシクロプロピル）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（化合物８９）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（１－メチルシクロプロピル）メチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９８（ｓ，２Ｈ），８．３９－８．３４（ｍ，１Ｈ），７．９７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４７（ｍ，１Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．５２（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０９（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．１９－１．０６（ｍ，１Ｈ），１．０３（ｓ，３Ｈ），０．９１（ｄｄ，Ｊ＝５．４，２．５Ｈｚ，１Ｈ），０．４６－０．３９（ｍ，２Ｈ），０．２９－０．２２（ｍ，２Ｈ）．

【１０２０】

【化５４９】



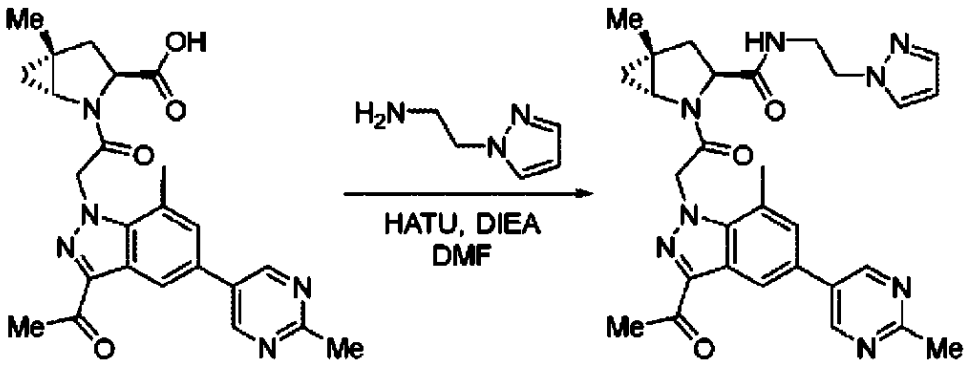
化合物 **90**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（１－メチルシクロヘキシル）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（化合物９０）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（１－メチルシクロヘキシル）メチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９８（ｓ，２Ｈ），８．４０－８．３５（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｓ，１Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１２－３．９８（ｍ，２Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．４９（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．４９－１．３４（ｍ，５Ｈ），１．２６（ｍ，４Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），０．８４（ｓ，３Ｈ）．

【１０２１】

【化５５０】

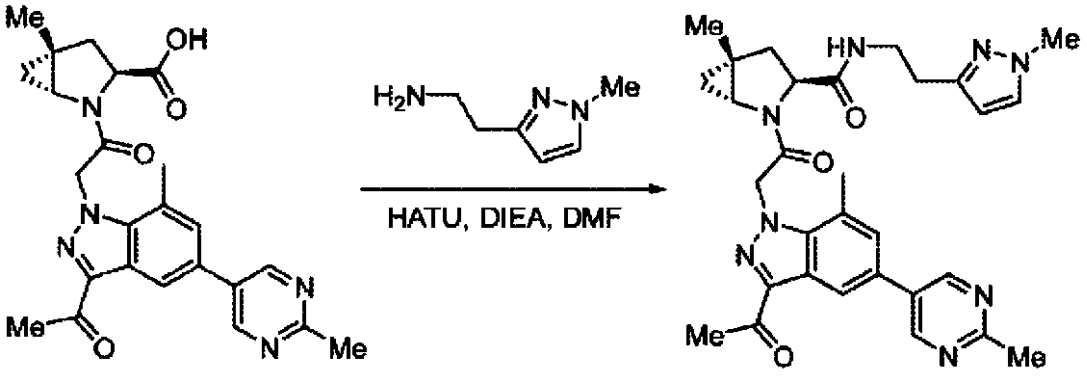


化合物**102**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［２－（ピラゾール－１－イル）エチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１０２）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［２－（ピラゾール－１－イル）エチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９９（ｓ，２Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４４（ｍ，３Ｈ），６．２１（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．８７（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７７（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｔｔ，Ｊ＝５．９，２．８Ｈｚ，３Ｈ），３．６３－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．４５（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０１（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝２７．３Ｈｚ，０Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），０．８９（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０２２】

【化５５１】

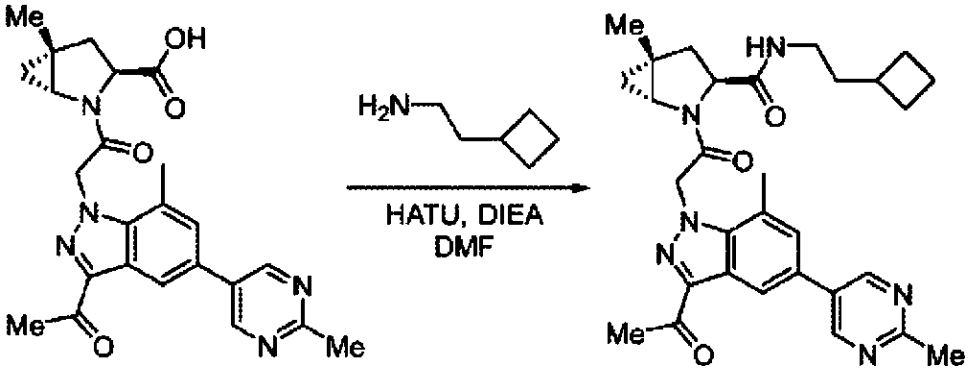


化合物 **103**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［２－（１－メチルピラゾール－３－イル）エチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１０３）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［２－（１－メチルピラゾール－３－イル）エチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９８（ｓ，２Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．１２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７８（ｓ，３Ｈ），３．５３－３．３５（ｍ，３Ｈ），２．７９－２．７６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０２３】

【化５５２】



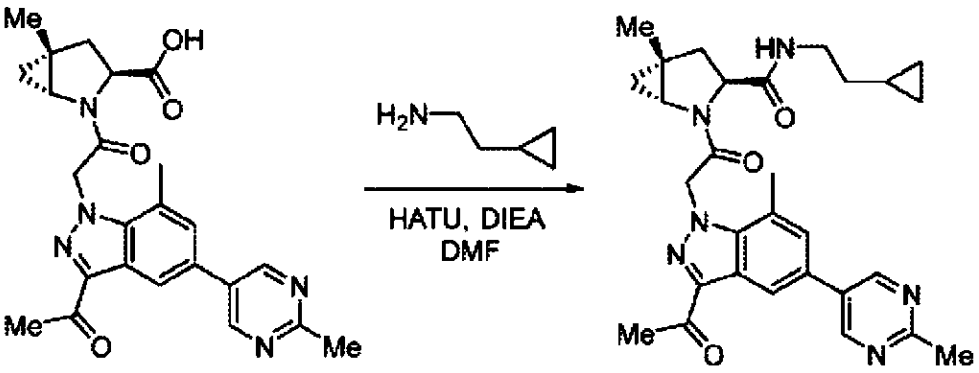
化合物 **104**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－（２－シクロブチルエチル）－５－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（化合物１０４）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－（２－シクロブチルエチル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．０７（ｓ，２Ｈ），８．４８－８．４３（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），５．９３（ｄ，Ｊ＝１７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８１（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．８，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｄｄ，Ｊ＝８．０，６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，８．９Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｈ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０６（ｄｄｔ，Ｊ＝１１．４，７．５，４．６Ｈｚ，３Ｈ），１．９４－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９２（ｄｄ，Ｊ＝５．４，２．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０２４】

【化５５３】

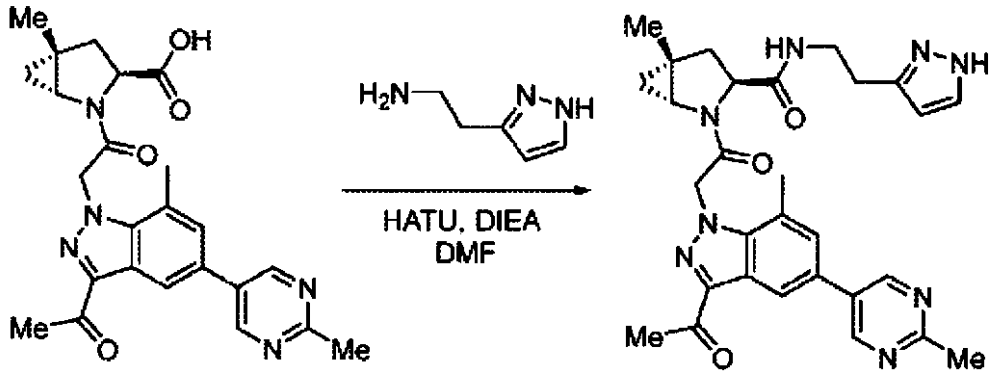


化合物 **105**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－（２－シクロプロピルエチル）－５－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（化合物１０５）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－（２－シクロプロピルエチル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９４（ｓ，２Ｈ），８．３３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，１Ｈ），５．８４（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｔｄ，Ｊ＝７．０，３．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．６４（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．３４（ｓ，３Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．８６（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ），０．６３（ｄｄｔ，Ｊ＝１０．５，７．４，３．７Ｈｚ，１Ｈ），０．４３－０．２９（ｍ，２Ｈ），－０．０３（ｍ，２Ｈ）．

【１０２５】

【化５５４】

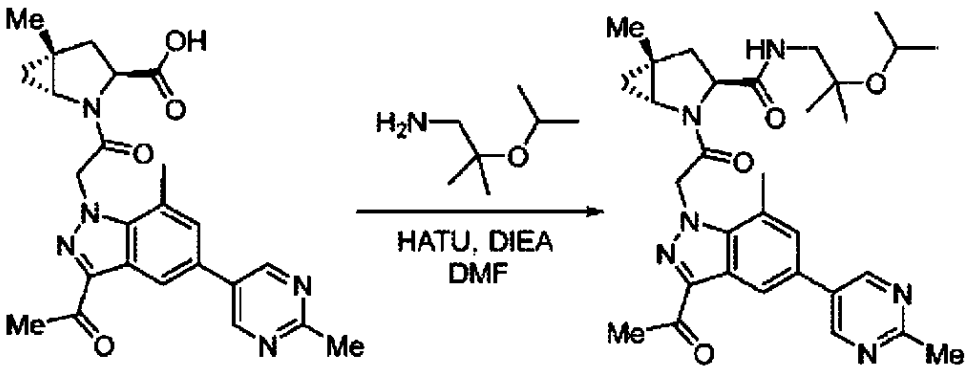


化合物**106**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［２－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）エチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１０６）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［２－（１Ｈ－ピラゾール－３－イル）エチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９６（ｓ，２Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），６．１９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５０－３．４１（ｍ，３Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．４７（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０２（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．３５（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０２６】

【化５５５】



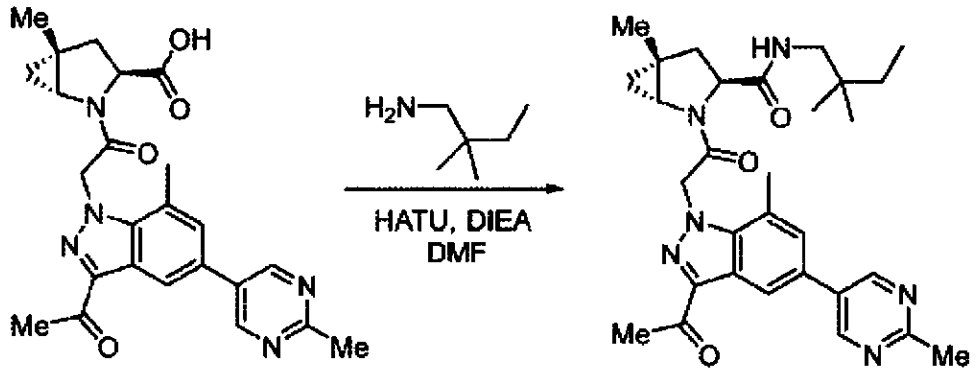
化合物**114**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－（２－イソプロポキシ－２－メチルプロピル）－５－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（化合物１１４）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－

７－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－（２－イソプロポキシ－２－メチルプロピル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９８（ｓ，２Ｈ），８．４１－８．３５（ｍ，１Ｈ），７．６４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７７（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４２（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｈ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４６（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２０（ｑｄ，Ｊ＝１３．４，６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．１５－１．０３（ｍ，１３Ｈ），０．９２（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０２７】

【化５５６】

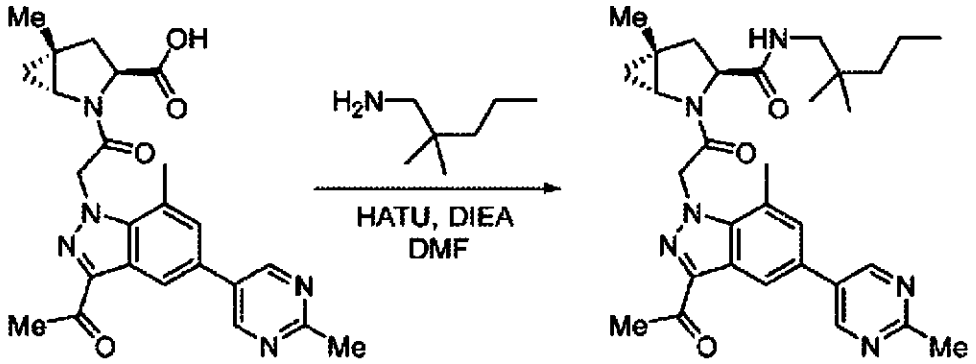


化合物 **115**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－（２，２－ジメチルブチル）－５－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（化合物１１５）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－（２，２－ジメチルブチル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９９（ｓ，２Ｈ），８．４２－８．３６（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｔ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．１４－１．０７（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．８７（ｍ，１Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，９Ｈ）．

【１０２８】

【化５５７】



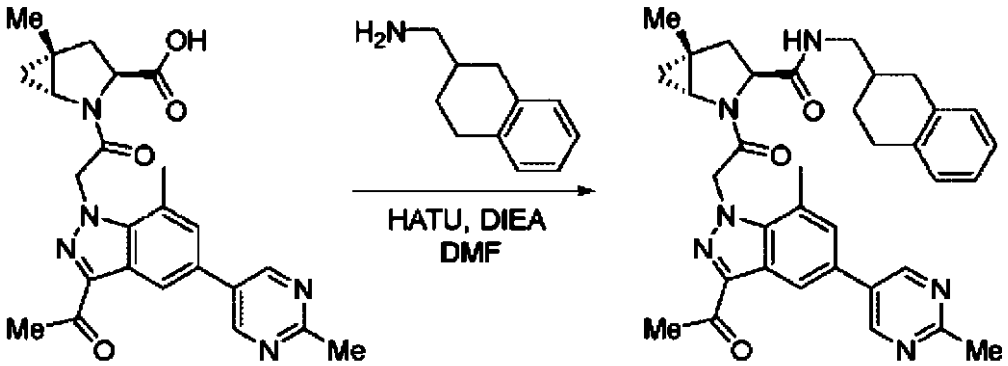
化合物 **116**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－（２，２－ジメチルペンチル）－５－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（化合物１１６）

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－（２，２－ジメチルペンチル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．００（ｓ，２Ｈ），８．４２－８．３７（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，６．５Ｈｚ，１Ｈ），２．９７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，６．１Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．３４－１．０７（ｍ，５Ｈ），０．９８－０．８１（ｍ，１０Ｈ）．

【１０２９】

【化５５８】



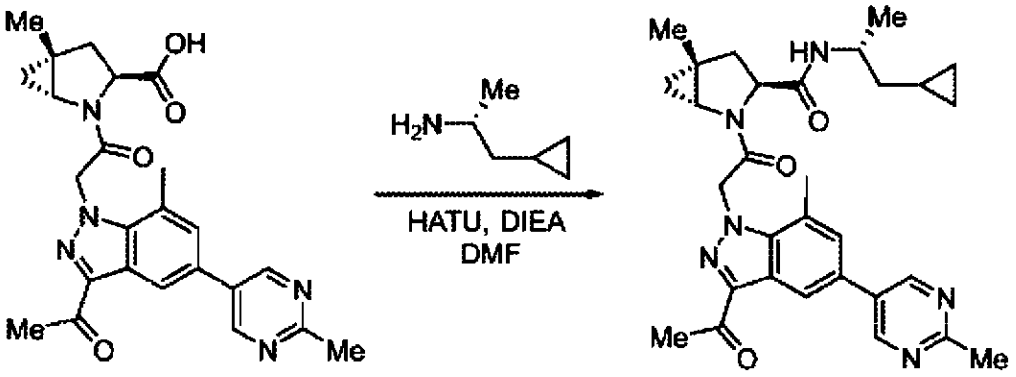
化合物 **117**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－（１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－イルメチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１１７）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－

［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－（１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－２－イルメチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，２Ｈ），８．４２－８．３４（ｍ，１Ｈ），８．１１－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｍ，１Ｈ），７．０４－６．８０（ｍ，４Ｈ），５．９１（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄｄｄ，Ｊ＝９．０，６．８，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｄｔ，Ｊ＝５．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．３０－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．８０－２６６（ｍ，１２Ｈ），２．５８－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．８，２．９Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，３Ｈ），１．３２（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１０（ｑ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），０．９２（ｄｔ，Ｊ＝５．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０３０】

【化５５９】

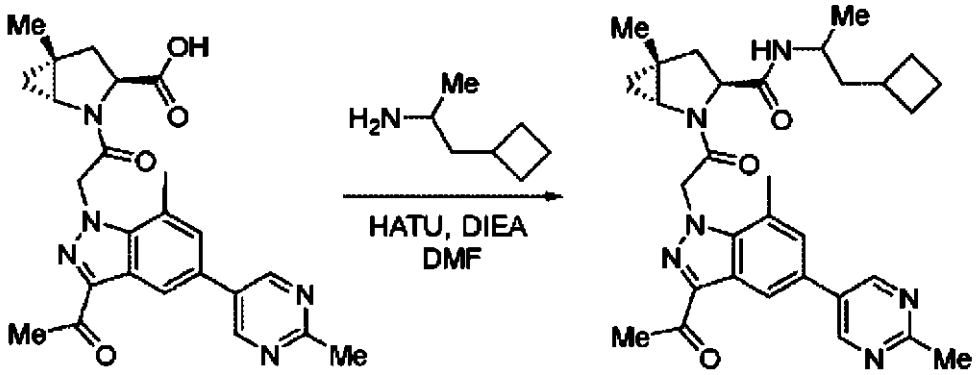


化合物**133**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［（２Ｒ）－１－シクロプロピルプロパン－２－イル］－５－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（化合物１３３）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［（２Ｒ）－１－シクロプロピルプロパン－２－イル］－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９６（ｓ，２Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），５．８７（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７３（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｄｐ，Ｊ＝８．７，６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４５（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１３－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｄｔ，Ｊ＝１３．７，６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３７（ｓ，３Ｈ），１．３２－１．０５（ｍ，６Ｈ），０．９９－０．８５（ｍ，１Ｈ），０．６８（ｔｑ，Ｊ＝１２．４，７．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），０．３５（ｑｄ，Ｊ＝８．２，５．１Ｈｚ，２Ｈ），－０．０１（ｍ，２Ｈ）．

【１０３１】

【化５６０】

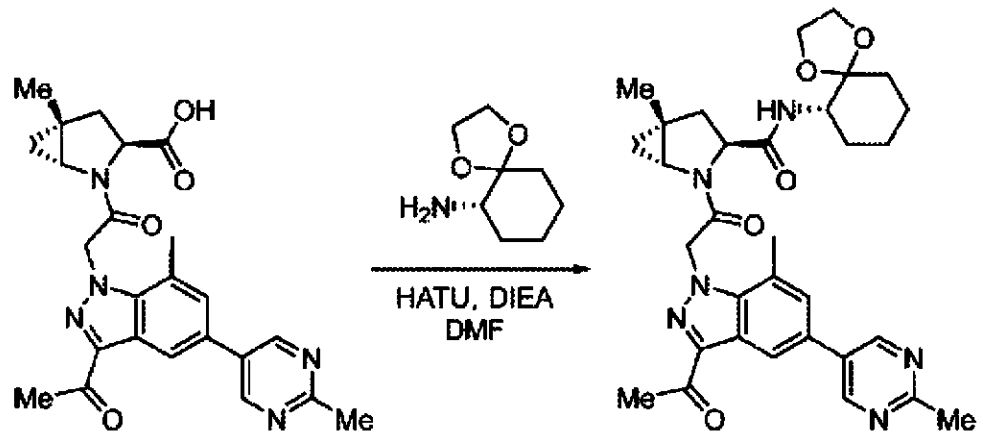


化合物 **134**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－６－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１３４）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－６－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９９（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，２Ｈ），８．４０（ｔ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），５．９１（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｔｄ，Ｊ＝９．１，５．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｄｐ，Ｊ＝１３．０，７．５，７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４７（ｄｔ，Ｊ＝５．７，２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．７９－２．６５（ｍ，９Ｈ），２．４９（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．１，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｐ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｍ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０７（ｑ，Ｊ＝７．９，６．７Ｈｚ，５Ｈ），１．００－０．８６（ｍ，１Ｈ）．

【１０３２】

【化５６１】

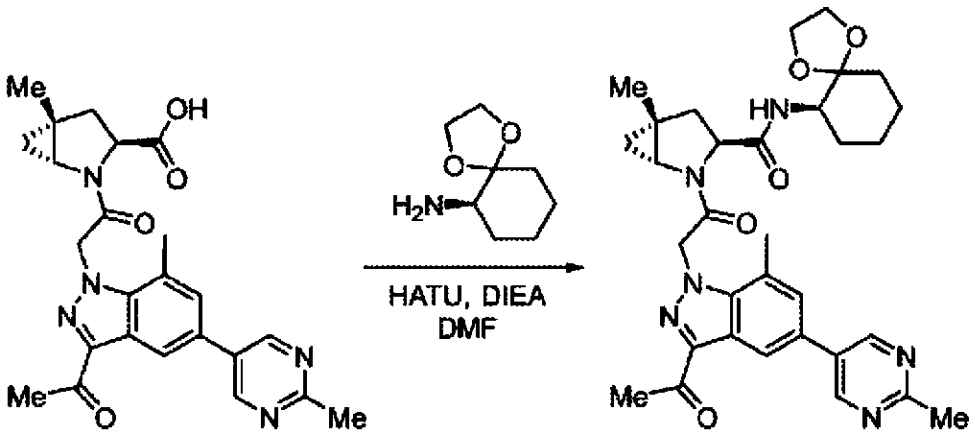


化合物 **135**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（（Ｓ）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－６－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（第１の溶出異性体）（化合物１３５）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（（Ｓ）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－６－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（第１の溶出異性体）を、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．０２（ｓ，２Ｈ），８．４１（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５１（ｍ，２Ｈ），５．９２（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７７（ｄｄ，Ｊ＝１７．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄｄｄ，Ｊ＝２０．５，９．１，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．６８（ｍ，６Ｈ），３．４６（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．３，５．６，２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｄｔ，Ｊ＝１３．２，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．５６－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．４３－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｄｔ，Ｊ＝１０．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．００－０．８６（ｍ，１Ｈ）．

【１０３３】

【化５６２】



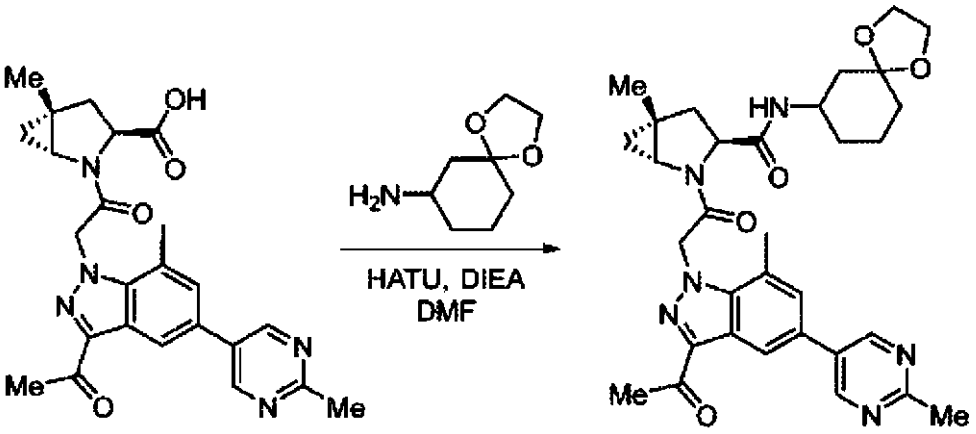
化合物 **136**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－６－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（第２の溶出異性体）（化合物１３６）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－（２－（３－アセチル－７－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）アセチル）－５－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－６－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（第２の溶出異性体）を、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．０４（ｓ，２Ｈ），８．４４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｍ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），５．９３（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７８（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７０（ｍ，３Ｈ），３．５３－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．７６－２．６５（ｍ，１Ｈ），２

．７４（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），２．４５（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，４．５Ｈｚ，１Ｈ），１．７８－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．４７－１．３６（ｍ，６Ｈ），１．２５－１．０９（ｍ，１Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．４，２．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０３４】

【化５６３】

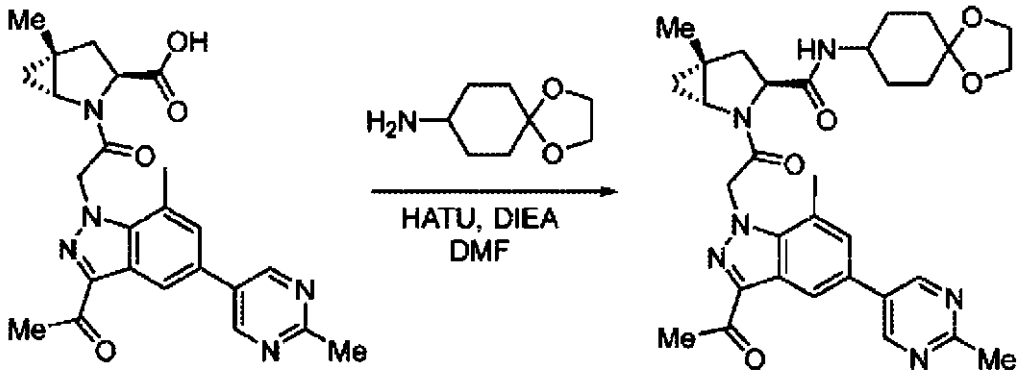


化合物 137

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－｛１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－７－イル｝－５－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（化合物１３７）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－｛１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－７－イル｝－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ８．９９（ｓ，２Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．２，３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｄｄ，Ｊ＝１７．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．８２（ｍ，５Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．０，１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９３－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．２５（ｔｔ，Ｊ＝１０．８，６．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），０．９１（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０３５】

【化５６４】

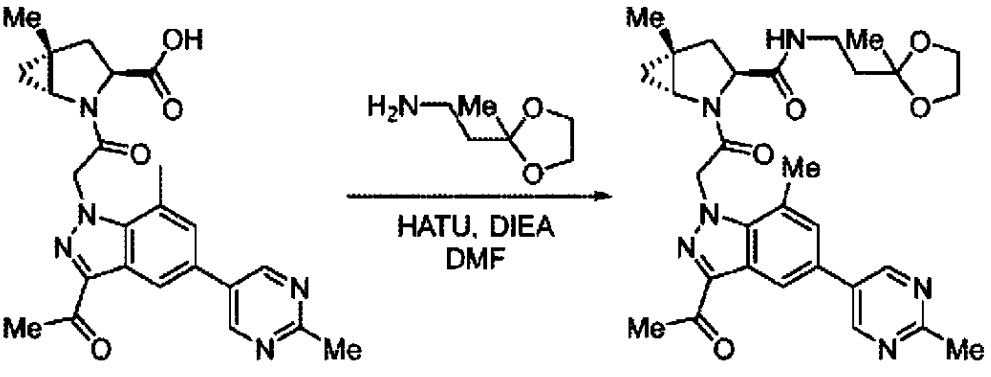


化合物 **138**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－｛１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル｝－５－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（化合物１３８）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－｛１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル｝－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ４）δ９．００（ｓ，２Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４４（ｍ，１Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７３（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，４Ｈ），３．７３－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８６－１．６４（ｍ，５Ｈ），１．６５－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０３６】

【化５６５】



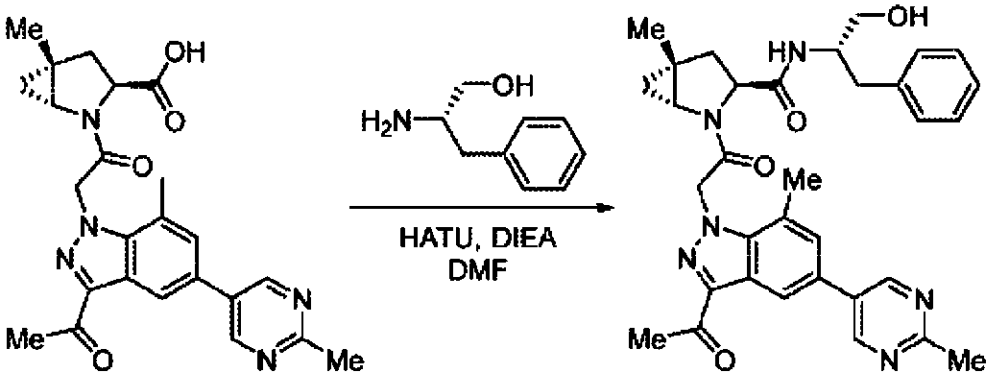
化合物 **145**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［２－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）エチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１４５）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２

－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［２－（２－メチル－１，３－ジオキソラン－２－イル）エチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドは、一般的手順１を使用して調製することができる。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．９７（ｓ，２Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４８（ｍ，１Ｈ），５．８８（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．０，９．１，５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．８４（ｍ，３Ｈ），３．４９－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．２８（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．４８（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｄｔ，Ｊ＝９．６，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．００－０．８６（ｍ，１Ｈ）．

【１０３７】

【化５６６】

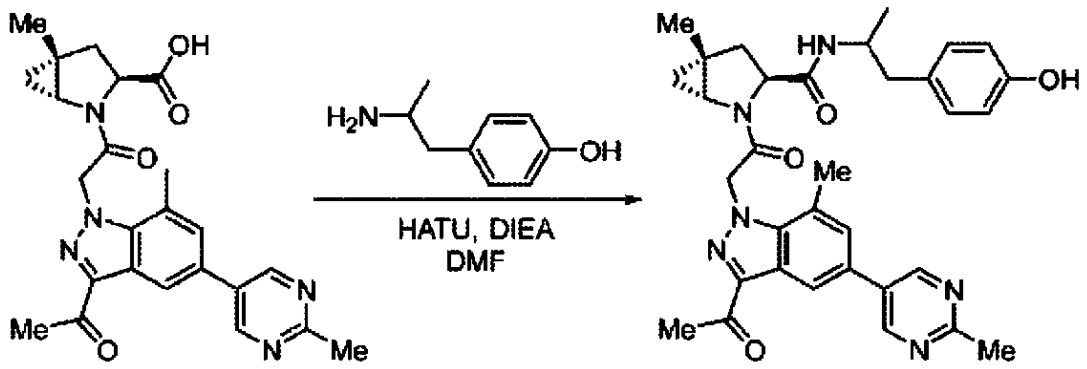


化合物**146**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［（２Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル］－５－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（化合物１４６）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［（２Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－フェニルプロパン－２－イル］－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドは、一般的手順１を使用して調製することができる。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．９９（ｓ，２Ｈ），８．４８－８．３８（ｍ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．１７（ｍ，４Ｈ），７．１５（ｐ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７８（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｐ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｈ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．３９（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．７４（ｍ，５Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，６Ｈ），２．４７－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），１．２６（ｓ，１Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．００－０．８１（ｍ，１Ｈ）．

【１０３８】

【化５６７】

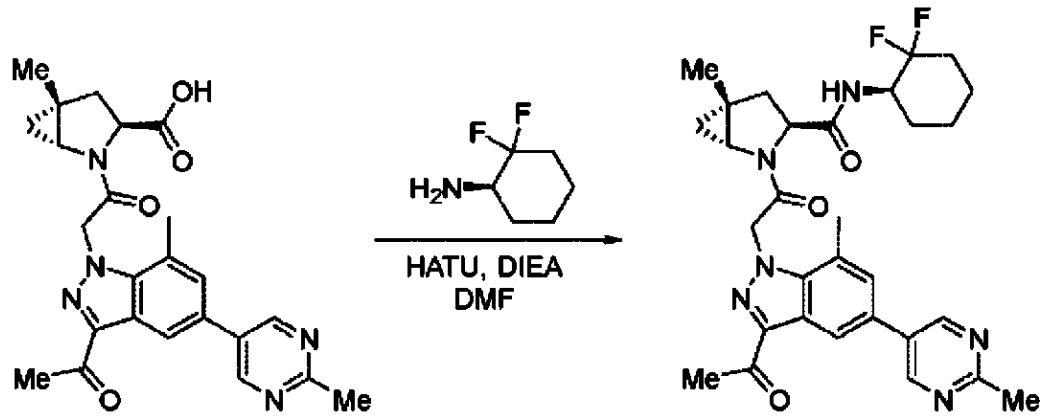


化合物 **147**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［１－（４－ヒドロキシフェニル）プロパン－２－イル］－５－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（化合物１４７）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［１－（４－ヒドロキシフェニル）プロパン－２－イル］－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドは、一般的手順１を使用して調製することができる。ジアステレオマーの混合物^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．００ （ｓ，２Ｈ），８．４２ （ｄｄ，Ｊ ＝ ４．０，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．７２ （ｔ，Ｊ ＝ ８．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．５４ （ｓ，１Ｈ），７．１１ － ６．９７ （ｍ，２Ｈ），６．７４ －６．６３ （ｍ，２Ｈ），５．９０ （ｄｄ，Ｊ ＝ １７．７，５．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．７７ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２３．０，１７．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．２６ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ３３．０，９．２，５．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．０８ （ｄｑ，Ｊ ＝ ２７．０，６．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．４１ （ｔｄ，Ｊ ＝ ５．３，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），２．８０ － ２．６３ （ｍ，１０Ｈ），２．５６ （ｄｔ，Ｊ ＝ １３．６，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），２．５０－ ２．３９ （ｍ，１Ｈ），２．３２ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．４，９．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．０２ （ｔｄ，Ｊ ＝ １３．３，１２．７，４．４ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．６９ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．４，５．２ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．３９ － １．２４ （ｍ，４Ｈ），１．１３ － １．０１ （ｍ，４Ｈ），０．９８ － ０．８１ （ｍ，１Ｈ）．

【１０３９】

【化５６８】

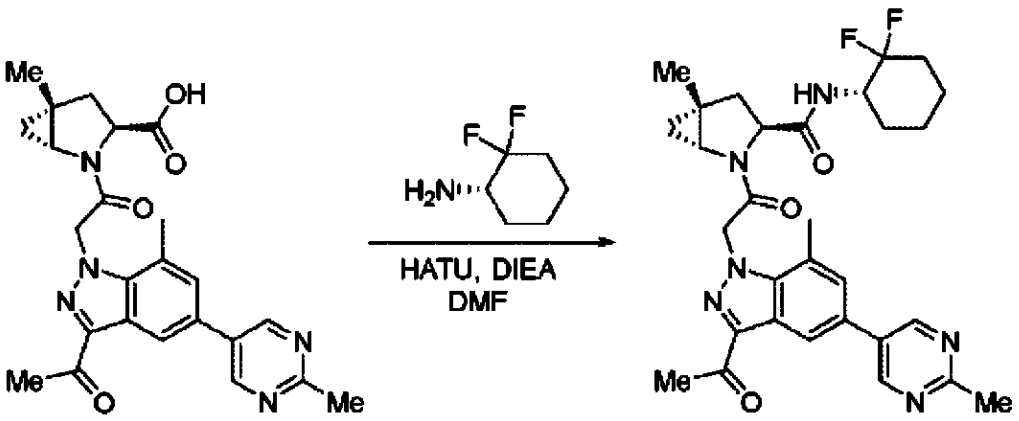


化合物 **148**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－５－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（化合物１４８）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［（１Ｒ）－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．９８（ｓ，２Ｈ），８．４１－８．３５（ｍ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），５．９１（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄｄ，Ｊ＝９．１，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄｔ，Ｊ＝２１．５，１０．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５３－３．４３（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２４－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．８０（ｄｄ，Ｊ＝４０．１，１２．２Ｈｚ，４Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），１．４８（ｓ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．３９－１．１９（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．０６（ｍ，１Ｈ），１．００－０．９０（ｍ，１Ｈ）．

【１０４０】

【化５６９】



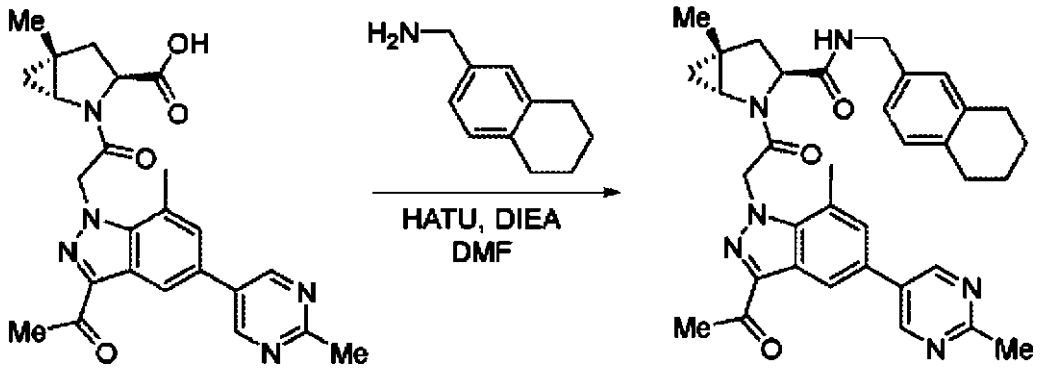
化合物 **149**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［（１Ｓ）－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－５－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（化合物１４９）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［（１Ｓ）－２，２－ジフルオロシクロヘキシル］－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．９７（ｓ，２Ｈ），８．３７（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４８（ｍ，１Ｈ），５．９１（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７２（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｄｄ，Ｊ＝２２．０，１１．１Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．７３（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．５２（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０９（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８４－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．２７（ｍ，５Ｈ），１．０９（

ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．００－０．８８（ｍ，１Ｈ）．

【１０４１】

【化５７０】

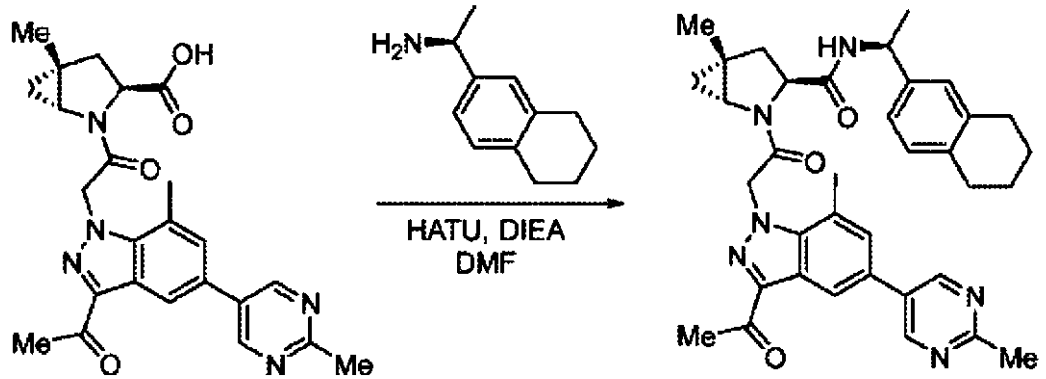


化合物 **150**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イルメチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１５０）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イルメチル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．００（ｓ，２Ｈ），８．４２－８．３６（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），６．９５－６．８４（ｍ，３Ｈ），５．９０（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４８（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．５９－２．４１（ｍ，３Ｈ），２．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．７８－１．６２（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９２（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０４２】

【化５７１】



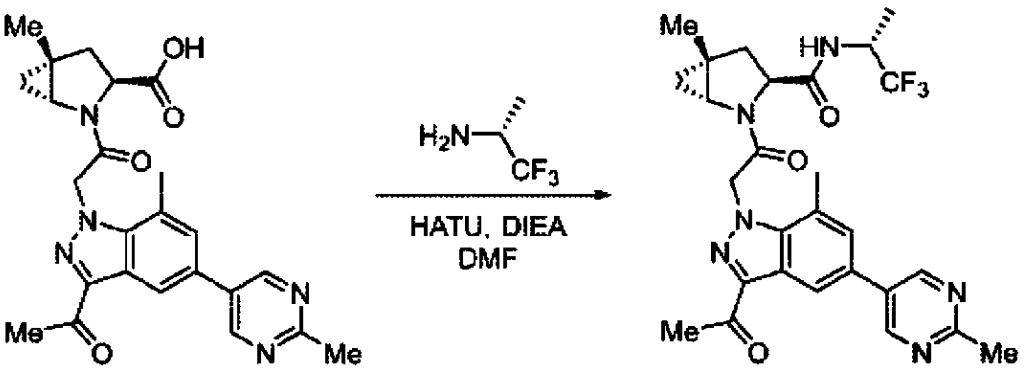
化合物 **151**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（１Ｓ

）－１－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）エチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１５１）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）エチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．９６（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），８．３６（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．８８（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７１（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｈ，Ｊ＝６．２，５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄｔ，Ｊ＝１３．０，６．５Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，３Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｓ，３Ｈ），２．６７（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，８．４Ｈｚ，４Ｈ），２．１２（ｈ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．４３－１．３６（ｍ，６Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９４－０．８１（ｍ，１Ｈ）．

【１０４３】

【化５７２】

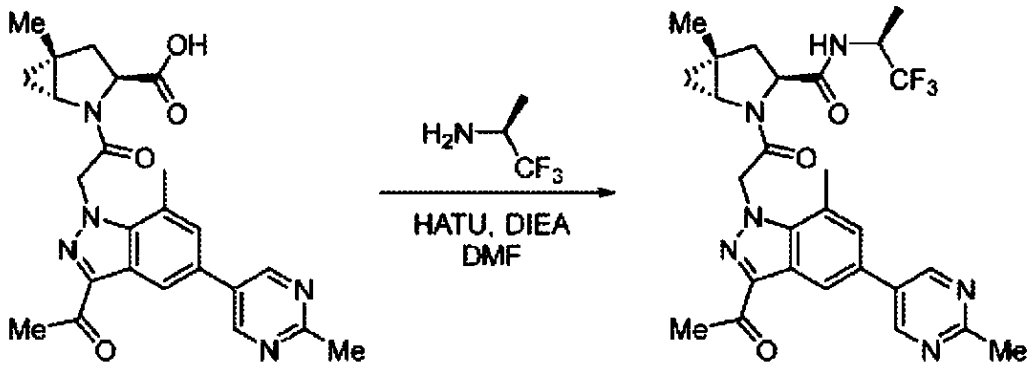


化合物 **152**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－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（化合物１５２）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．００（ｓ，２Ｈ），８．４５－８．３７（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），５．９２（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７０－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４９（ｄｔ，Ｊ＝５．６，３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．５４（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１３－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），１．２０（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，７．０Ｈｚ，１Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．０５－０．９０（ｍ，２Ｈ）．

【１０４４】

【化５７３】

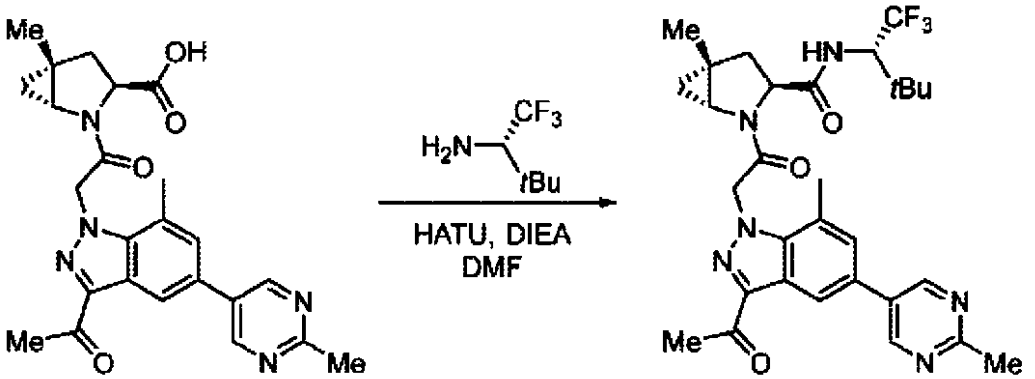


化合物 **153**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－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（化合物１５３）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．９９（ｓ，２Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，１Ｈ），５．９３（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｄｄ，Ｊ＝５．７，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７５（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，０Ｈ），２．０９－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．３８－１．１９（ｍ，４Ｈ），１．２２－１．０６（ｍ，１Ｈ），１．０５－０．９０（ｍ，２Ｈ）．

【１０４５】

【化５７４】



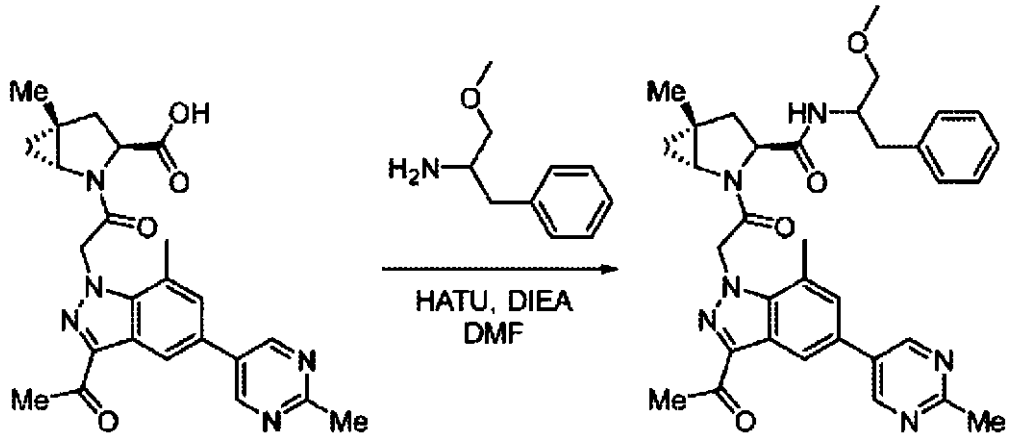
化合物 **154**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロ－３，３－ジメチルブタン－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（化合物１５４）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ

）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロ－３，３－ジメチルブタン－２－イル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ９．０１（ｓ，２Ｈ），８．４７－８．３８（ｍ，２Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），５．９２（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｐ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｄｄ，Ｊ＝５．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．５３（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．０Ｈｚ，１Ｈ），１．３８（ｓ，３Ｈ），１．２５－１．１１（ｍ，１Ｈ），１．１４－１．０３（ｍ，１Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ），１．００－０．８９（ｍ，２Ｈ）．

【１０４６】

【化５７５】

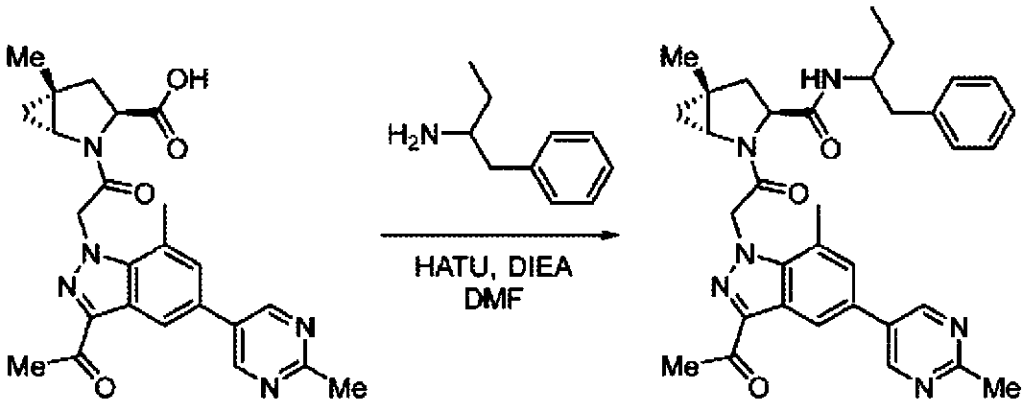


化合物 172

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－（１－メトキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）－５－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（化合物１７２）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－（１－メトキシ－３－フェニルプロパン－２－イル）－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。ジアステレオマーの混合物^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ８．９７（ｓ，２Ｈ），８．３９（ｄｄ，Ｊ＝４．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．０９（ｍ，５Ｈ），５．８７（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．７４（ｄｄ，Ｊ＝２１．１，１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．３８（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．２，６．０，４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３４－３．２４（ｍ，４Ｈ），２．９３（ｄｄ，Ｊ＝１３．７，５．７Ｈｚ，０．５Ｈ），２．８７－２．６３（ｍ，１２Ｈ），２．４８－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．２Ｈｚ，０．５Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，０．５Ｈ），１．６３（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．１Ｈｚ，０．５Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝３８．３Ｈｚ，３Ｈ），１．１２－０．８０（ｍ，３Ｈ）．

【１０４７】

【化５７６】

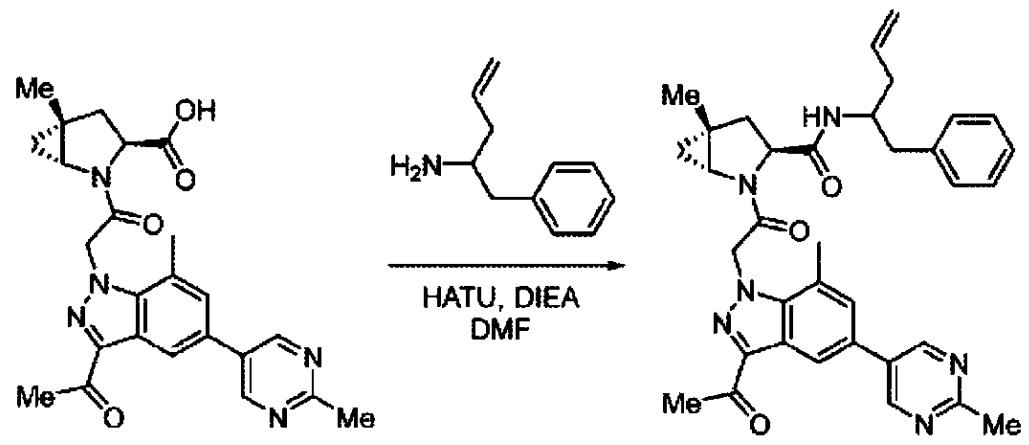


化合物 **173**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－（１－フェニルブタン－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（化合物１７３）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－（１－フェニルブタン－２－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。ジアステレオマーの混合物^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．９９ （ｓ，１Ｈ），８．４７ － ８．３６ （ｍ，１Ｈ），７．７５ － ７．６１ （ｍ，１Ｈ），７．５１ （ｄ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１ － ７．１４ （ｍ，４Ｈ），７．１３ （ｑ，Ｊ ＝ ６．２，４．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．９４ － ５．６５ （ｍ，２Ｈ），４．３５ － ４．１９ （ｍ，１Ｈ），４．０３ （ｄｄｄｄ，Ｊ ＝１６．２，１１．６，８．０，３．６ Ｈｚ，１Ｈ），３．３９ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １４．５，５．７，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．９６ － ２．５８（ｍ，９Ｈ），２．６２ － ２．３８ （ｍ，１Ｈ），２．２６ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．５，９．２ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．９４ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．３，５．２ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．５７ （ｔｔ，Ｊ ＝ １２．９，５．９ Ｈｚ，１Ｈ），１．４８ － １．３３ （ｍ，１Ｈ），１．３８ － １．１３（ｍ，３Ｈ），１．１２ － ０．８７ （ｍ，２Ｈ），０．９１ － ０．７８ （ｍ，３Ｈ）．

【１０４８】

【化５７７】



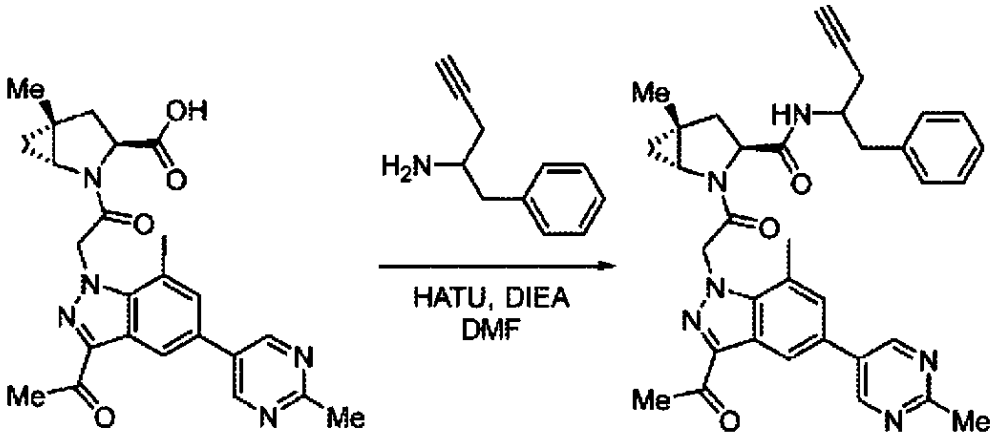
化合物 **174**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－（１－フェニルペント－４－エン－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（化合物１７４）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－（１－フェニルペント－４－エン－２－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。ジアステレオマーの混合物^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ８．９９（ｓ，１Ｈ），８．４７－８．３６（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３２－７．０８（ｍ，４Ｈ），５．９９－５．６７（ｍ，２Ｈ），５．０９－４．８７（ｍ，２Ｈ），４．３５－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｈ，Ｊ＝８．８，７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．７，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７４－２．６２（ｍ，６Ｈ），２．６５－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．９７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，０．５Ｈ），１．６０（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．０Ｈｚ，０．５Ｈ），１．３１（ｓ，１．５Ｈ），１．２３（ｓ，１．５Ｈ），１．１２－０．９１（ｍ，１Ｈ），０．９０－０．７９（ｍ，１Ｈ）．

【１０４９】

【化５７８】



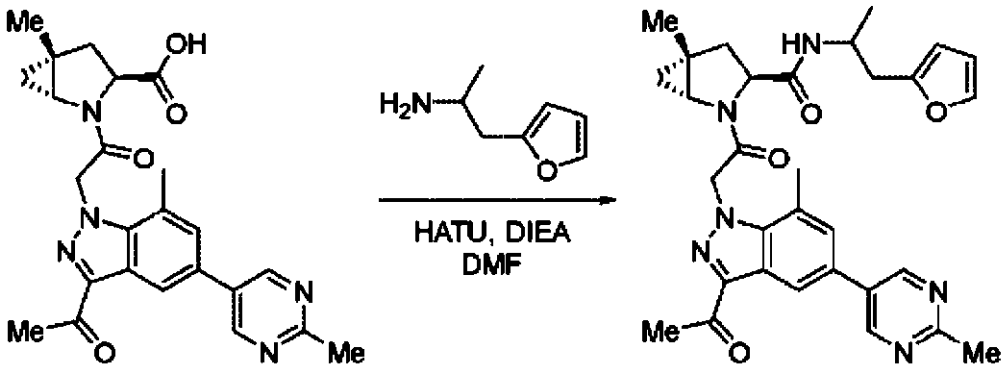
化合物 **175**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－（１－フェニルペント－４－イン－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（化合物１７５）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－（１－フェニルペント－４－イン－２－イル）－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。ジアステレオマーの混合物^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．００（ｓ，２Ｈ），８．４７－８．３７（ｍ，１Ｈ），７．９１（ｄｄ，Ｊ＝２７．６，８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．１０（ｍ，５Ｈ），５．８８（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｄｄｔ，Ｊ＝９．７，６．６，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，５．４Ｈｚ，０．５Ｈ），２．８９（ｄｄ，Ｊ＝１２．５，６．０Ｈｚ，０．５Ｈ），２．８９－２．６４（ｍ，９Ｈ），２．５２－２．４１（ｍ，０．５Ｈ），２．４５－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．３６－２

．１８（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．８Ｈｚ，０．５Ｈ），１．７２－１．６３（ｍ，０．５Ｈ），１．３４（ｓ，１．５Ｈ），１．２１（ｓ，１．５Ｈ），１．０７（ｄｔ，Ｊ＝１７．８，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．００－０．８１（ｍ，１Ｈ）．

【１０５０】

【化５７９】

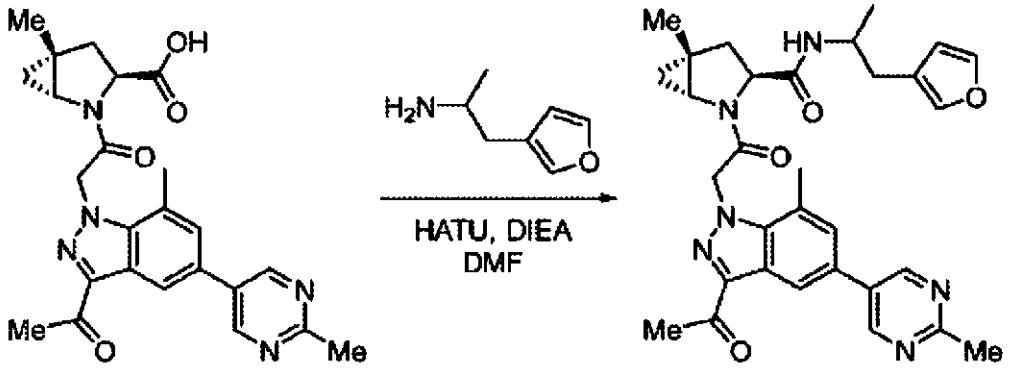


化合物 **180**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［１－（フラン－２－イル）プロパン－２－イル］－５－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（化合物１８０）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［１－（フラン－２－イル）プロパン－２－イル］－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。ジアステレオマーの混合物^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ８．９８（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄｄ，Ｊ＝１５．６，８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．２７（ｄｔ，Ｊ＝２２．９，２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．０９（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，１Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．３Ｈｚ，１Ｈ），２．８３（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．７，１４．８，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．７８－２．６０（ｍ，９Ｈ），２．４４（ｄｄｄ，Ｊ＝２３．１，１３．４，９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．３Ｈｚ，０．５Ｈ），１．９４（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．３Ｈｚ，０．５Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），１．１５－１．０３（ｍ，４Ｈ），１．００－０．８４（ｍ，１Ｈ）．

【１０５１】

【化５８０】

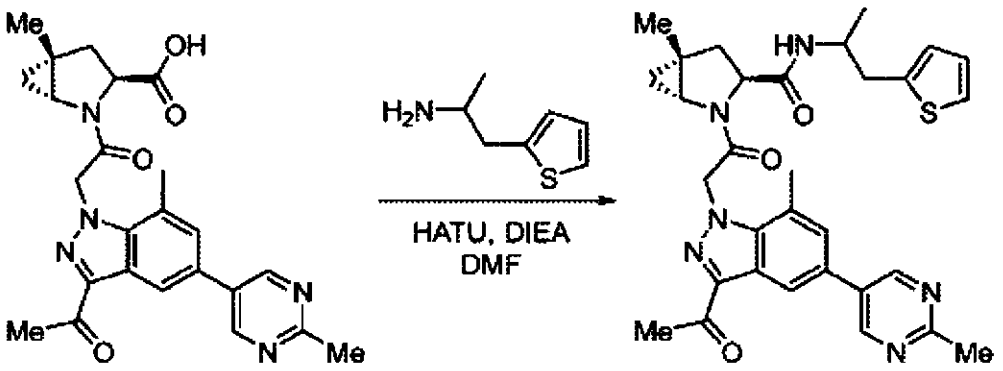


化合物 **181**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［１－（フラン－３－イル）プロパン－２－イル］－５－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（化合物１８１）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［１－（フラン－３－イル）プロパン－２－イル］－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。ジアステレオマーの混合物^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$） δ ８．９８ （ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，２Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．７９ （ｄ，Ｊ ＝ ８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２ （ｓ，１Ｈ），７．４３ － ７．３０ （ｍ，１Ｈ），７．３１ （ｄ，Ｊ＝ ９．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．３３ （ｄ，Ｊ ＝ ２．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．８９ （ｄ，Ｊ ＝ １７．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．７６ （ｄｄ，Ｊ＝ １７．７，１２．４ Ｈｚ，１Ｈ），４．２８ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ２１．９，９．２，５．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．１４ － ３．９８ （ｍ，１Ｈ），３．４８ － ３．３４ （ｍ，１Ｈ），２．７８ － ２．６６ （ｍ，９Ｈ），２．６６ － ２．５２ （ｍ，２Ｈ），２．５５ － ２．３６ （ｍ，１Ｈ），２．０３ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．４，５．２ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．８７ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．５，５．４ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．４２ － １．１３（ｍ，３Ｈ），１．１５ － １．０３ （ｍ，４Ｈ），１．００ － ０．８４ （ｍ，１Ｈ）．

【１０５２】

【化５８１】



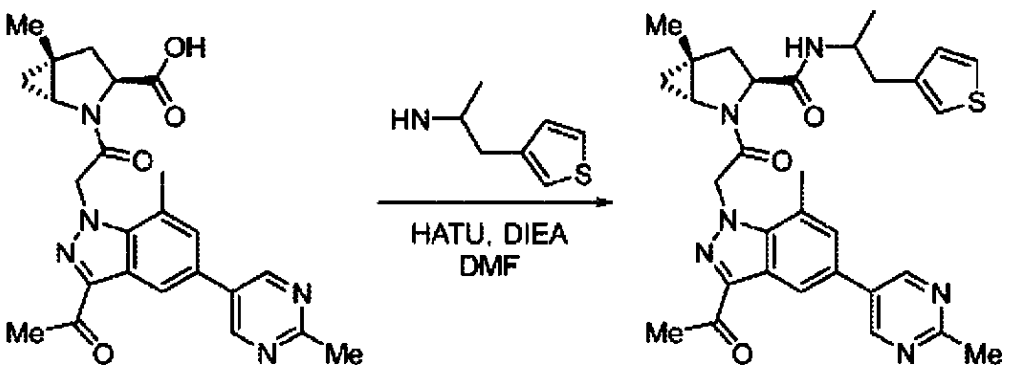
化合物 **182**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［１－（チオフェン－２－イル）プロパン－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（化合物１８２）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［１－（チオフェン－２－イル）プロパン－２－イル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。ジアステレオマーの混合物^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．９９ （ｄ，Ｊ ＝ ２．７ Ｈｚ，２Ｈ），８．４６－８．３７ （ｍ，１Ｈ），７．８５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２１．０，８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２ （ｓ，１Ｈ），７．１９ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １８．０，５．１，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－６．８２ （ｍ，２Ｈ），５．８９ （ｄ，Ｊ ＝ １７．７ Ｈｚ，１Ｈ），５．８３－５．６９ （ｍ，１Ｈ），４．２８ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ２２．９，９．２，５．３ Ｈｚ，１Ｈ），４．１３ （ｔｔ，Ｊ ＝ １３．９，６．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．４７－３．２８ （ｍ，１Ｈ），３．１３ － ２．８５ （ｍ，２Ｈ），２．７８ － ２．６５ （ｍ，９Ｈ），２．４３ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ３０．０，１３．４，９．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．０４ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．２，５．２ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．８７ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．３，５．３ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．３７ － １．１９ （ｍ，３Ｈ），１．２２ － １．０７ （ｍ，３Ｈ），１．１０ － ０．９３ （ｍ，１Ｈ），０．９６ － ０．８４ （ｍ，１Ｈ）．

【１０５３】

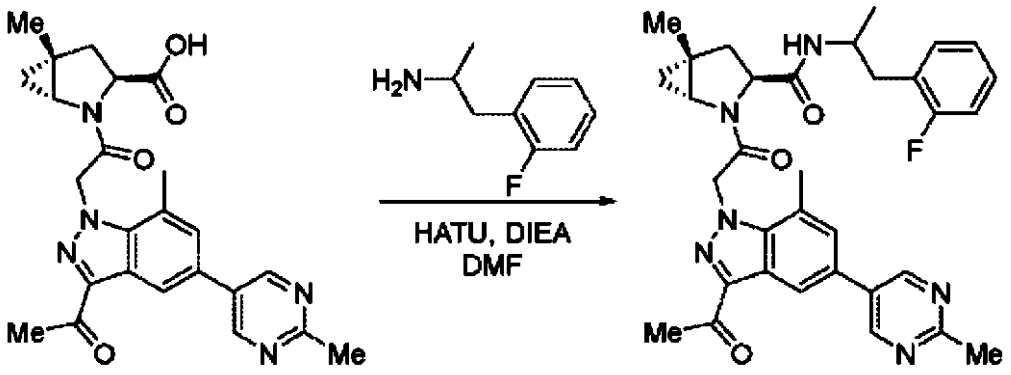
【化５８２】



化合物 **183**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［１－（チオフェン－３－イル）プロパン－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（化合物１８３）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［１－（チオフェン－３－イル）プロパン－２－イル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。ジアステレオマーの混合物^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ９．００ （ｄ，Ｊ ＝ ２．３ Ｈｚ，２Ｈ），８．４１（ｔ，Ｊ ＝ ２．３ Ｈｚ，１Ｈ），７．７９ （ｄｄ，Ｊ ＝ ８．５，４．１ Ｈｚ，１Ｈ），７．５３ （ｓ，１Ｈ），７．２８ （ｄｄｄ，Ｊ＝ ２７．２，４．９，３．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．０６ （ｓ，１Ｈ），６．９７ （ｔ，Ｊ ＝ ５．１ Ｈｚ，１Ｈ），５．９０ （ｄｄ，Ｊ ＝１７．７，２．８ Ｈｚ，１Ｈ），５．７７ （ｔ，Ｊ ＝ １７．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．３５ － ４．０７ （ｍ，２Ｈ），３．４３ （ｄｄ，Ｊ ＝５．６，２．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．９３ － ２．６５ （ｍ，１０Ｈ），２．４０ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ３８．３，１３．４，９．２ Ｈｚ，１Ｈ），２．０１ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．３，５．２ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．７６ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．３，５．２ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．３４ （ｓ，１．５Ｈ），１．３２ （ｓ，１．５Ｈ）１．１５ － １．０２ （ｍ，４Ｈ），０．８７ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １２．８，５．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ）．

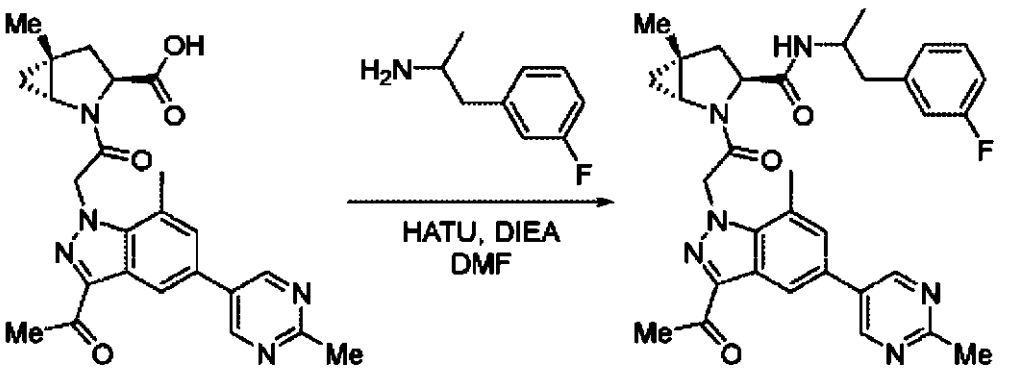
【１０５４】
【化５８３】



化合物 **186**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［１－（２－フルオロフェニル）プロパン－２－イル］－５－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（化合物１８６）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［１－（２－フルオロフェニル）プロパン－２－イル］－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。ジアステレオマーの混合物^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．９９ （ｓ，２Ｈ），８．４０ （ｄｄ，Ｊ ＝ ５．６，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８３ （ｄｄ，Ｊ ＝ １６．４，８．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２ （ｄ，Ｊ ＝ ４．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．３１ － ６．９６（ｍ，４Ｈ），５．９４ － ５．８３ （ｍ，１Ｈ），５．７８ － ５．６７ （ｍ，１Ｈ），４．３３ － ４．１１ （ｍ，２Ｈ），３．４６ － ３．３４（ｍ，１Ｈ），２．９０ － ２．６９ （ｍ，１０Ｈ），２．５０ － ２．３９ （ｍ，０．５Ｈ），２．３４ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．４，９．２ Ｈｚ，０．５Ｈ），２．００ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．４，５．２ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．８０ － １．６６ （ｍ，０．５Ｈ），１．３４ （ｓ，１．５Ｈ），１．２６ （ｓ，１．５Ｈ），１．２５ － １．０７ （ｍ，３Ｈ），１．１０ － １．００ （ｍ，０．５Ｈ），１．０５ － ０．９１ （ｍ，０．５Ｈ），０．８７ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １６．４，５．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０５５】
【化５８４】



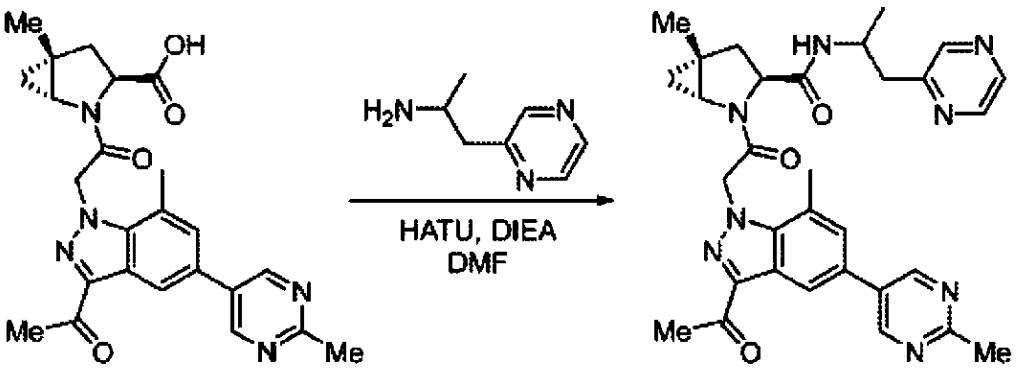
化合物 **187**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［１－（３－フルオロフェニル）プロパン－２－イル］－５－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（化合物１８７）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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－［１－（３－フルオロフェニル）プロパン－２－イル］－５－メチル－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。ジアステレオマーの混合物^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．９９ （ｄ，Ｊ ＝ １．６ Ｈｚ，２Ｈ），８．４０（ｔ，Ｊ ＝ ２．５ Ｈｚ，１Ｈ），７．８４ （ｔ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２ （ｓ，１Ｈ），７．３３ － ７．１６ （ｍ，１Ｈ），７．０２ （ｔ，Ｊ ＝ ６．１ Ｈｚ，１Ｈ），６．９９ － ６．８０ （ｍ，２Ｈ），５．８８ （ｄｄ，Ｊ ＝ １７．７，５．０ Ｈｚ，１Ｈ），５．７５ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２３．９，１７．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．３２ － ４．０６ （ｍ，２Ｈ），３．４６ － ３．３４ （ｍ，１Ｈ），２．８４（ｄｔ，Ｊ ＝ １２．９，６．５ Ｈｚ，１Ｈ），２．８１ － ２．６２ （ｍ，１０Ｈ），２．４５ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．１，８．９ Ｈｚ，０．５Ｈ），２．３３ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．３，９．２ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．９８ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．４，５．４ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．６７ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．４，５．３ Ｈｚ，０．５Ｈ），１．３６ － ０．９１ （ｍ，７Ｈ），０．８７ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ １６．０，５．５，２．４ Ｈｚ，１Ｈ）．

【１０５６】

【化５８５】



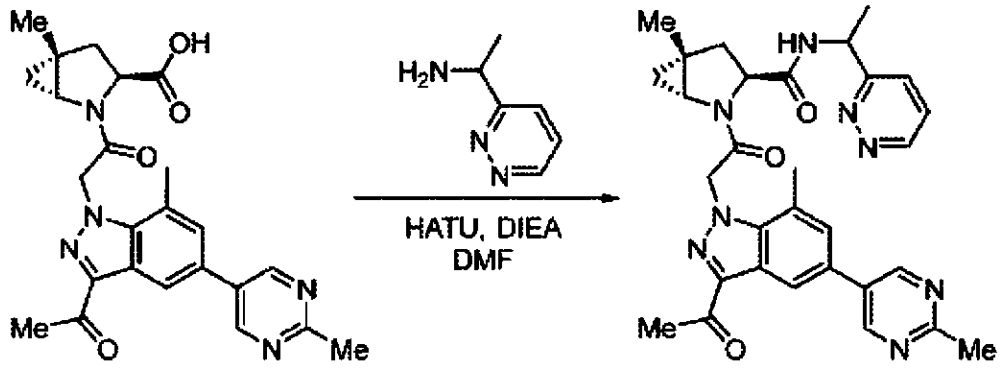
化合物 188

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［１－（ピラジン－２－イル）プロパン－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（化合物１８８）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［１－（ピラジン－２－イル）プロパン－２－イル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的な手順１を使用して調製した。ジアステレオマーの混合物^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ，メタノール－d_4）δ ８．９９ （ｄ，Ｊ ＝ ５．９ Ｈｚ，２Ｈ），８．６１－ ８．４７ （ｍ，２Ｈ），８．４７ － ８．３６ （ｍ，２Ｈ），８．２６ （ｄ，Ｊ ＝ ２．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．９４ （ｄｄ，Ｊ ＝ １２．６，８．４ Ｈｚ，１Ｈ），７．５２ （ｄ，Ｊ ＝ ９．６ Ｈｚ，１Ｈ），５．８７ （ｄｄ，Ｊ ＝ １７．７，２．９ Ｈｚ，１Ｈ），５．７３ （ｄｄ，Ｊ ＝ １７．７，８．７ Ｈｚ，１Ｈ），４．４０ － ４．３０ （ｍ，１Ｈ），４．２１ （ｔｄ，Ｊ ＝ ８．７，５．５ Ｈｚ，１Ｈ），３．４２（ｔｄ，Ｊ ＝ ５．６，２．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．０７ － ２．９５ （ｍ，１Ｈ），２．９９ － ２．８５ （ｍ，１Ｈ），２．７６ （ｓ，３Ｈ），２．７３ － ２．６２ （ｍ，６Ｈ）

，２．４０（ｄｄｄ，Ｊ＝２９．５，１３．３，９．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．５Ｈｚ，０．５Ｈ），１．８０－１．６９（ｍ，０．５Ｈ），１．３４（ｓ，１．５Ｈ），１．２９（ｓ，１．５Ｈ），１．２４－１．１６（ｍ，３Ｈ），１．１１－１．０１（ｍ，１Ｈ），１．００－０．８３（ｍ，１Ｈ）．

【１０５７】

【化５８６】

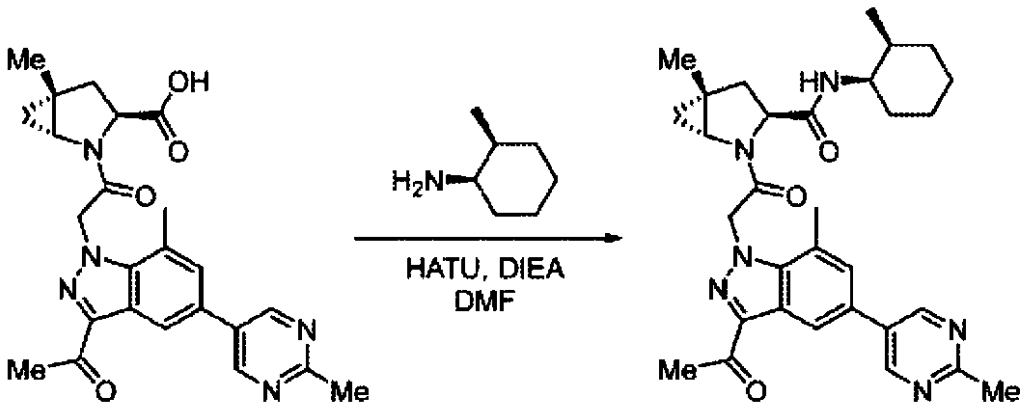


化合物 **189**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［１－（ピリダジン－３－イル）エチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１８９）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［１－（ピリダジン－３－イル）エチル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。ジアステレオマーの混合物^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ ９．０８（ｄｄ，Ｊ＝４．７，１．８Ｈｚ，０．５Ｈ），９．０２－８．９３（ｍ，２Ｈ），８．７０－８．５７（ｍ，０．５Ｈ），８．４０（ｄｄ，Ｊ＝４．３，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６１（ｍ，１．５Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．９Ｈｚ，０．５Ｈ），５．９０（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，９．５Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｄｄ，Ｊ＝１７．７，１４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｔｄ，Ｊ＝７．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄｔ，Ｊ＝９．１，５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｄｄｄ，Ｊ＝８．１，５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７９－２．６１（ｍ，９Ｈ），２．５５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，９．２，５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１０（ｄｄｄ，Ｊ＝２４．４，１３．３，５．９Ｈｚ，１Ｈ），１．５５（ｄｄ，Ｊ＝７．１，４．０Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｓ，１．５Ｈ），１．３３（ｓ，１．５Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．００－０．９０（ｍ，１Ｈ）．

【１０５８】

【化５８７】



化合物 **190**

（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロヘキシル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミド（化合物１９０）：（１Ｒ，３Ｓ，５Ｒ）－２－｛２－［３－アセチル－７－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｝－５－メチル－Ｎ－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－メチルシクロヘキシル］－２－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－カルボキサミドを、一般的手順１を使用して調製した。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－ｄ$_{4}$）δ９．００（ｓ，２Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），５．９１（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４６（ｄｄ，Ｊ＝９．０，４．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｄｄ，Ｊ＝５．６，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｓ，３Ｈ），２．７４（ｓ，３Ｈ），２．６９（ｓ，３Ｈ），２．４６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，９．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，４．９Ｈｚ，１Ｈ），１．８１（ｓ，１Ｈ），１．６４（ｑ，Ｊ＝７．４，６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），１．４２（ｍ，Ｈｚ，７Ｈ），１．２９（ｄｔ，Ｊ＝１２．１，５．９Ｈｚ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），０．９１（ｄｄ，Ｊ＝５．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），０．８０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．

【１０５９】

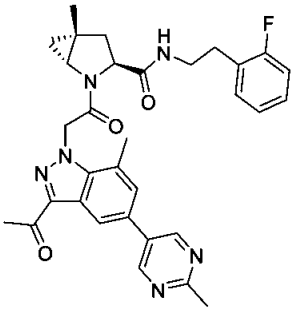
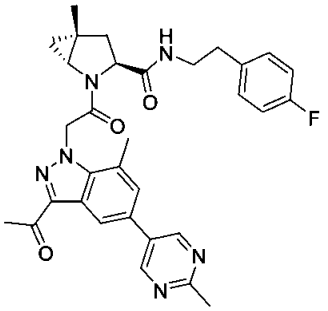
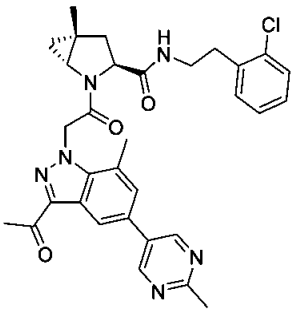
実施例２．本発明の化合物の非限定的な例

表１は、特性データを含む例示的な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$_{50}$を測定した。他の標準的なＤ因子阻害アッセイを利用することもできる。３つの＊＊＊は、ＩＣ$_{50}$が１μＭ未満である化合物を示すために使用され；２つの＊＊は、ＩＣ$_{50}$が１μＭ～１０μＭの化合物を示し；１つの＊は、ＩＣ$_{50}$が１０μＭ超である化合物を示す。

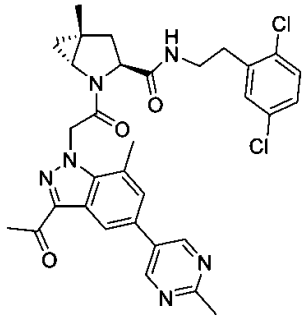
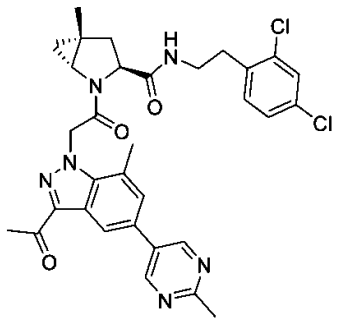
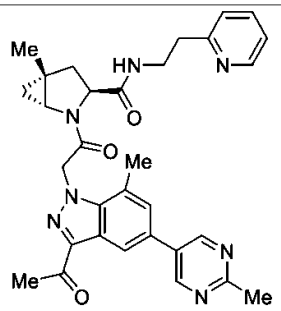
【１０６０】

【表１－１】

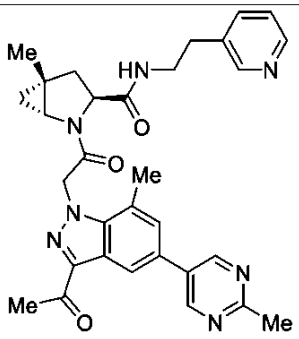
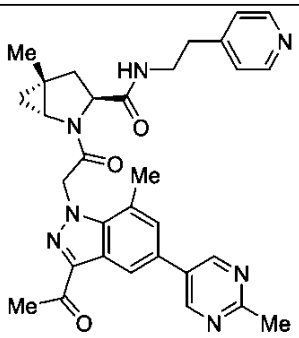
表１．本発明の化合物の非限定的な例

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
1		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（2-フルオロフェネチル）-5-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	***	1.96（A）	569
2		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（4-フルオロフェネチル）-5-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	***	1.94（A）	569
3		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（2-クロロフェネチル）-5-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキ	***	2.08（A）	585

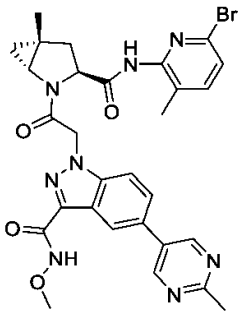
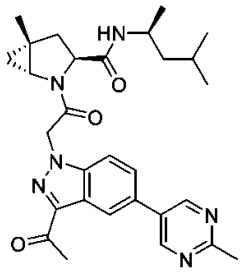
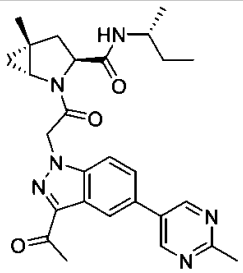
【表１－２】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		サン-3-カルボキサミド			
4		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（2,5-ジクロロフェネチル）-5-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	***	2.26（A）	619
5		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（2,4-ジクロロフェネチル）-5-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	***	2.30（A）	619
6		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（2-（ピリジン-2-イ	***	1.14（A）	552

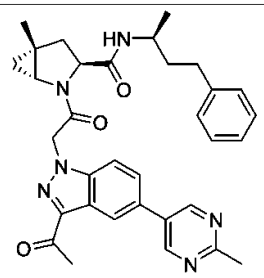
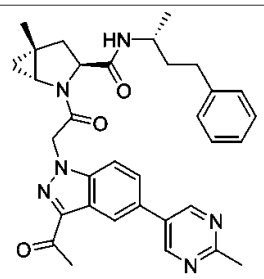
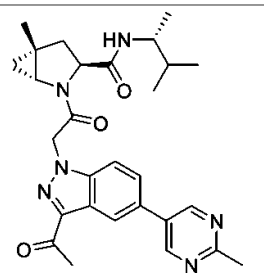
【表１－３】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		ル）エチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド			
7		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（2-（ピリジン-3-イル）エチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***	1.12（A）	552
8		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（2-（ピリジン-4-イル）エチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	**	1.09（A）	552

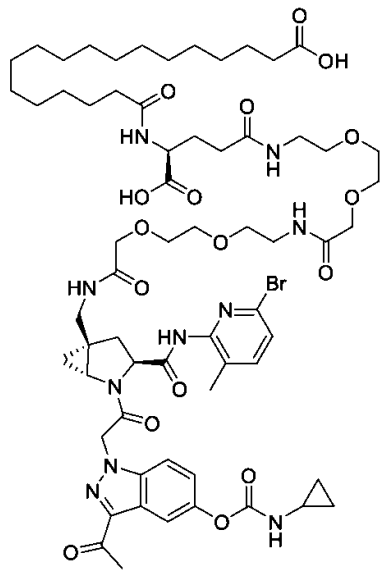
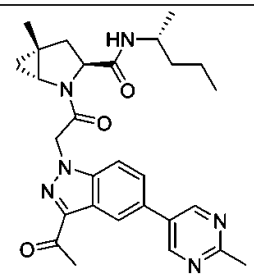
【表１－４】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
9		1-（2-((1R,3S,5R)-3-（(6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-N-メトキシ-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インダゾール-3-カルボキサミド	***	1.53（A）	633
10		（1R,3S,5R）-2-（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）アセチル）-5-メチル-N-（(S)-4-メチルペンタン-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	***	13.25（C）	517
11		（1R,3S,5R）-2-（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）アセチル）-N-（(R)-sec-ブチル）-5-メチル-2-アザビ	***	12.05（C）	489

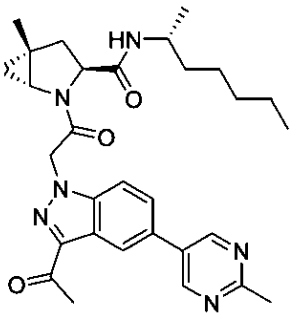
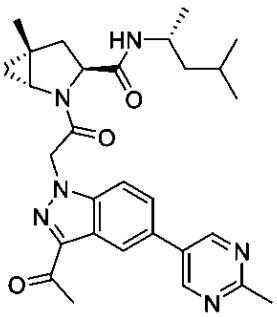
【表１－５】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		シクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド			
12		（1R,3S,5R）-2-（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）アセチル）-5-メチル-N-（（S）-4-フェニルブタン-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	***	13.81（C）	565
13		（1R,3S,5R）-2-（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）アセチル）-5-メチル-N-（（R）-4-フェニルブタン-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	***	13.59（C）	565
14		（1R,3S,5R）-2-（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）アセチル）-5-メチル-N-（（R）-3-メ	***	12.36（C）	503

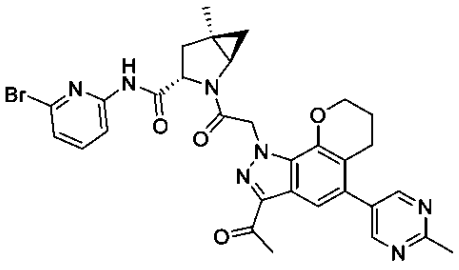
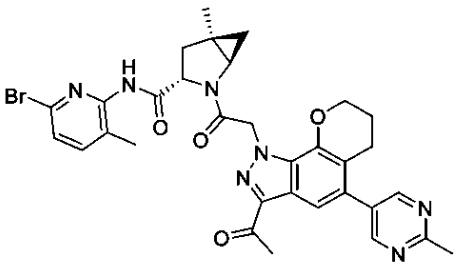
【表１－６】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		チルブタン-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			
15		（S）-1-（(1R,3S,5R)-2-（2-（3-アセチル-5-（（シクロプロピルカルバモイル）オキシ）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-3-（（6-ブロモ-3-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）-24-カルボキシ-3,12,21,26-テトラオキソ-5,8,14,17-テトラオキサ-2,11,20,25-テトラアザトリテトラコンタン-43-オイック酸	***	14.14（C）	1341
16		（1R,3S,5R）-2-（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）アセチル）-5-メチル-N-（（R）-ペン	***	12.48（C）	503

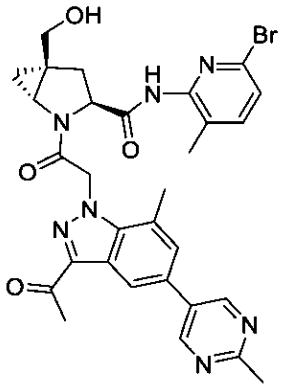
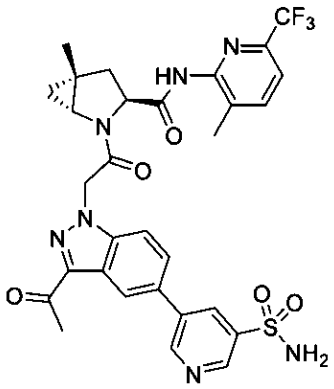
【表１－７】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		タン-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		（1R,3S,5R）-2-（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）アセチル)-N-((R)-ヘプタン-2-イル)-5-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	***	14.02（C）	531
18		（1R,3S,5R）-2-（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）アセチル）-5-メチル-N-((R)-4-メチルペンタン-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	***	13.39（C）	517

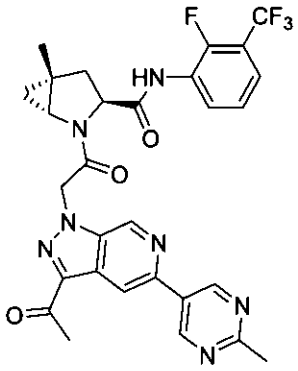
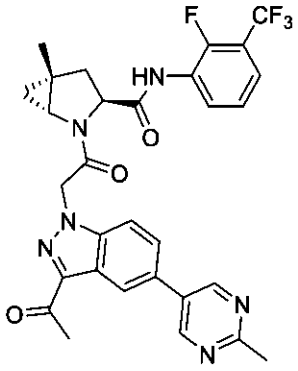
【表１－８】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
19		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-7,8-ジヒドロピラノ[3,2-g]インダゾール-1（6H）-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピリジン-2-イル）-5-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	***	3.53（B）	644
20		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-7,8-ジヒドロピラノ[3,2-g]インダゾール-1（6H）-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	3.33（B）	658

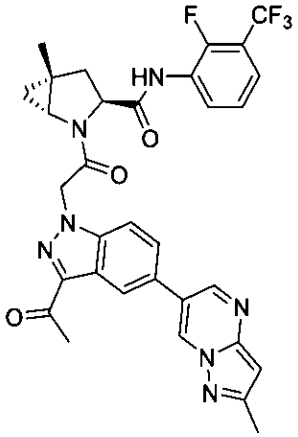
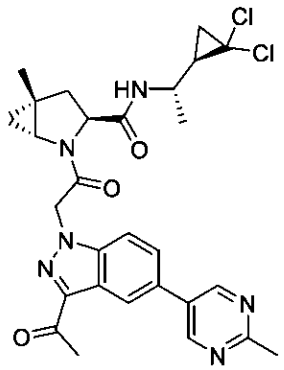
【表１－９】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
21		（1R,3S,5S）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-（ヒドロキシメチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***	1.46（A）	632
22		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（5-スルファモイルピリジン-3-イル）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-5-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	***	1.87（A）	656

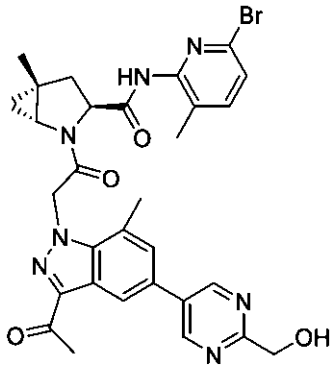
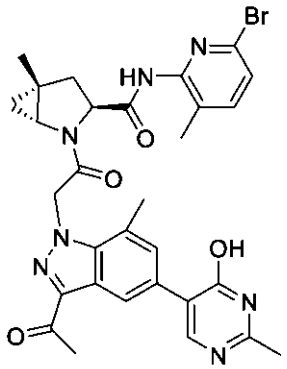
【表１－１０】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
23		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル）アセチル）-N-（2-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-5-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	***	2.12（A）	596
24		（1R,3S,5R）-2-（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）アセチル）-N-（2-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-5-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	***	2.22（A）	595

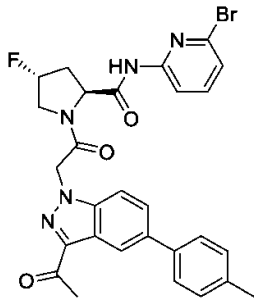
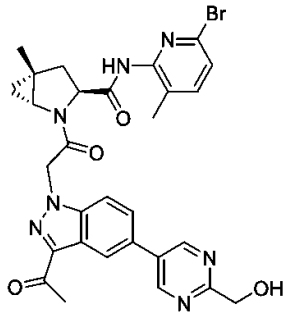
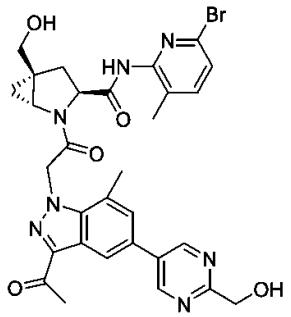
【表１－１１】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
25		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-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-（2-フルオロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-5-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	***	2.43（A）	634
26		（1R,3S,5R）-2-（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）アセチル）-N-（（S）-1-（（R）-2,2-ジクロロシクロプロピル）エチル）-5-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	***	2.9（B）	569

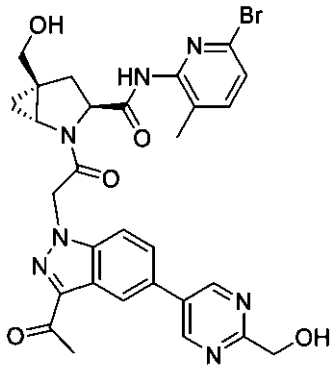
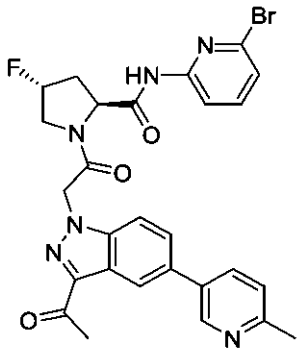
【表１－１２】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
27		（1R,3S,5R）-2-（2-(3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル)ピリミジン-5-イル)-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.73（A）	632
28		（1R,3S,5R）-2-（2-(3-アセチル-5-（4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-イル)-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.61（A）	634

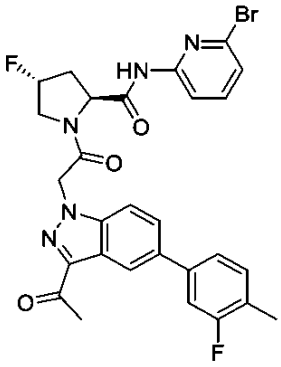
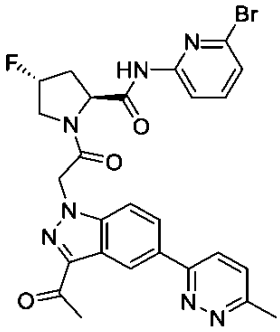
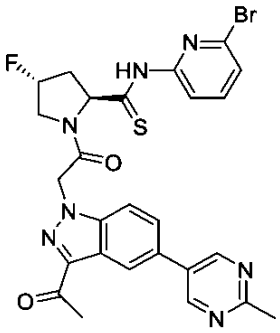
【表１－１３】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
29		（2S,4R）-1-（2-（3-アセチル-5-（p-トリル）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピリジン-2-イル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド	***	2.71（B）	578
30		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）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-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.62（A）	620
31		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-（ヒドロキシメチル）-2-アザビシクロ	***	1.23（A）	650

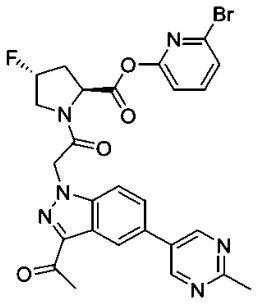
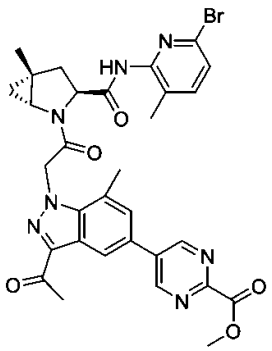
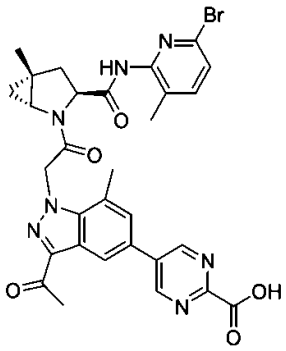
【表１－１４】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド			
32		（1R,3S,5R）-2-（2-(3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル)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-3-メチルピリジン-2-イル)-5-（ヒドロキシメチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***	1.16（A）	636
33		（2S,4R）-1-（2-（3-アセチル-5-（6-メチルピリジン-3-イル）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピリジン-2-イル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド	***	2.19（B）	579

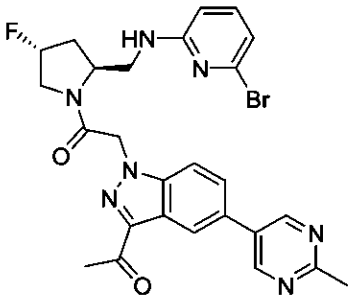
【表１－１５】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
34		（2S,4R）-1-（2-（3-アセチル-5-（3-フルオロ-4-メチルフェニル）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピリジン-2-イル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド	***	2.73（B）	596
35		（2S,4R）-1-（2-（3-アセチル-5-（6-メチルピリダジン-3-イル）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピリジン-2-イル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド	***	2.72（B）	580
36		（2S,4R）-1-（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）アセチル）-N-（6-ブロモピリジン-2-イル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボチオアミド	***	3.49（B）	596

【表１－１６】

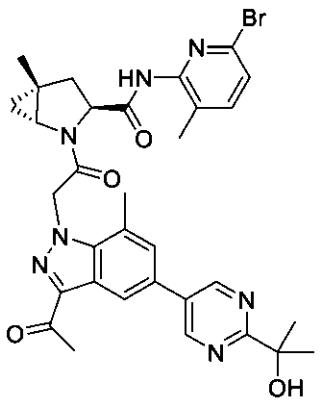
化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
37		6-ブロモピリジン-2-イル（2S,4R）-1-（2-（3-アセチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボキシレート	**	2.74（B）	581
38		メチル5-（3-アセチル-1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル）-2-オキソエチル）-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル）ピリミジン-2-カルボキシレート	***	1.89（A）	660
39		5-（3-アセチル-1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-7-メ	***	1.66（A）	646

【表１－１７】

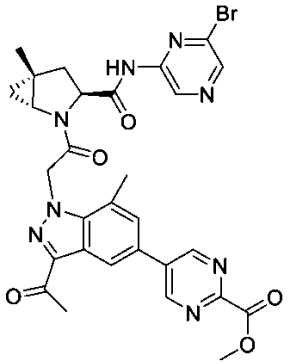
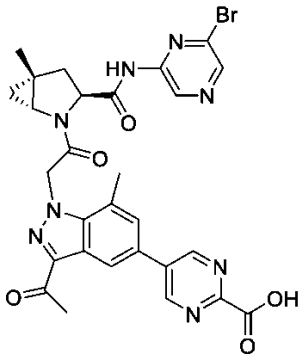
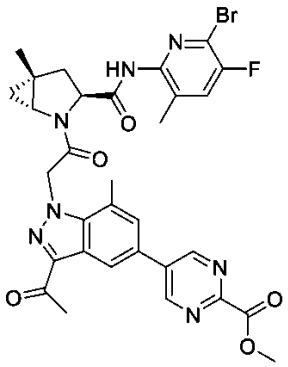
化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		チル-1H-インダゾール-5-イル）ピリミジン-2-カルボン酸			
40		2-（3-アセチル-5-(2-メチルピリミジン-5-イル)-1H-インダゾール-1-イル）-1-（（2S,4R）-2-（((6-ブロモピリジン-2-イル)アミノ）メチル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)エタン-1-オン	**	3.21（B）	566

【表２－１】

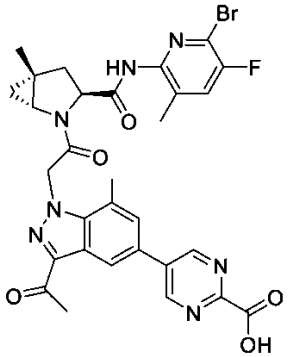
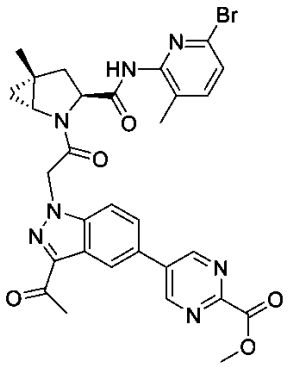
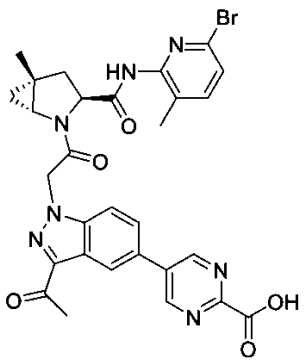
表２．本発明の化合物のさらなる非限定的な例

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
41		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル)アセチル)-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.05（A）	660

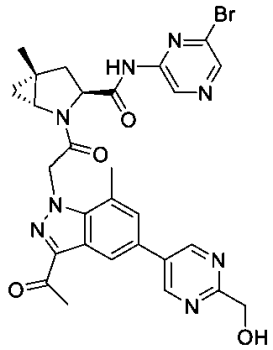
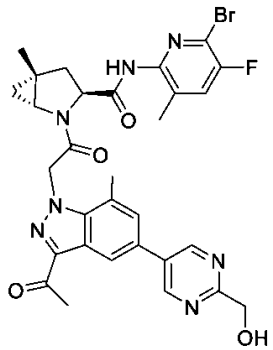
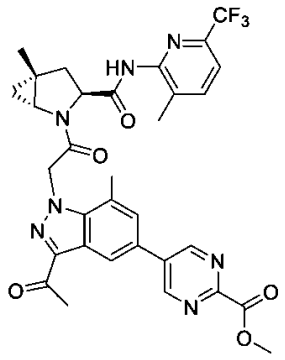
【表２－２】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
42		メチル5-（3-アセチル-1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモピラジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル）ピリミジン-2-カルボキシレート	***	1.94（A）	647
43		5-（3-アセチル-1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモピラジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル）ピリミジン-2-カルボン酸	***	1.70（A）	633
44		メチル5-（3-アセチル-1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル）ピリミジン-2-カルボキシレート	***	1.96（A）	678

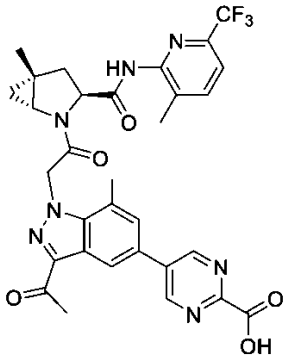
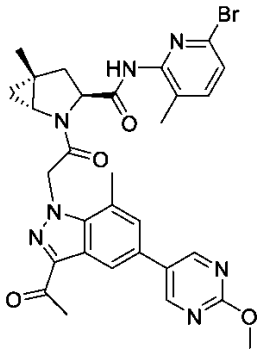
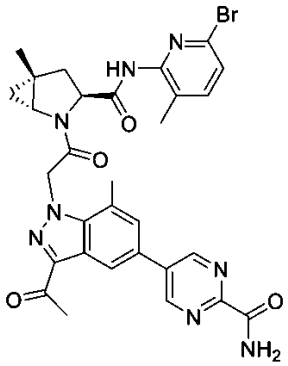
【表２－３】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
45		5-（3-アセチル-1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル）ピリミジン-2-カルボン酸	***	1.73（A）	664
46		メチル5-（3-アセチル-1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-1H-インダゾール-5-イル）ピリミジン-2-カルボキシレート	***	1.79（A）	646
47		5-（3-アセチル-1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-1H-インダゾール-5-イル）ピリミジン-2-カルボン酸	***	1.56（A）	632

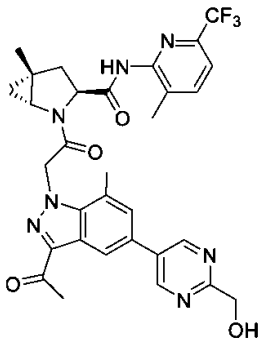
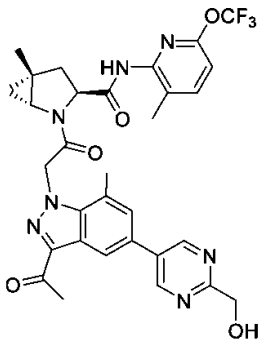
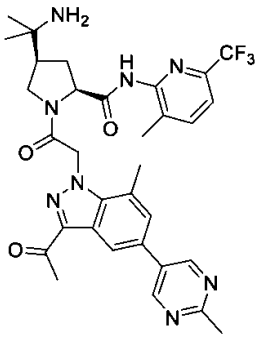
【表２－４】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
48		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピラジン-2-イル）-5-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	***	1.74（A）	619
49		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.77（A）	650
50		メチル5-（3-アセチル-7-メチル-1-（2-（（1R,3S,5R）-5-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）-1H-インダゾール-5-イル）ピリミジン-2-カルボキシレート	***	2.02（A）	650

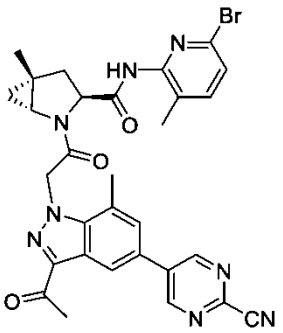
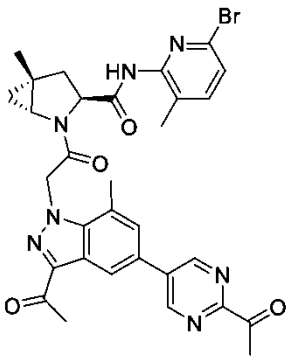
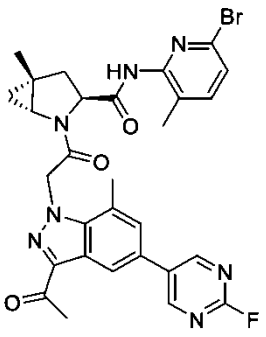
【表２－５】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
51		5-（3-アセチル-7-メチル-1-（2-（(1R,3S,5R)-5-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）-1H-インダゾール-5-イル）ピリミジン-2-カルボン酸	***	1.79（A）	636
52		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-メトキシピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.09（A）	632
53		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-カルバモイルピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.68（A）	645

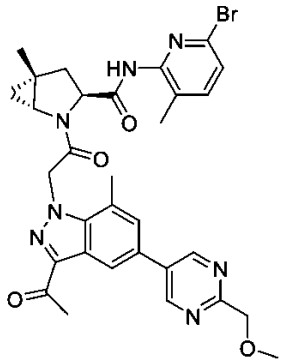
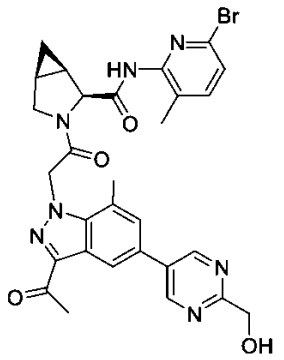
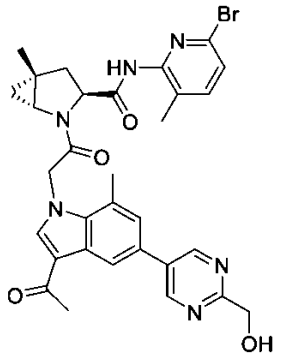
【表２－６】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
54		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-5-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	***	1.83（A）	622
55		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-5-メチル-N-（3-メチル-6-（トリフルオロメトキシ）ピリジン-2-イル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***	1.93（A）	638
56		（2S,4S）-1-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-4-（2-アミノプロパン-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）ピロリジン-2-カルボキサミ	***	1.18（A）	637

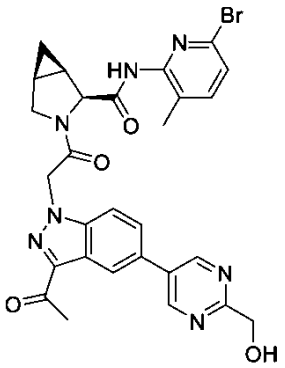
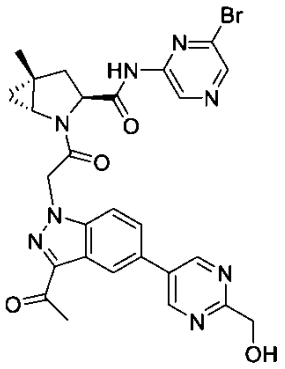
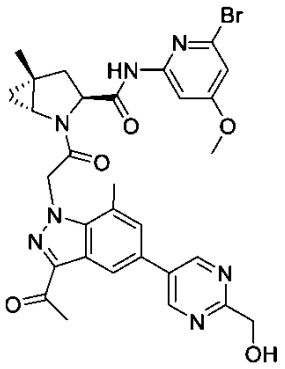
【表２－７】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		ド			
57		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-シアノピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.26（A）	627
58		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-アセチルピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.99（A）	644
59		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-フルオロピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.18（A）	620

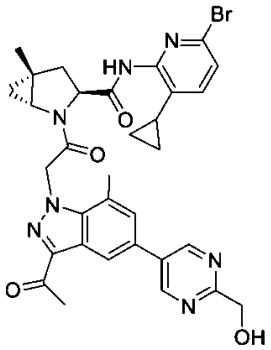
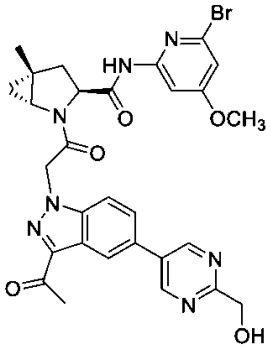
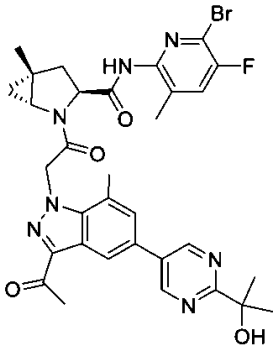
【表２－８】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
60		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（メトキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.89（A）	648
61		（1R,2S,5S）-3-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド	***	1.48（A）	618
62		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.57（A）	633

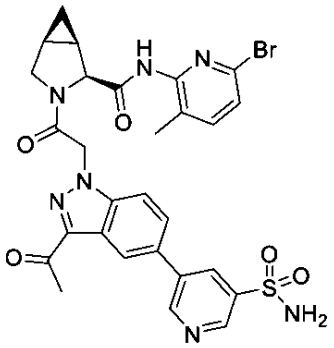
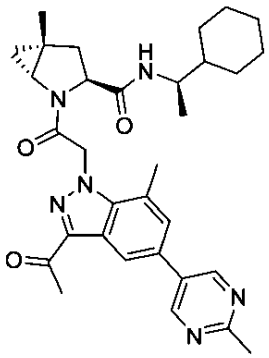
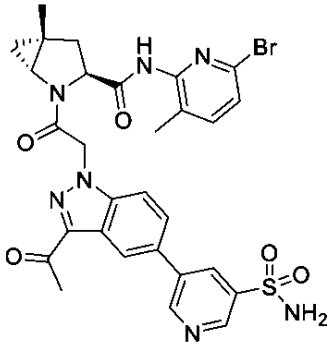
【表２－９】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
63		（1R,2S,5S）-3-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）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-3-メチルピリジン-2-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド	***	1.37（A）	606
64		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピラジン-2-イル）-5-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	***	1.64（A）	607
65		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-4-メトキシピリジン-2-イル）-5-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	***	2.00（A）	650

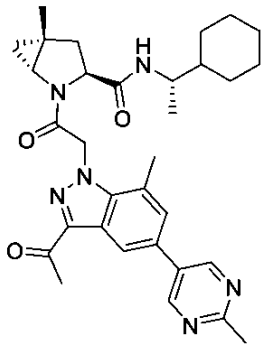
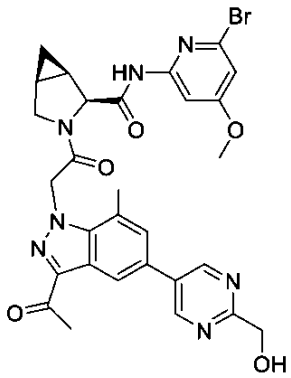
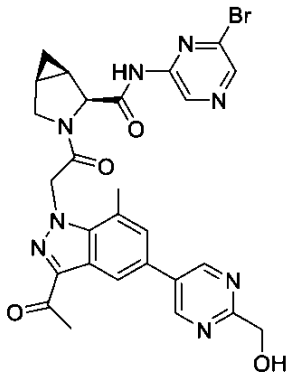
【表２－１０】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
66		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-シクロプロピルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.89（A）	658
67		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）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-メトキシピリジン-2-イル）-5-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	***	1.91（A）	634
68		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.11（A）	680

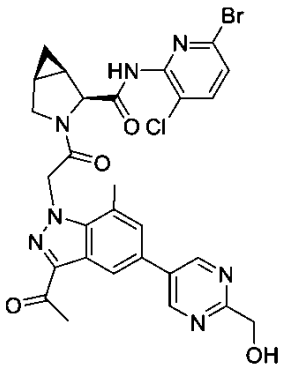
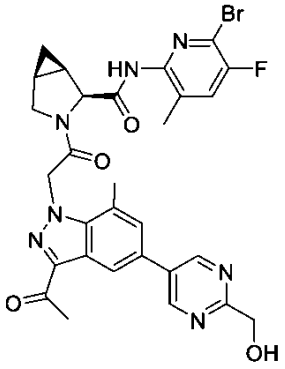
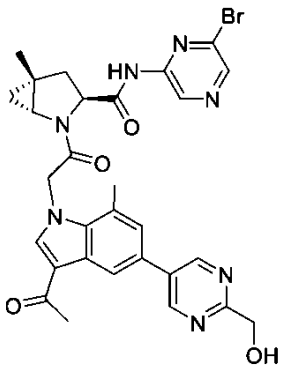
【表２－１１】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
69		（1R,2S,5S）-3-（2-（3-アセチル-5-（5-スルファモイルピリジン-3-イル）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド	***	1.54（A）	652
70		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（（R）-1-シクロヘキシルエチル）-5-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	***	2.21（A）	557
71		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（5-スルファモイルピリジン-3-イル）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.75（A）	668

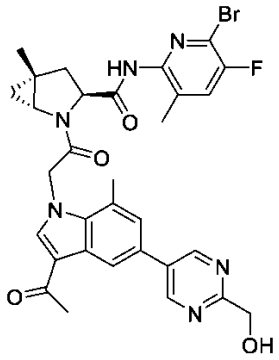
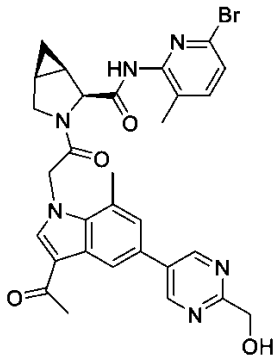
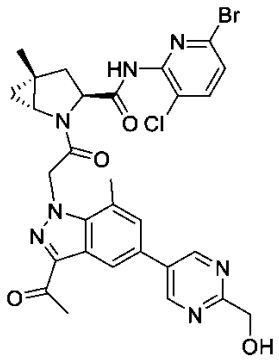
【表２－１２】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
72		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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)アセチル)-N-((S)-1-シクロヘキシルエチル）-5-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	***	2.20（A）	557
73		（1R,2S,5S）-3-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-4-メトキシピリジン-2-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド	***	1.77（A）	636
74		（1R,2S,5S）-3-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピラジン-2-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド	***	1.50（A）	605

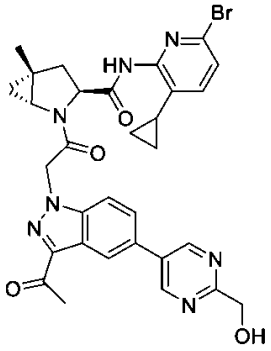
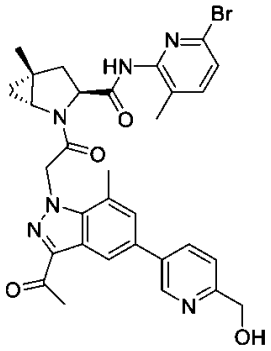
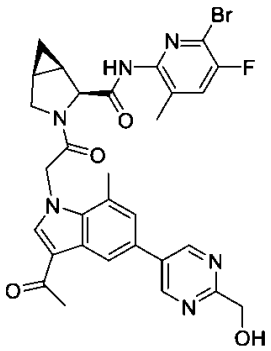
【表２－１３】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
75		（1R,2S,5S）-3-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-クロロピリジン-2-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド	***	1.52（A）	640
76		（1R,2S,5S）-3-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド	***	1.57（A）	638
77		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピラジン-2-イル）-5-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	***	1.60（A）	620

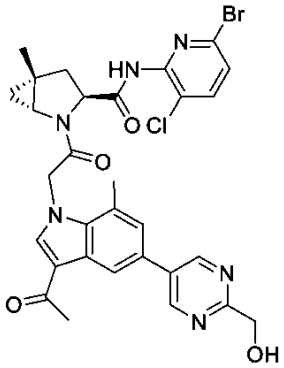
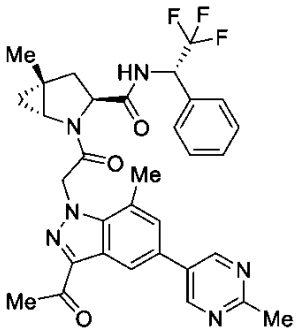
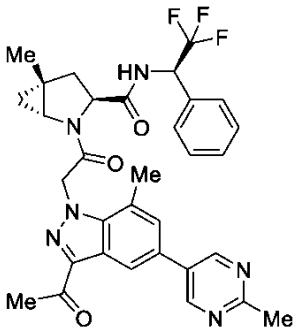
【表２－１４】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
78		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.65（A）	649
79		（1R,2S,5S）-3-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド	***	1.38（A）	619
80		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-クロロピリジン-2-イル）-5-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	***	1.75（A）	652

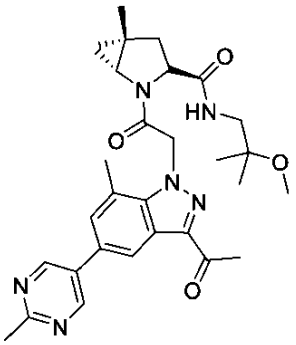
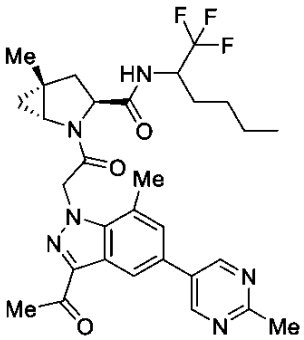
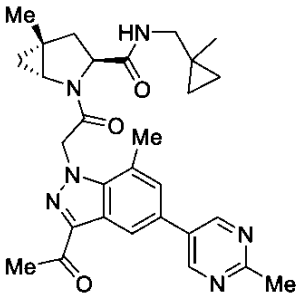
【表２－１５】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
81		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）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-3-シクロプロピルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.80（A）	644
82		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-3-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.49（A）	633
83		（1R,2S,5S）-3-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド	***	1.46（A）	637

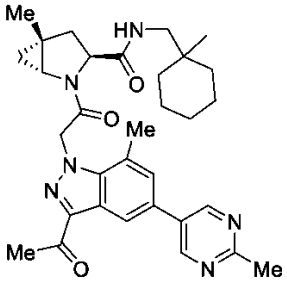
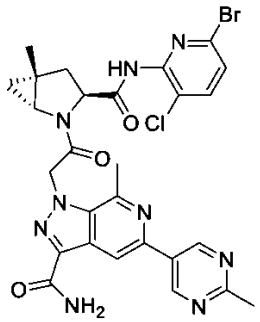
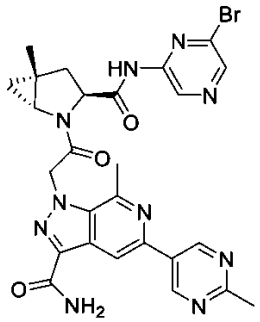
【表２－１６】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
84		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-クロロピリジン-2-イル）-5-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	***	1.62（A）	653
85		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（（S）-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***	2.63（A）	605
86		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（（R）-2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***	2.61（A）	605

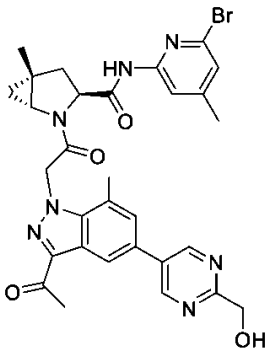
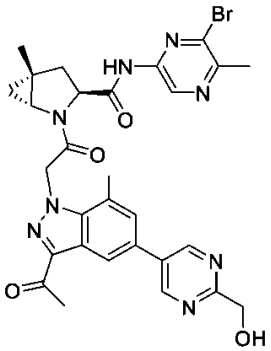
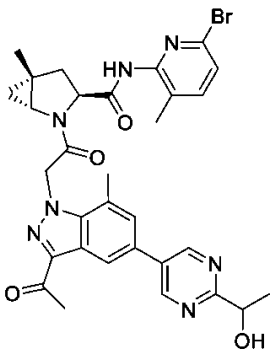
【表２－１７】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
87		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（2-メトキシ-2-メチルプロピル）-5-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	***	2.13（A）	533
88		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（1,1,1-トリフルオロヘキサン-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	***	2.69（A）	585
89		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（（1-メチルシクロプロピル）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	***	2.29（A）	515

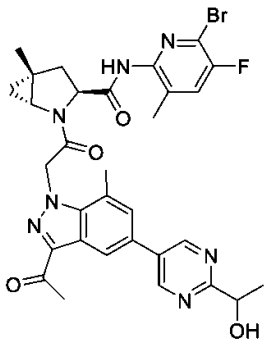
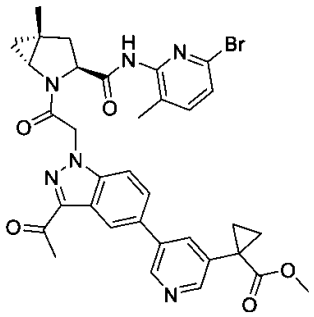
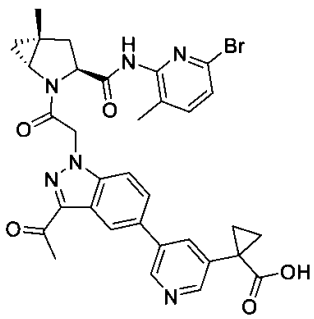
【表２－１８】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
90		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（（1-メチルシクロヘキシル）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	***		
91		1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモ-3-クロロピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド	***	3.04（B）	640
92		1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモピラジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド	***	2.21（B）	607

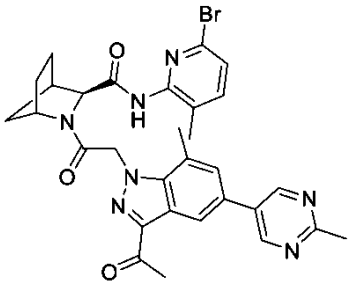
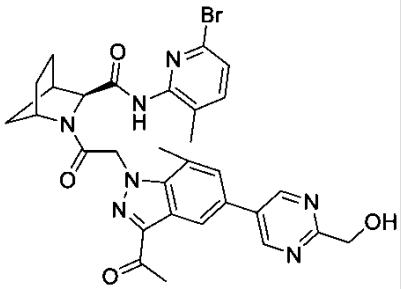
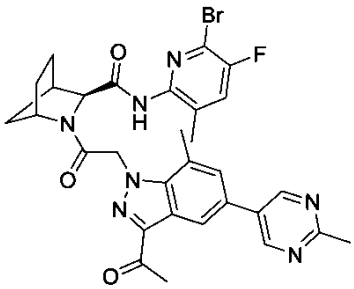
【表２－１９】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
93		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-4-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.07（A）	632
94		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-メチルピラジン-2-イル）-5-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	***	1.84（A）	634
95		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.82（A）	646

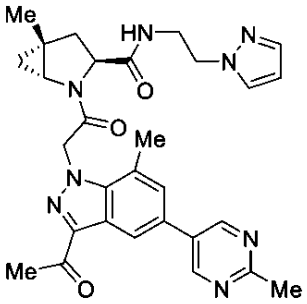
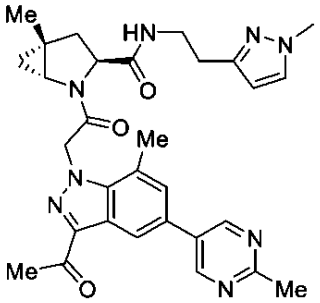
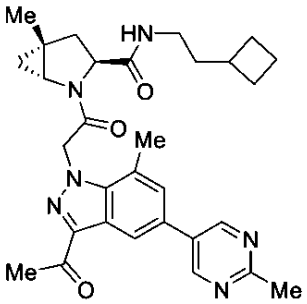
【表２－２０】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
96		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.89（A）	666
97		メチル1-（5-（3-アセチル-1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-1H-インダゾール-5-イル）ピリジン-3-イル）シクロプロパン-1-カルボキシレート	***	1.90（A）	687
98		1-（5-（3-アセチル-1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-1H-インダゾール-5-イル）ピリジン-3-イル）シクロプロパン	***	1.59（A）	673

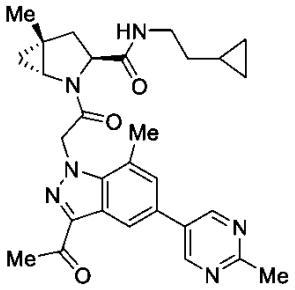
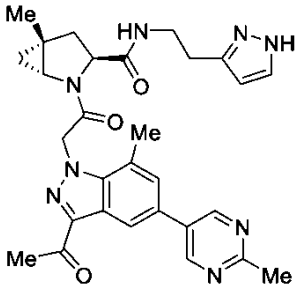
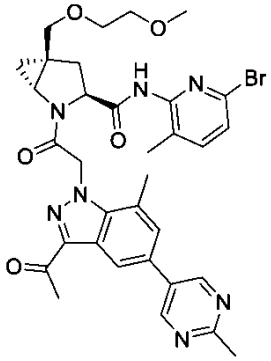
【表２－２１】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		-1-カルボン酸			
99		（1S,3S,4R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド	***	1.82（A）	618
100		（1S,3S,4R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド	***	1.58（A）	634
101		（1S,3S,4R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド	***	1.90（A）	636

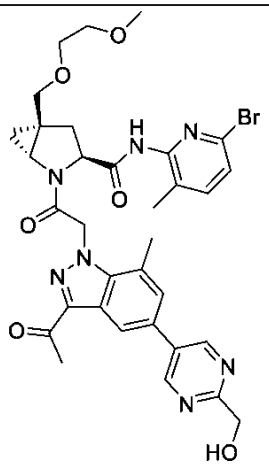
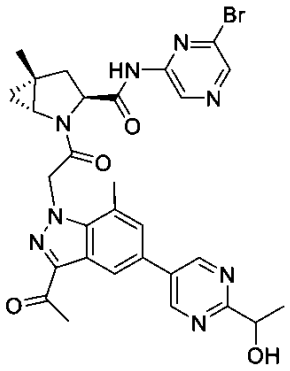
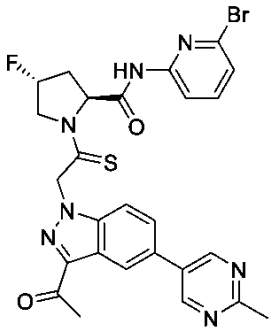
【表２－２２】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
102		（1R,3S,5R）-N-（2-（1H-ピラゾール-1-イル）エチル）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-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	***	1.44（A）	541
103		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（2-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）エチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***	1.41（A）	555
104		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（2-シクロブチルエチル）-5-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	***	1.99（A）	529

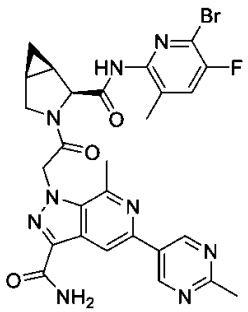
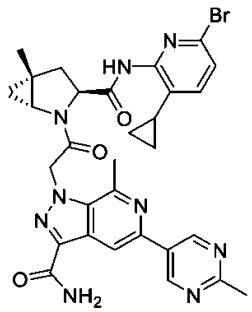
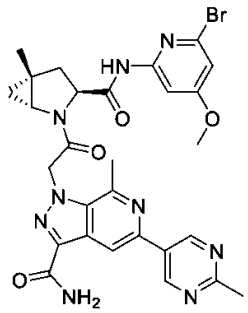
【表２－２３】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
105		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（2-シクロプロピルエチル）-5-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	***	1.77（A）	515
106		（1R,3S,5R）-N-（2-（1H-ピラゾール-3-イル）エチル）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-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	***	1.32（A）	541
107		（1R,3S,5S）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-（（2-メトキシエトキシ）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	***	1.82（A）	692

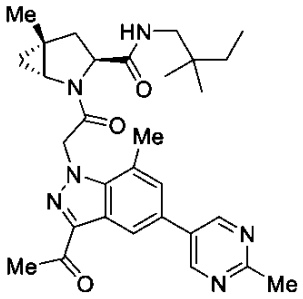
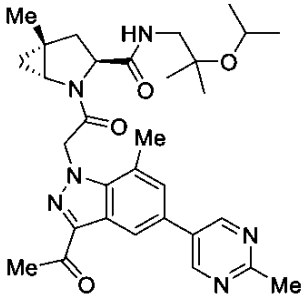
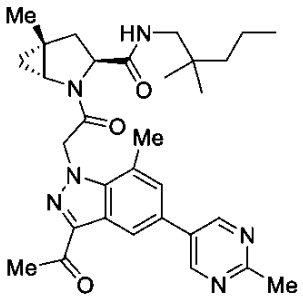
【表２－２４】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
108		（1R,3S,5S）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-（（2-メトキシエトキシ）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	**	1.57（A）	708
109		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピラジン-2-イル）-5-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	***	1.87（A）	635
110		（2S,4R）-1-（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）エタンチオイル）-N-（6-ブロモピリジン-2-イル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド	**	3.38（B）	598

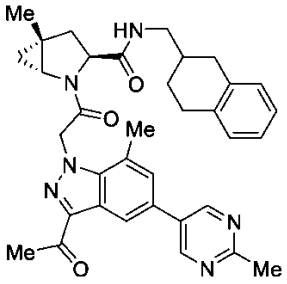
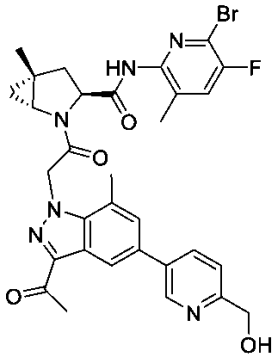
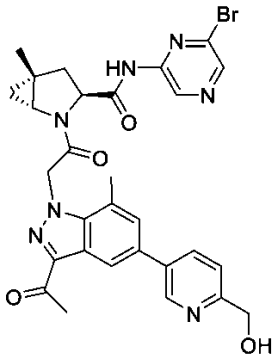
【表２－２５】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
111		1-（2-（（1R,2S,5S）-2-（（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）-2-オキソエチル）-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド	***	2.26（B）	624
112		1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモ-3-シクロプロピルピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド	***	2.61（B）	646
113		1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモ-4-メトキシピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド	***	2.86（B）	634

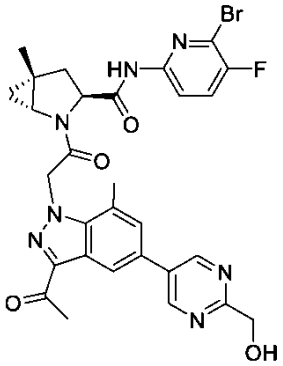
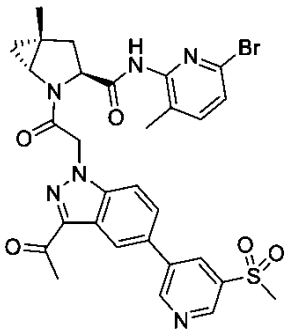
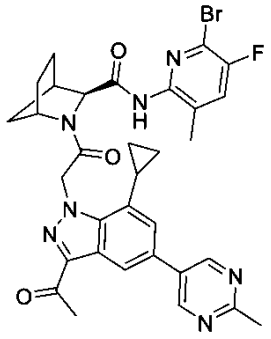
【表２－２６】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
114		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（2,2-ジメチルブチル）-5-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	*	1.96（A）	561
115		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（2-イソプロポキシ-2-メチルプロピル）-5-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	***	2.06（A）	531
116		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（2,2-ジメチルペンチル）-5-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	***	2.25（A）	545

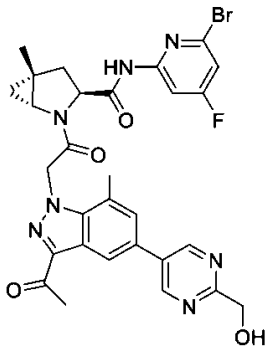
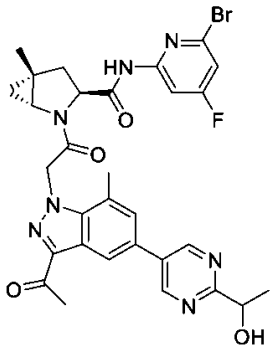
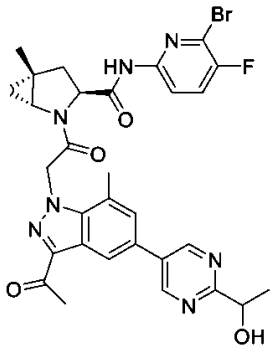
【表２－２７】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
117		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（（1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-2-イル）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	***	2.17（A）	591
118		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-3-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.53（A）	651
119		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（6-（ヒドロキシメチル）ピリジン-3-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピラジン-2-イル）-5-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	***	1.52（A）	620

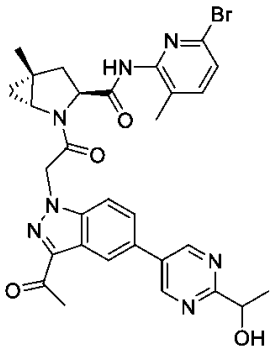
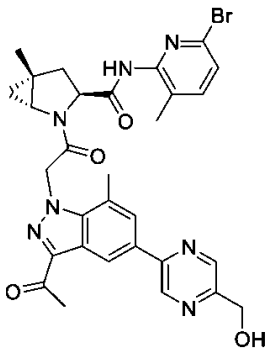
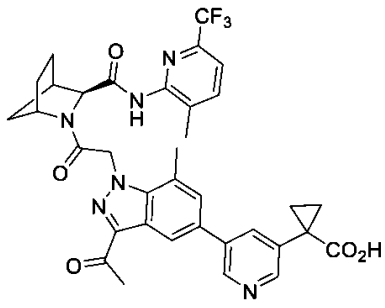
【表２－２８】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
120		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル）-5-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	***	1.98（A）	637
121		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（5-（メチルスルホニル）ピリジン-3-イル）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.87（A）	665
122		（1S,3S,4R）-2-（2-（3-アセチル-7-シクロプロピル-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-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド	***	2.08（A）	661

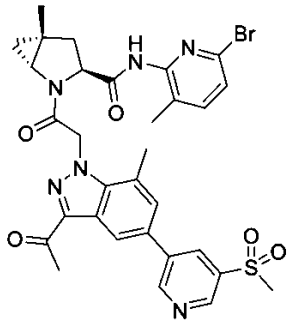
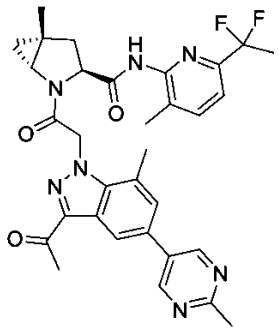
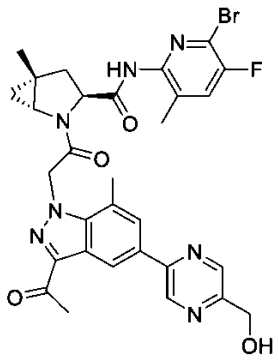
【表２－２９】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
123		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-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-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	***	2.07（A）	638
124		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-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-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	***	2.20（A）	652
125		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル）-5-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	***	2.09（A）	652

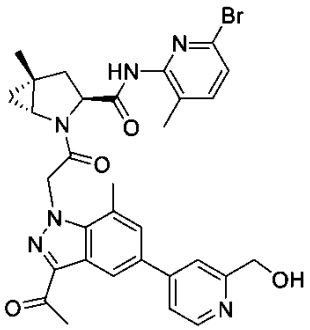
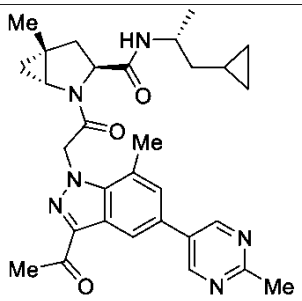
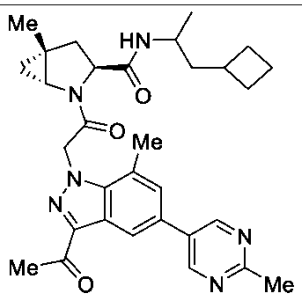
【表２－３０】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
126		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-ヒドロキシエチル）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-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.71（A）	634
127		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（5-（ヒドロキシメチル）ピラジン-2-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.77（A）	634
128		1-（5-（3-アセチル-7-メチル-1-（2-（（1S,3S,4R）-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[2.2.1]ヘプタン-2-イル）-2-オキソエチル）-1H-インダゾール-5-イル）ピリジン-3-イル）シクロプロパン-1-カルボン酸	***	1.69（A）	675

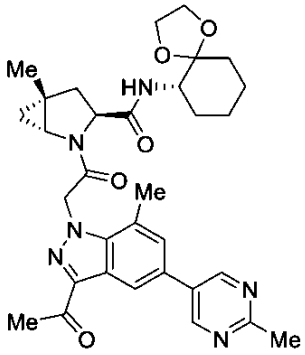
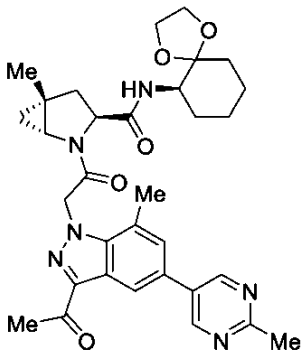
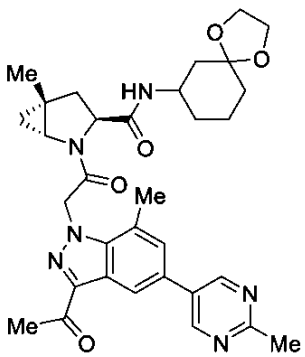
【表２－３１】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
129		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（5-（メチルスルホニル）ピリジン-3-イル）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.97（A）	680
130		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（6-（1,1-ジフルオロエチル）-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.00（A）	602
131		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（5-（ヒドロキシメチル）ピラジン-2-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.85（A）	651

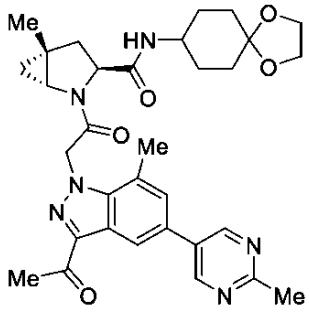
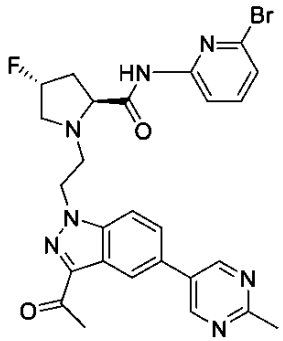
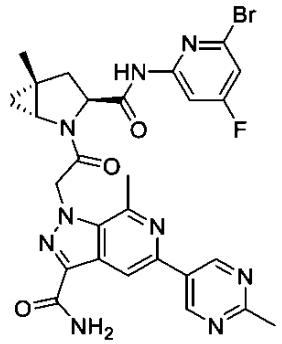
【表２－３２】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
132		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリジン-4-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***		
133		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（（R）-1-シクロプロピルプロパン-2-イル）-5-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	***		
134		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（1-シクロブチルプロパン-2-イル）-5-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	***		

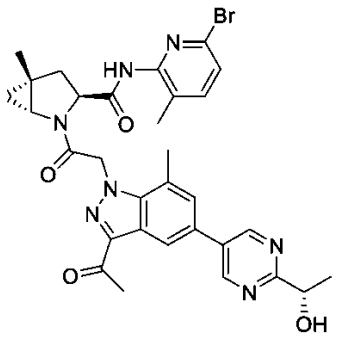
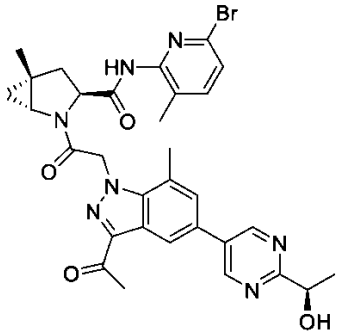
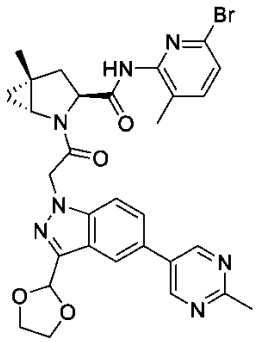
【表２－３３】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
135		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（（S）-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-6-イル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	**		
136		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（（R）-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-6-イル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***		
137		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-イル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***		

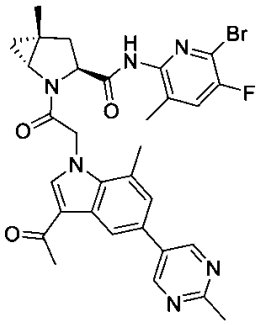
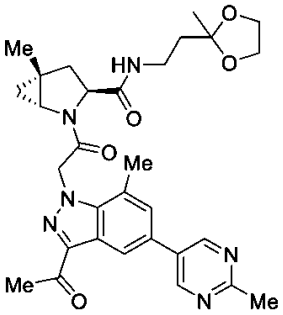
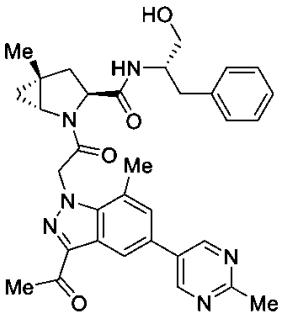
【表２－３４】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
138		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	*		
139		（2S,4R）-1-（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）エチル）-N-（6-ブロモピリジン-2-イル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド	*	3.35（B）	568
140		1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモ-4-フルオロピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド	***	3.62（B）	624

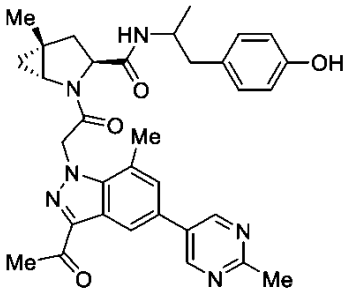
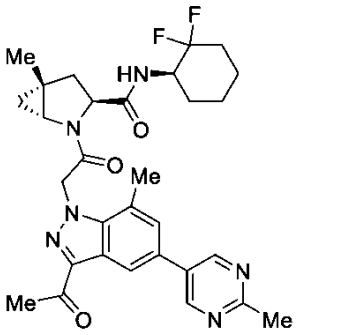
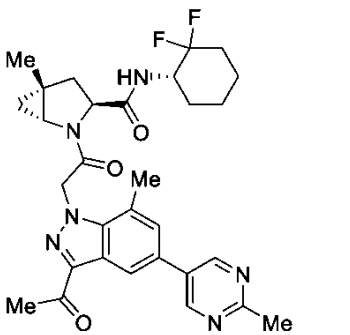
【表２－３５】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
141		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（（S）-1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	3.32（B）	648
142		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（（R）-1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	3.33（B）	648
143		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-（1,3-ジオキソラン-2-イル）-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-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.91（B）	634

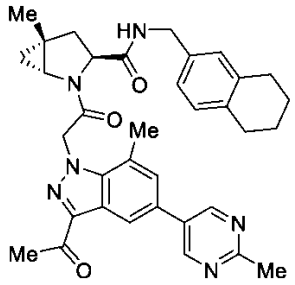
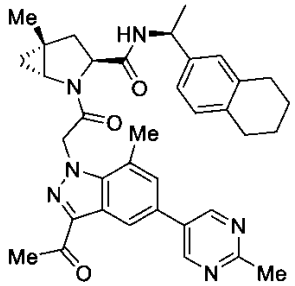
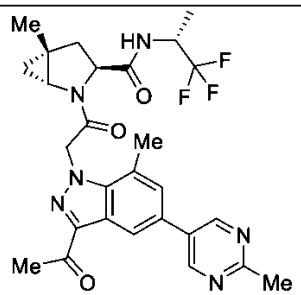
【表２－３６】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
144		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.84（A）	634
145		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（2-（2-メチル-1,3-ジオキソラン-2-イル）エチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***	1.53（A）	561
146		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（（S）-1-ヒドロキシ-3-フェニルプロパン-2-イル）-5-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	***	1.71（A）	581

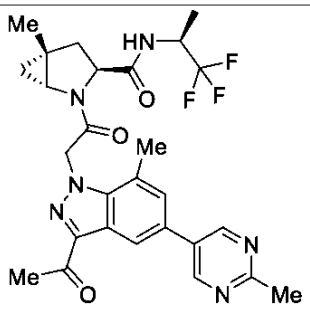
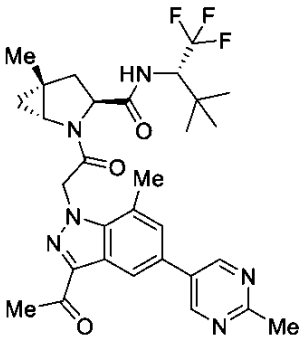
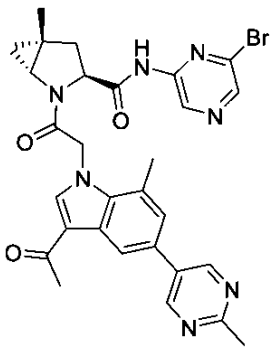
【表２－３７】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
147		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（1-（4-ヒドロキシフェニル）プロパン-2-イル）-5-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	***	1.64（A）	581
148		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（（R）-2,2-ジフルオロシクロヘキシル）-5-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	***	1.90（A）	565
149		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（（S）-2,2-ジフルオロシクロヘキシル）-5-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	***	1.88（A）	565

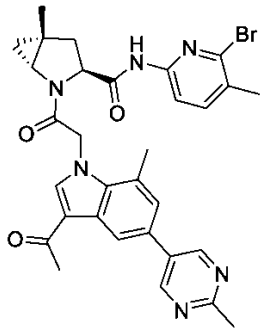
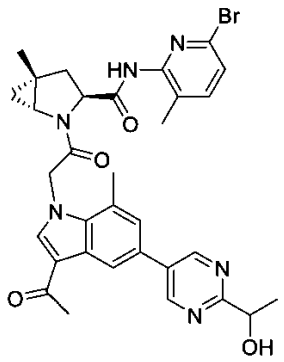
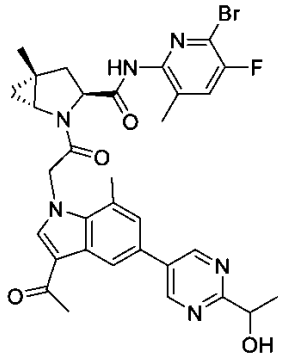
【表２－３８】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
150		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（（5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）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	***	2.26（A）	591
151		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（（S）-1-（5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル）エチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	**	2.35（A）	605
152		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（（R）-1,1,1-トリフルオロプロパン-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	***	1.81（A）	543

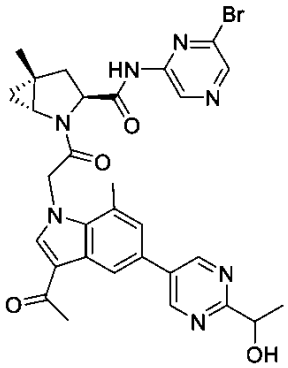
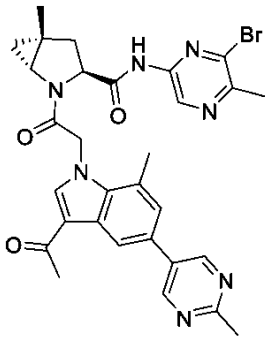
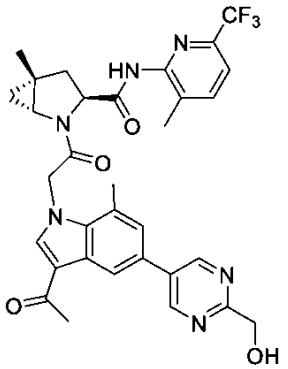
【表２－３９】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
153		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（（S）-1,1,1-トリフルオロプロパン-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	***	1.82（A）	543
154		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（（S）-1,1,1-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタン-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	**	2.25（A）	585
155		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピラジン-2-イル）-5-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	***	1.80（A）	604

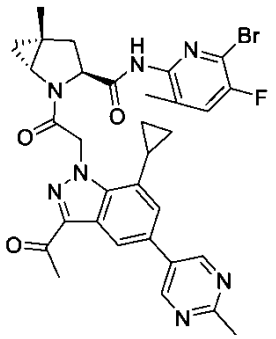
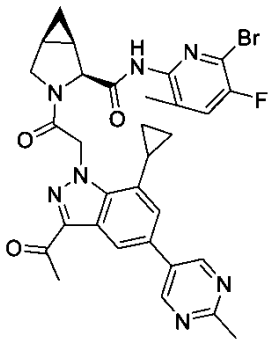
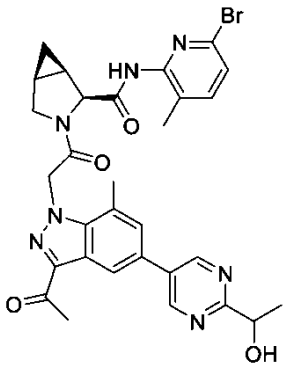
【表２－４０】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
156		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.10（A）	615
157		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.69（A）	647
158		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.77（A）	665

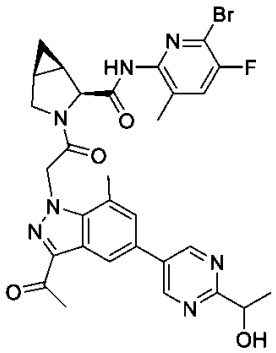
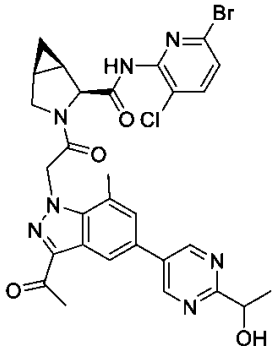
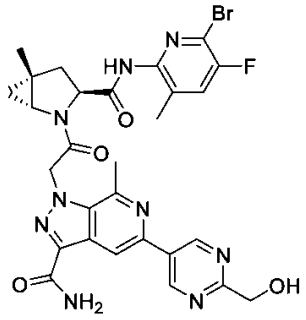
【表２－４１】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
159		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピラジン-2-イル）-5-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	***	1.72（A）	632
160		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-メチルピラジン-2-イル）-5-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	***	1.90（A）	616
161		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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	***	1.70（A）	621

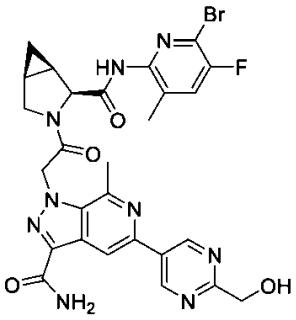
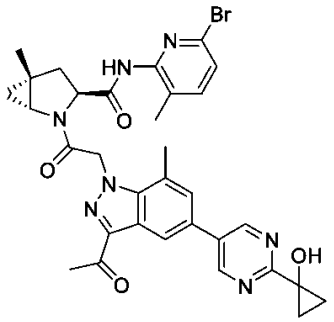
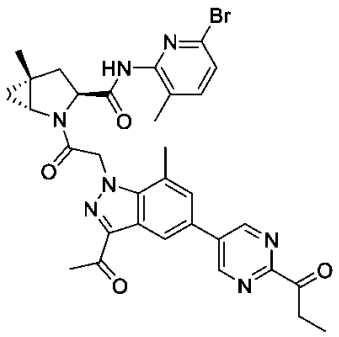
【表２－４２】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
162		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-シクロプロピル-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-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.16（A）	661
163		（1R,2S,5S）-3-（2-（3-アセチル-7-シクロプロピル-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-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド	***	1.99（A）	647
164		（1R,2S,5S）-3-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド	***	1.62（A）	634

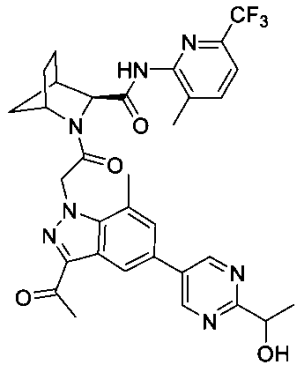
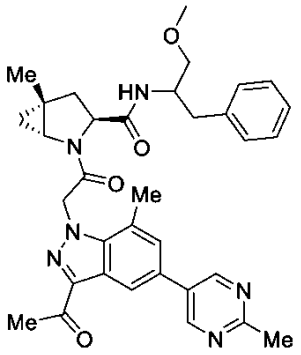
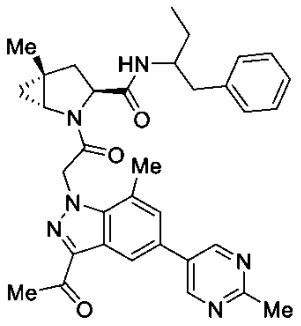
【表２－４３】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
165		（1R,2S,5S）-3-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド	***	1.70（A）	652
166		（1R,2S,5S）-3-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-クロロピリジン-2-イル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド	***	1.65（A）	653
167		1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド	***	2.26（B）	652

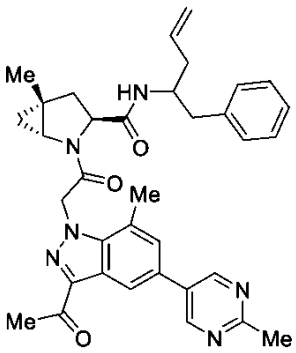
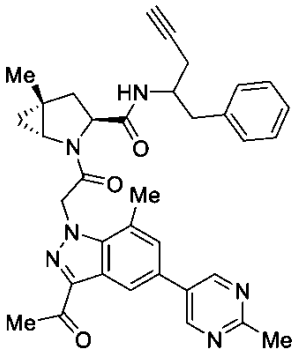
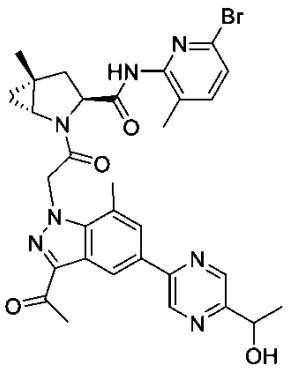
【表２－４４】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
168		1-（2-（（1R,2S,5S）-2-（（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル）-2-オキソエチル）-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド	***	1.95（B）	638
169		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-ヒドロキシシクロプロピル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	3.19（B）	658
170		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-プロピオニルピリミジン-5-イル）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	3.49（B）	658

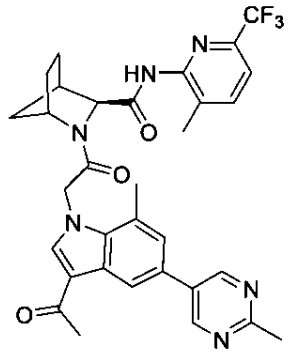
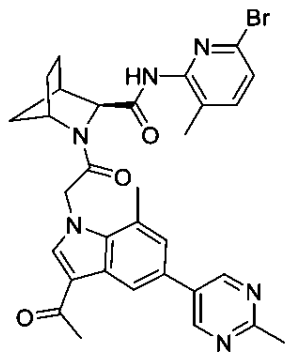
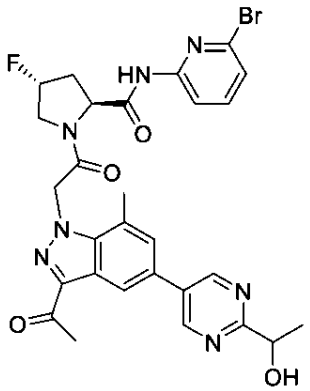
【表２－４５】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
171		（1S,3S,4R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-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）-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド	***	1.85（A）	636
172		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（1-メトキシ-3-フェニルプロパン-2-イル）-5-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	***	1.99（A）	595
173		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（1-フェニルブタン-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	***	2.12（A）	579

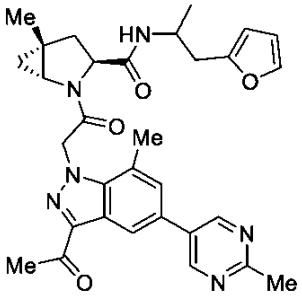
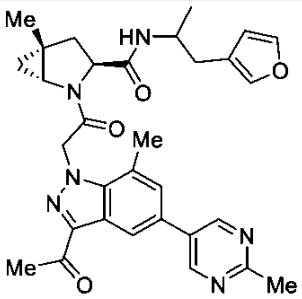
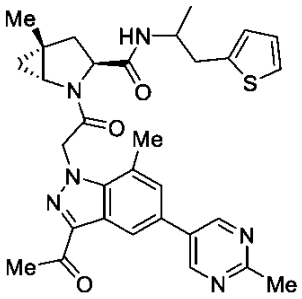
【表２－４６】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
174		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（1-フェニルペント-4-エン-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	***	2.19（A）	591
175		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（1-フェニルペント-4-イン-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	***	2.08（A）	589
176		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（5-（1-ヒドロキシエチル）ピラジン-2-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.88（A）	648

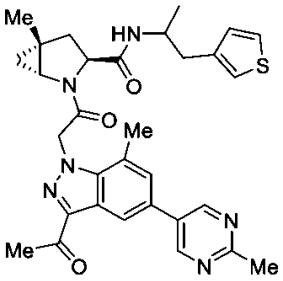
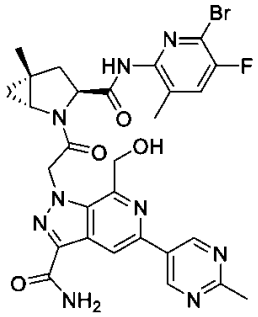
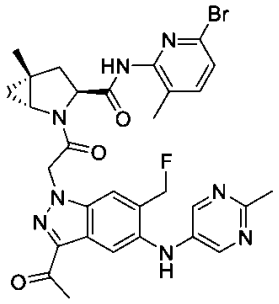
【表２－４７】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
177		（1S,3S,4R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-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）-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド	***	1.81（A）	605
178		（1S,3S,4R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド	***	1.68（A）	616
179		（2S,4R）-1-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-ヒドロキシエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピリジン-2-イル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド	***	1.67（A）	625

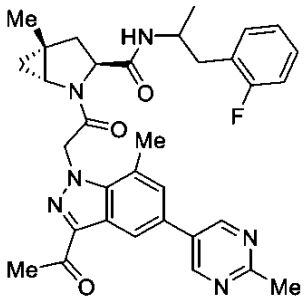
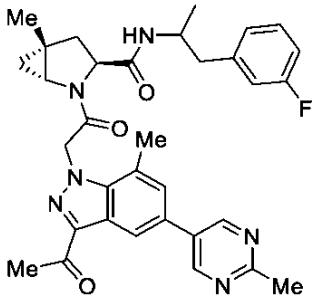
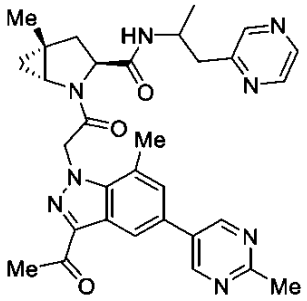
【表２－４８】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
180		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（1-（フラン-2-イル）プロパン-2-イル）-5-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	***	1.85（A）	555
181		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（1-（フラン-3-イル）プロパン-2-イル）-5-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	***	1.83（A）	555
182		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（1-（チオフェン-2-イル）プロパン-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	***	1.96（A）	571

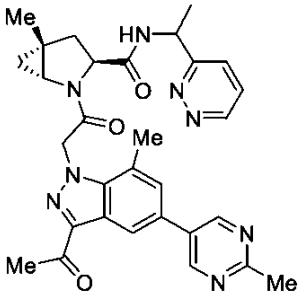
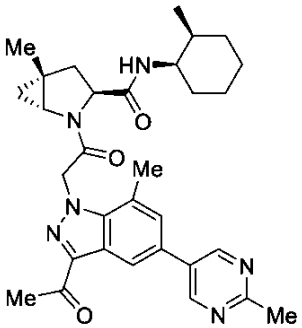
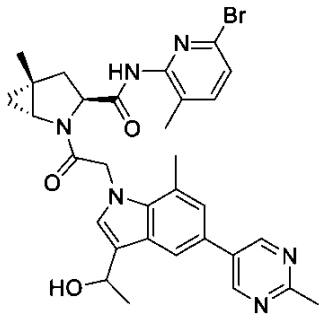
【表２－４９】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
183		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（1-（チオフェン-3-イル）プロパン-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	***	1.96（A）	571
184		1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-7-（ヒドロキシメチル）-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-3-カルボキサミド	***	2.94（B）	652
185		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-6-（フルオロメチル）-5-（（2-メチルピリミジン-5-イル）アミノ）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.95（B）	649

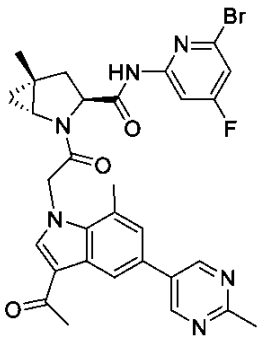
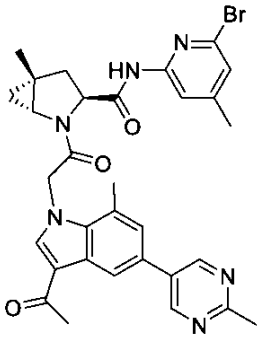
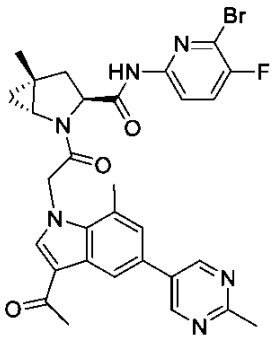
【表２－５０】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
186		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（1-（2-フルオロフェニル）プロパン-2-イル）-5-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	***	2.04（A）	583
187		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-N-（1-（3-フルオロフェニル）プロパン-2-イル）-5-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	***	2.04（A）	583
188		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（1-（ピラジン-2-イル）プロパン-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	***	1.37（A）	567

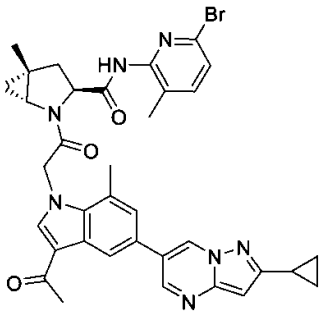
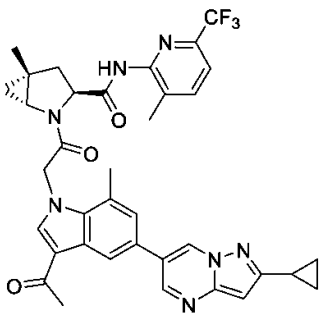
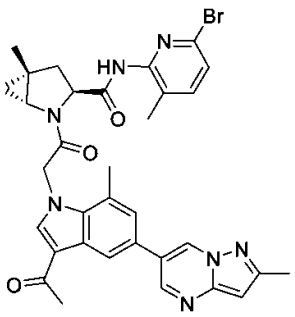
【表２－５１】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
189		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（1-（ピリダジン-3-イル）エチル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***	1.32（A）	553
190		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-メチル-N-（（1R,2S）-2-メチルシクロヘキシル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***	2.08（A）	543
191		（1R,3S,5R）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-2-（2-（3-（1-ヒドロキシエチル）-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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	***	3.47（B）	617

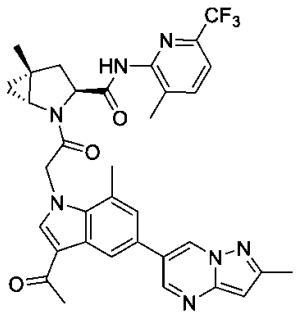
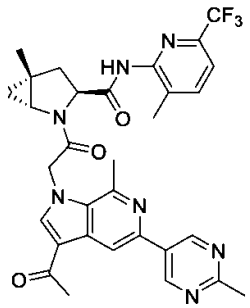
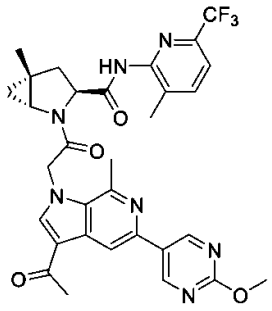
【表２－５２】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
192		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-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-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	***	2.15(A)	620
193		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-4-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.15(A)	615
194		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロピリジン-2-イル）-5-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	***	2.05(A)	619

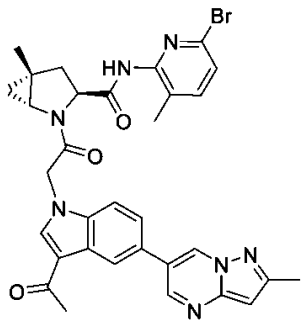
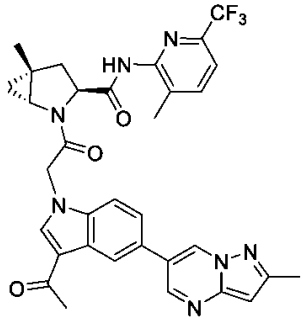
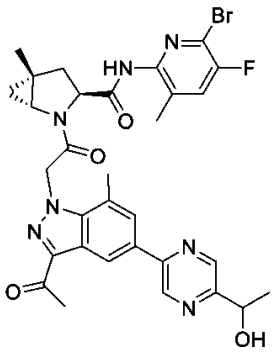
【表２－５３】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
195		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.25（A）	680
196		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-シクロプロピルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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	***	2.36（A）	670
198		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.03（A）	654

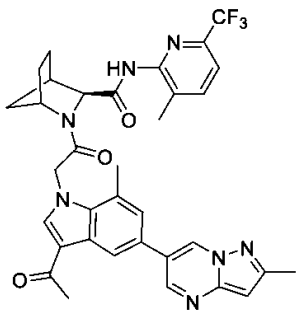
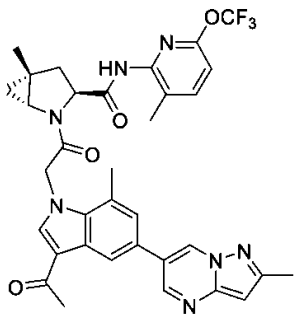
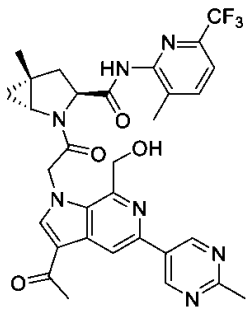
【表２－５４】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
199		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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	***	2.15（A）	644
200		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル）アセチル）-5-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	***	2.69（B）	606
201		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-メトキシピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル）アセチル）-5-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	***	2.84（B）	622

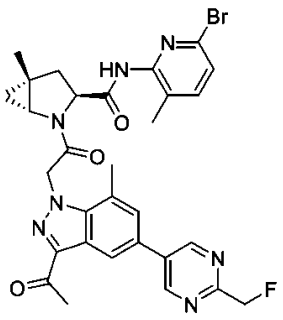
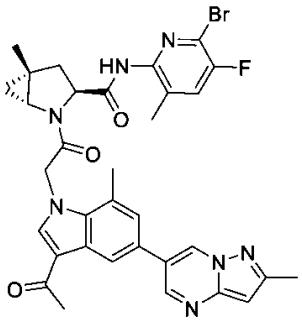
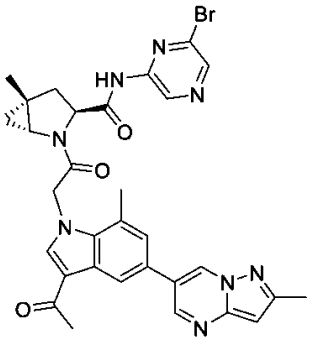
【表２－５５】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		ド			
202		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.94(A)	641
203		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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	***	2.06(A)	630
204		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（5-（1-ヒドロキシエチル）ピラジン-2-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.97（A）	664

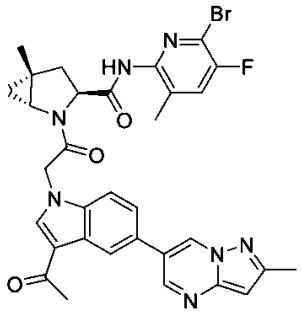
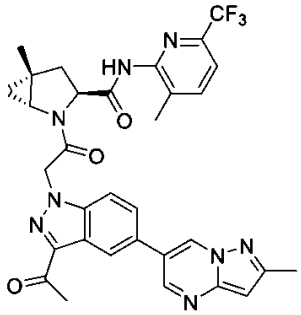
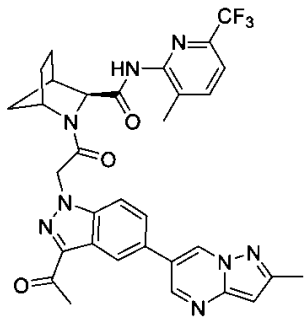
【表２－５６】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
205		（1S,3S,4R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-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）-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド	***	2.07（A）	644
206		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-メチル-N-（3-メチル-6-（トリフルオロメトキシ）ピリジン-2-イル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***	2.24（A）	660
207		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-（ヒドロキシメチル）-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル）アセチル）-5-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-	***	2.8（B）	622

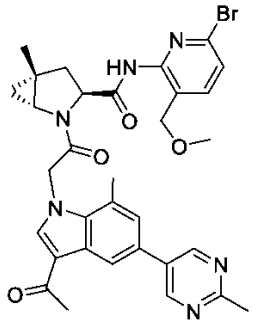
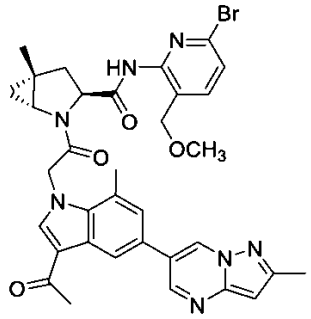
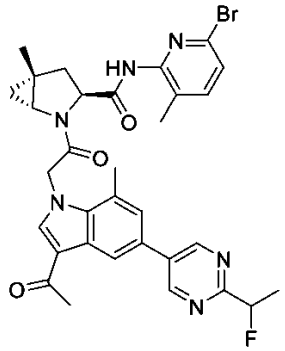
【表２－５７】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		カルボキサミド			
208		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（フルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	3.24（B）	636
209		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.09（A）	674
210		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピラジン-2-イル）-5-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	***	2.06（A）	642

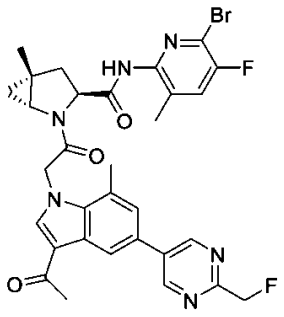
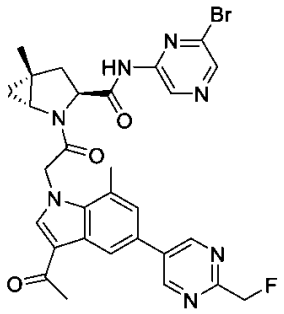
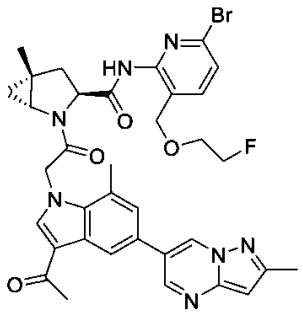
【表２－５８】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
211		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.02(A)	660
212		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-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）-5-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	***	2.18 (A)	631
213		（1S,3S,4R）-2-（2-（3-アセチル-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）-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド	***	2.07 (A)	631

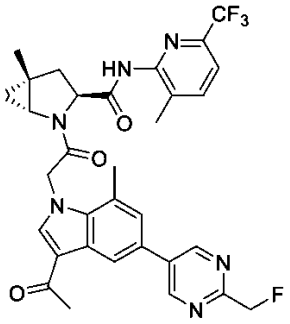
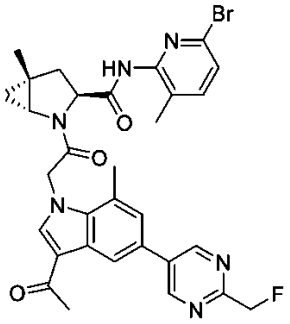
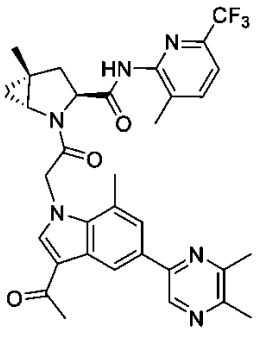
【表２－５９】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
214		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-（メトキシメチル）ピリジン-2-イル）-5-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	***	1.80（A）	646
215		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-（メトキシメチル）ピリジン-2-イル）-5-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	***	2.06（A）	686
216		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（1-フルオロエチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	2.01（A）	647

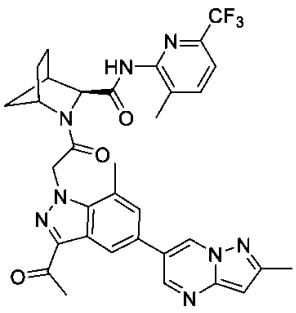
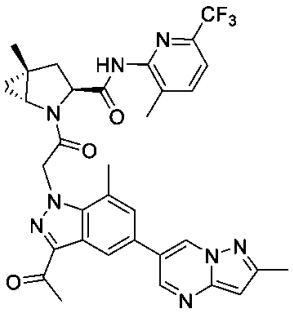
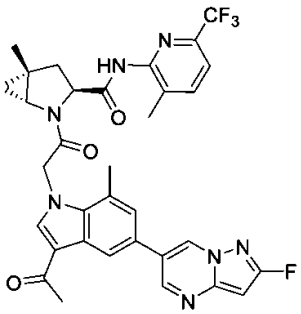
【表２－６０】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
217		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（フルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-5-フルオロ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	1.94（A）	651
218		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（フルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピラジン-2-イル）-5-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	**	1.89（A）	622
219		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-（（2-フルオロエトキシ）メチル）ピリジン-2-イル）-5-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	***	2.10（A）	717

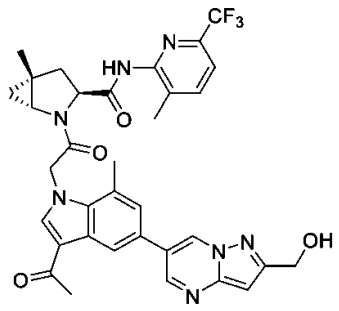
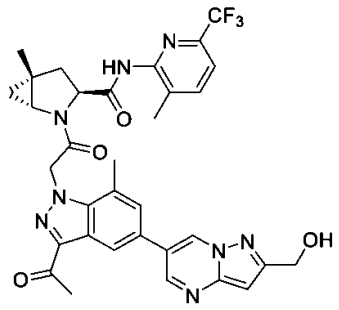
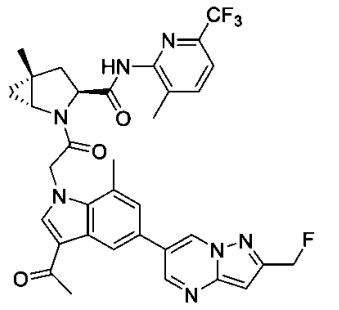
【表２－６１】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
220		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（フルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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	***	3.55(B)	623
221		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（フルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	3.52（B）	635
222		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（5,6-ジメチルピラジン-2-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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	***	2.19（A）	619

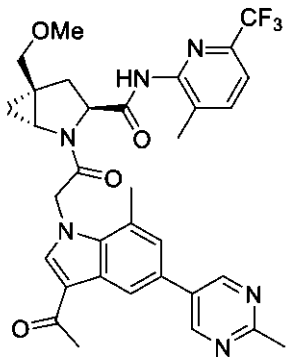
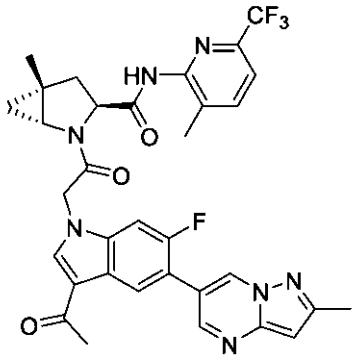
【表２－６２】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
223		（1S,3S,4R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-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）-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド	***	2.20（A）	645
224		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-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）-5-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	***	2.28（A）	645
225		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-フルオロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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-	***	2.30（A）	648

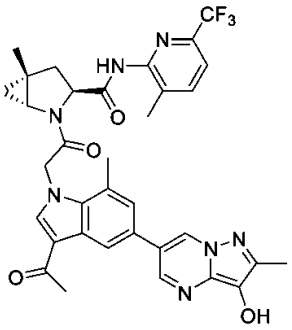
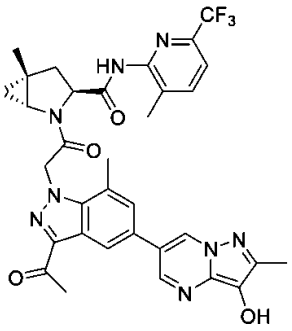
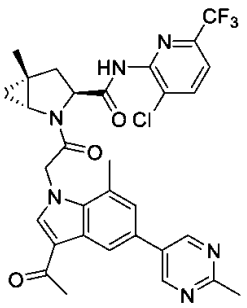
【表２－６３】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		カルボキサミド			
226		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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	***	1.79（A）	661
227		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（ヒドロキシメチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-5-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	***	1.91（A）	662
228		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（フルオロメチル）ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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）	***	3.96（B）	662

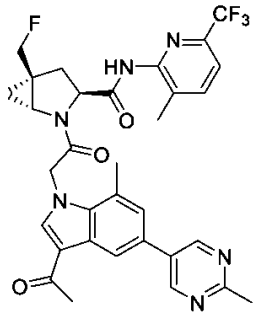
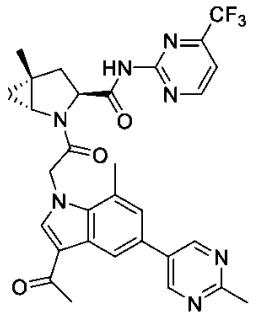
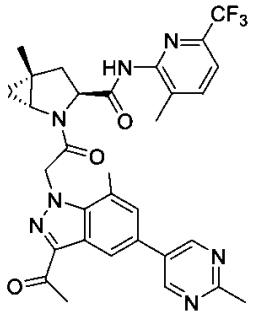
【表２－６４】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド			
229		（1R,3S,5S）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-（メトキシメチル）-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	***	1.76（A）	636
230		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-6-フルオロ-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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	***	3.78（B）	649

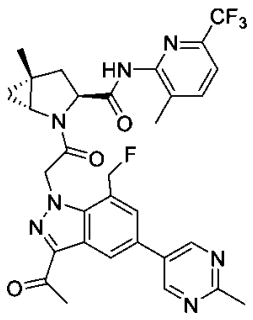
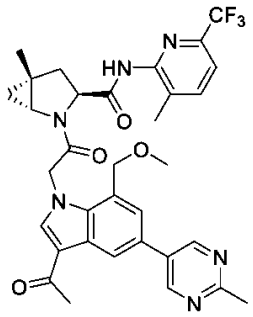
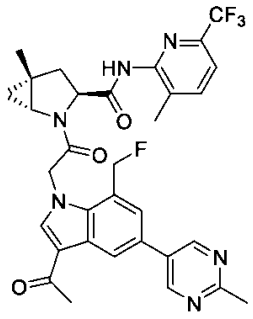
【表２－６５】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
231		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（3-ヒドロキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-7-メチル-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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	***	3.74（B）	661
232		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（3-ヒドロキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-5-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	***	3.51（B）	662
233		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（3-クロロ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-5-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサ	***	3.62（B）	625

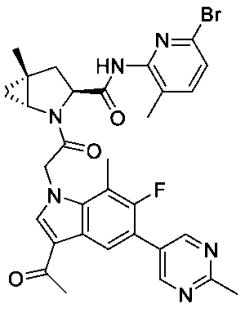
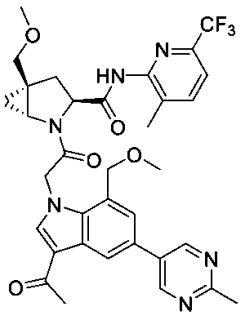
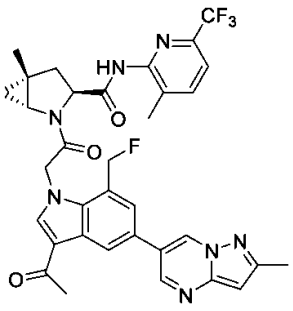
【表２－６６】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		ミド			
234		（1R,3S,5S）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-（フルオロメチル）-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	***	3.1（B）	623
235		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-メチル-N-（4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-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	***	3.15（B）	592
236		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-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）アセチル）-5-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	***	2.05（A）	606

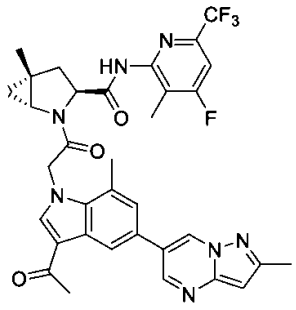
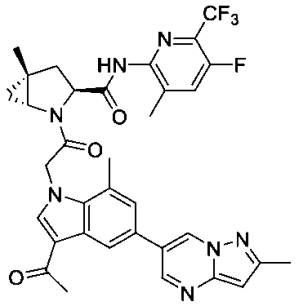
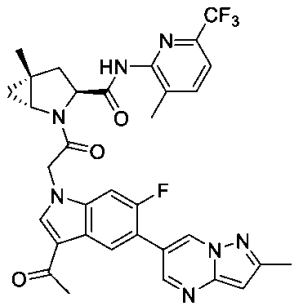
【表２－６７】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
237		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-（フルオロメチル）-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-5-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	***	2.11（A）	624
238		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-（メトキシメチル）-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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	***	3.26（B）	635
239		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-（フルオロメチル）-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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	***	3.33（B）	623

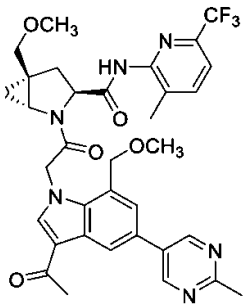
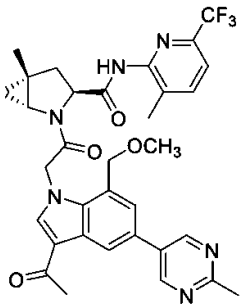
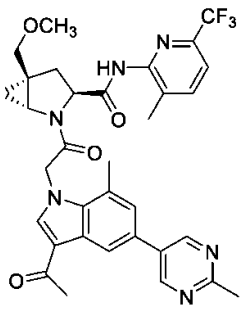
【表２－６８】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
240		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-6-フルオロ-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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	***	3.25（B）	633
241		（1R,3S,5S）-2-（2-（3-アセチル-7-（メトキシメチル）-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-（メトキシメチル）-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		3.1(B)	665
242		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-（フルオロメチル）-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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			

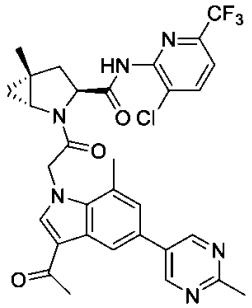
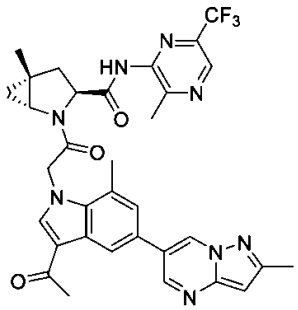
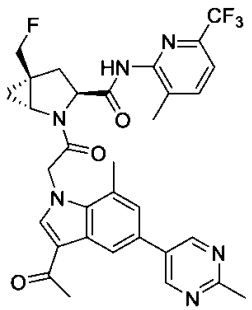
【表２－６９】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
243		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（4-フルオロ-3-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-5-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			
244		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（5-フルオロ-3-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-5-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			
245		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-6-フルオロ-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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			

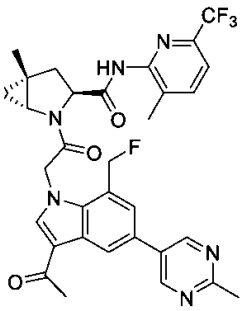
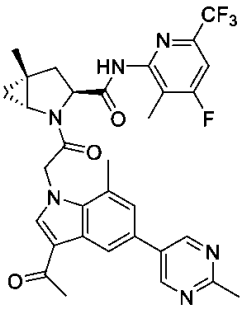
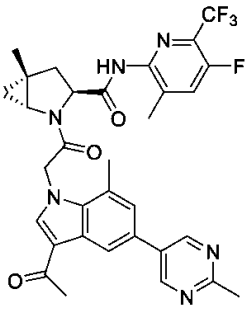
【表２－７０】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		サン-3-カルボキサミド			
246		（1R,3S,5S）-2-（2-（3-アセチル-7-（メトキシメチル）-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-（メトキシメチル）-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			
247		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-（メトキシメチル）-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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			
248		（1R,3S,5S）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-（メトキシメチル）-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			

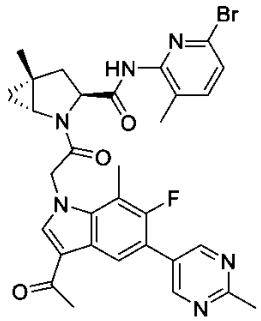
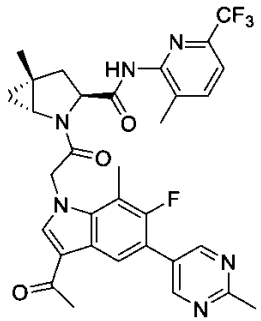
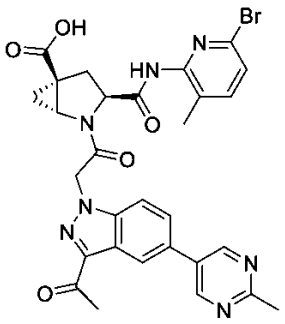
【表２－７１】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		ロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド			
249		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（3-クロロ-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-5-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			
250		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-メチル-N-（3-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-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			
251		（1R,3S,5S）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-（フルオロメチル）-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			

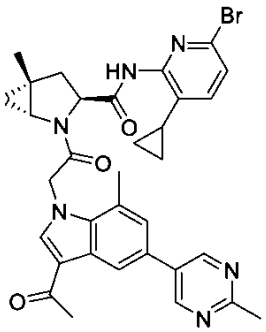
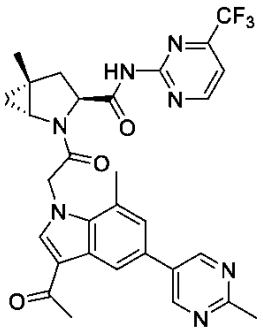
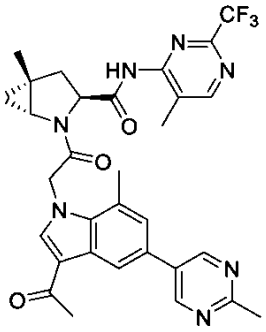
【表２－７２】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		ロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド			
252		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-（フルオロメチル）-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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			
253		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（4-フルオロ-3-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-5-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			
254		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（5-フルオロ-3-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-5-メチル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-			

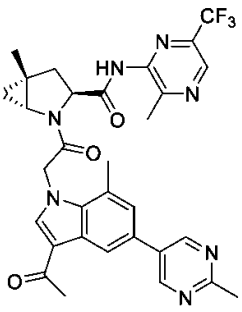
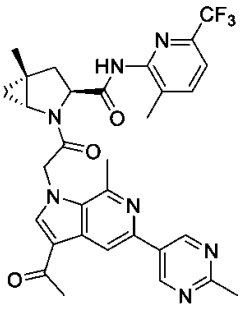
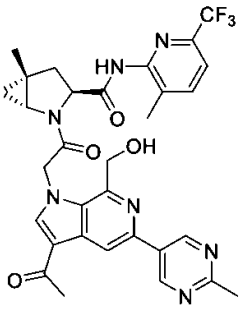
【表２－７３】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		カルボキサミド			
255		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-6-フルオロ-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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			
256		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-6-フルオロ-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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			
257		（1R,3S,5S）-2-（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）アセチル）-3-（（6-ブロモ-3-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-カルボン酸			

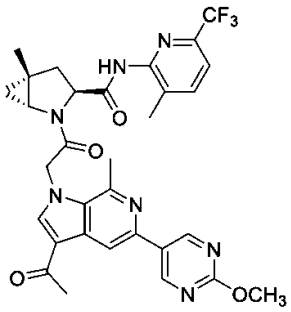
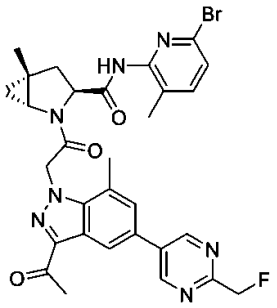
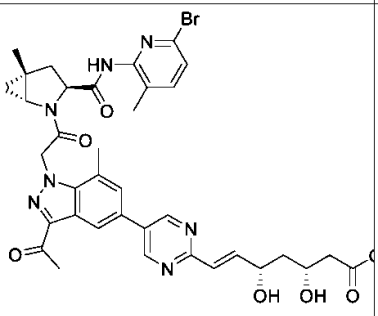
【表２－７４】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
259		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-シクロプロピルピリジン-2-イル）-5-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			
260		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-メチル-N-（4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-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			
261		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-メチル-N-（5-メチル-2-（トリフルオロメチル）ピリミジン-4-イル）-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド			

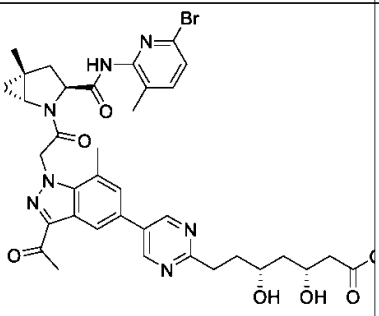
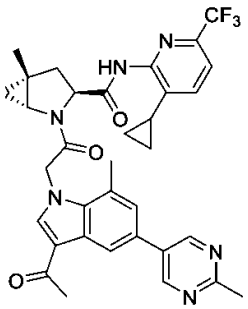
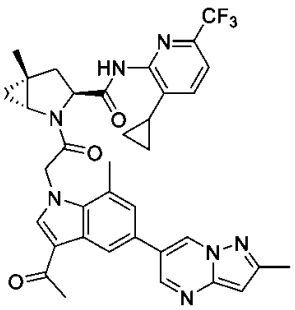
【表２－７５】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
262		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-メチル-N-（3-メチル-6-（トリフルオロメチル）ピラジン-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			
263		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル）アセチル）-5-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			
264		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-（ヒドロキシメチル）-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル）アセチル）-5-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			

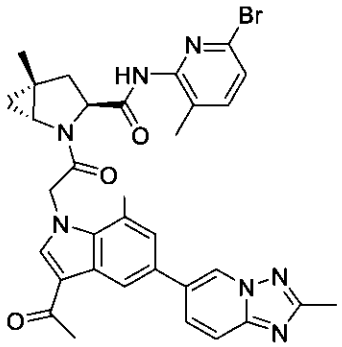
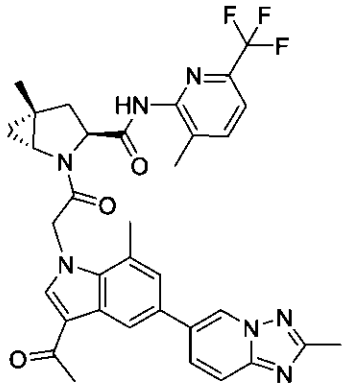
【表２－７６】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
265		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-メトキシピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル）アセチル）-5-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			
266		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-5-（2-（フルオロメチル）ピリミジン-5-イル）-7-メチル-1H-インダゾール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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			
267		(3R,5S,E)-7-(5-(3-アセチル-1-（2-((1R,3S,5R)-3-((6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル）ピリミジン-2-イル）-3,5-ジヒ			

【表２－７７】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		ドロキシヘプト-6-エン酸			
268		（3R,5R）-7-（5-（3-アセチル-1-（2-（（1R,3S,5R）-3-（（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）カルバモイル）-5-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）-7-メチル-1H-インダゾール-5-イル）ピリミジン-2-イル）-3,5-ジヒドロキシヘプタン酸			
269		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピリミジン-5-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（3-シクロプロピル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-5-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		3.2(B)	631
270		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（3-シクロプロピル-6-（トリフルオロメチル）ピリジン-2-イル）-5-メチル-		3.59(B)	670

【表２－７８】

化合物番号	構造	名称	IC_{50}（スター）	保持時間（分）（方法A、B、CまたはD）	MS（M+1）
		2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド			
271		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル）-5-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		1.82（A）	656
272		（1R,3S,5R）-2-（2-（3-アセチル-7-メチル-5-（2-メチル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル）-1H-インドール-1-イル）アセチル）-5-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		1.95（A）	644

【１０６１】

実施例３．ヒトＤ因子アッセイ

最終濃度８０ｎＭ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共に、５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ、１ＭＮａＣｌ、ｐＨ７．５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１００μＭ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、４０５ｎｍでの吸光度（A_{405}）を３０秒間隔で３０分間記録する。IC_{50}値を、被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。

【１０６２】

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によって以前に記載された。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、ＧＶＢ^{0}緩衝液（０．１％ゼラチン、５ｍＭ　Ｖｅｒｏｎａｌ、１４５ｍＭ　ＮａＣｌ、０．０２５％NaN_3、ｐＨ７．３、Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）＋１０ｍＭ　Ｍｇ－ＥＧＴＡで希釈し、被験化合物と共に、様々な濃度で、３７℃、１５分間インキュベートする。新たにＧＶＢ^{0}＋１０ｍＭ　Ｍｇ－ＥＧＴＡ中に懸濁したＲＥ（Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）を添加して、1×10^{8}細胞／ｍＬの最終濃度とし、反応物を３７℃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ＧＶＢ^{0}＋１０ｍＭ　Ｍｇ－ＥＧＴＡからなり；陰性対照の反応物（０％溶解）は、ＲＥのみを含むＧＶＢ^{0}＋１０ｍＭ　Ｍｇ－ＥＧＴＡからなる。試料を２０００ｇで３分間遠心分離し、上清を採取する。マイクロプレート分光光度計を使用して、４０５ｎｍでの吸光度（A_{405}）を記録する。IC_{50}値を、被験化合物濃度の関数としての溶血率からの非線形回帰によって計算する。

【１０６３】

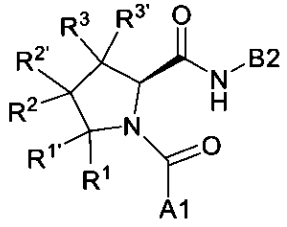
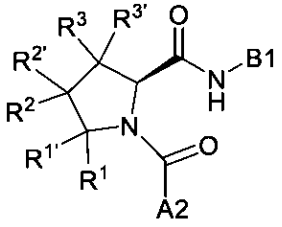
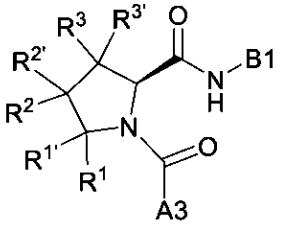
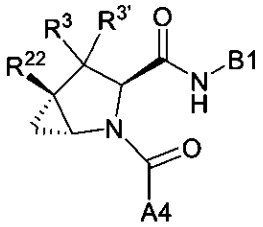
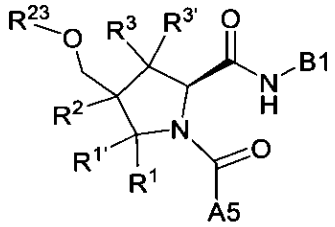
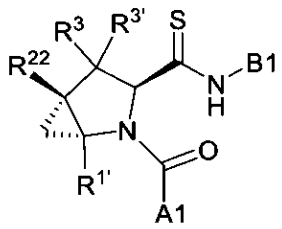
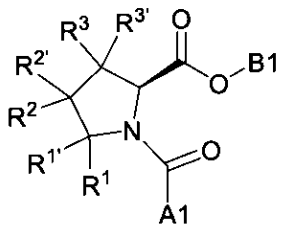
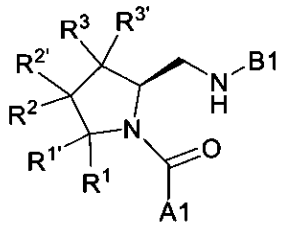
本明細書を、本発明の実施形態を参照して記載してきた。しかしながら、当業者であれば、以下の特許請求の範囲に記載するように、本発明の範囲から逸脱することなく、様々な修正及び変更を行うことができることを理解している。したがって、本明細書は、限定的な意味ではなく例示的な意味でみなされるべきであり、そのようなすべての修正は、本発明の範囲内に含まれることが意図されている。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

（項目１）

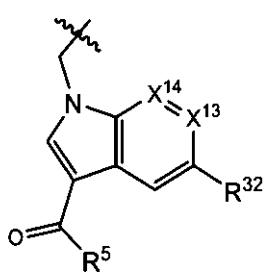
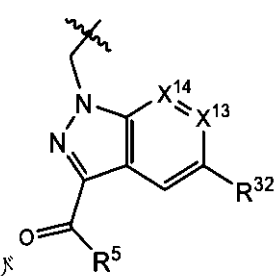
式：

【化５８８】


（Ｉ）、

（ＩＩ）、

（ＩＩＩ）、

（ＩＶ）、

（Ｖ）、

（ＶＩ）、

（ＶＩＩ）、もしくは

（ＶＩＩＩ）

の化合物、
またはその薬学的に許容される塩であって；
式中：
ｘが、０、１、または２であり；
ｎが、１、２、３、または４であり；
ｑが、０、１、２、または３であり；
Ｒ^{1}、Ｒ$^{1'}$、Ｒ^{2}、Ｒ$^{2'}$、Ｒ^{3}、及びＲ$^{3'}$が、それぞれ独立して、水素、－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキルＮＲ^{9}Ｒ^{12}、－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキルＯＲ^{12}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{11}、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；
またはＲ^{1}とＲ^{2}が、一緒になって３～６員の炭素環を形成し；
またはＲ^{2}とＲ^{3}が、一緒になって３～６員の炭素環を形成し；
Ａ１が：

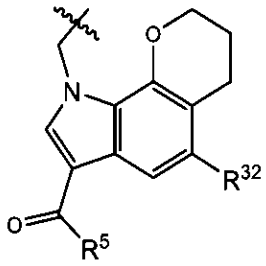
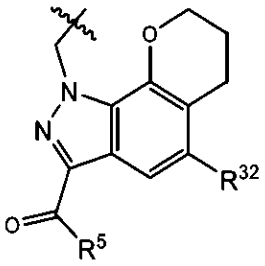
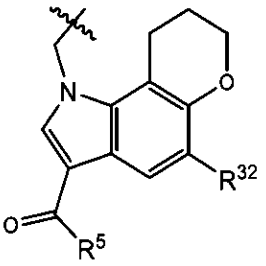
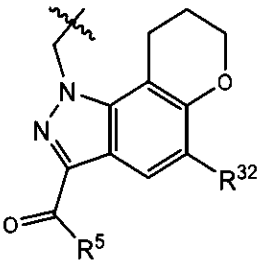
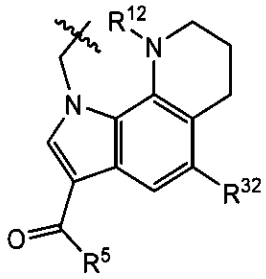
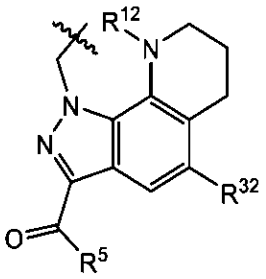
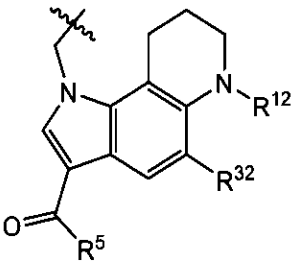
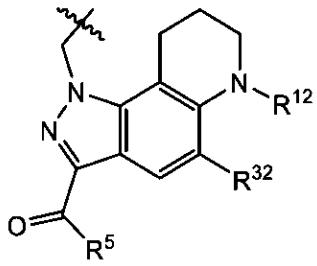
【化５８９】


及び


から選択され；

Ａ２が：

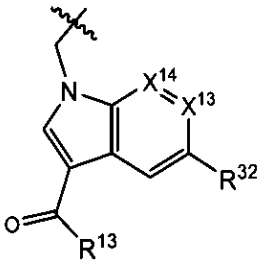
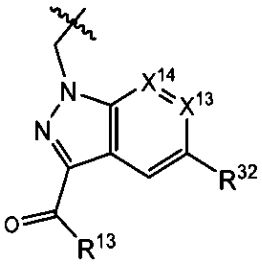
【化５９０】


、

、

、

、

、

、

、及び


から選択され；

Ａ３が：

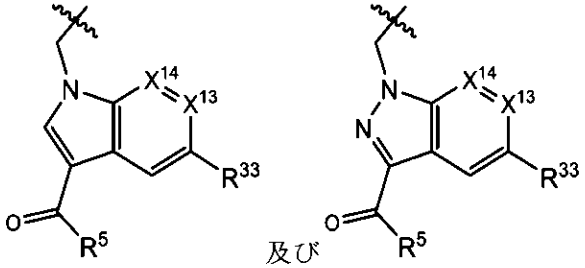
【化５９１】


及び


から選択され；

Ａ４が：

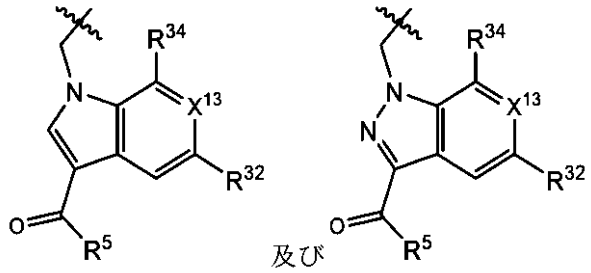
【化５９２】



から選択され；

Ａ５が：

【化５９３】

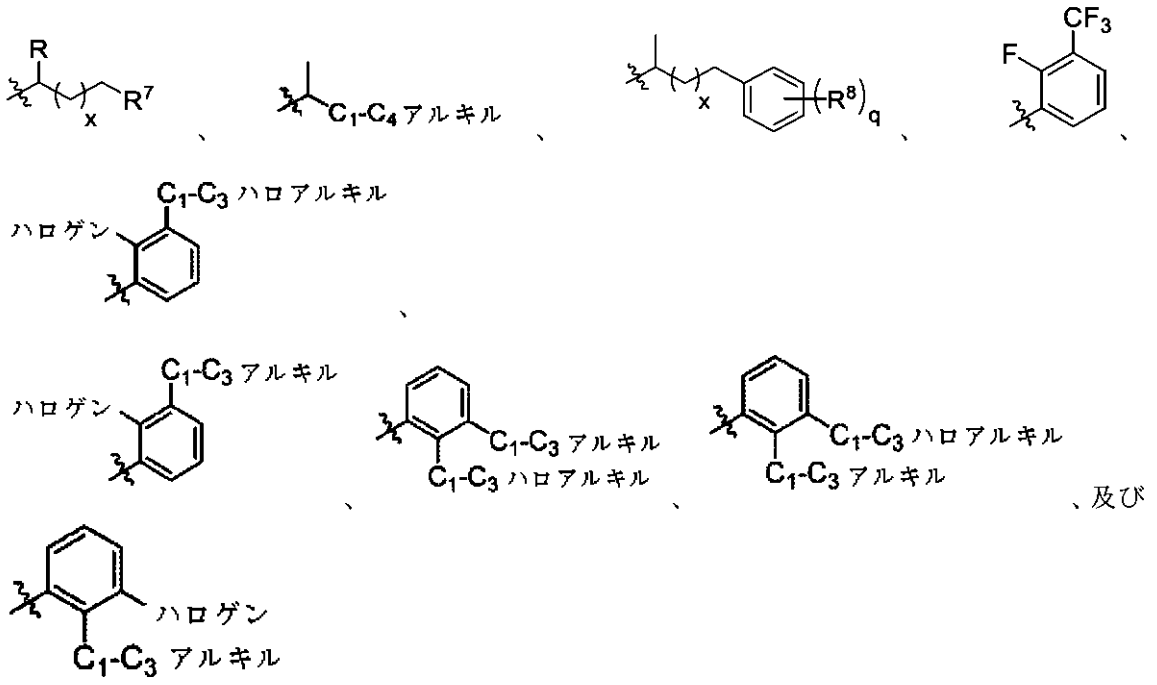


から選択され；

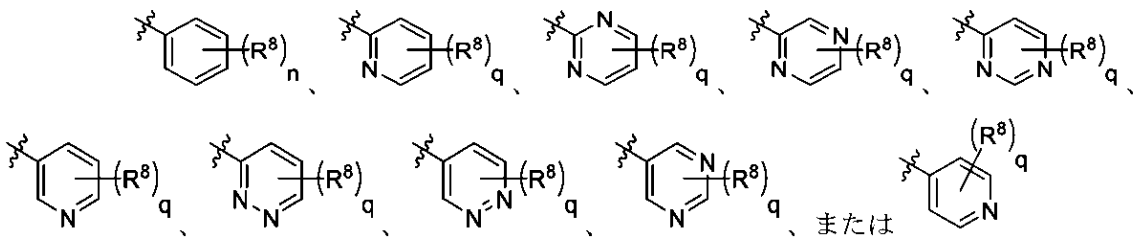
Ｂ１がＣ$_0$－Ｃ$_4$アルキル－ヘテロアリールであり、その場合、各Ｂ１を、場合により、独立して、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキル、－ＣＯＯＨ、シアノ、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルカノイル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、－Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキルＮＲ^{9}Ｒ^{12}、－Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキルＯＲ^{12}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{11}、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシから選択される１つ、２つ、３つ、または４つの基で置換することができ；

Ｂ２が：

【化５９４】

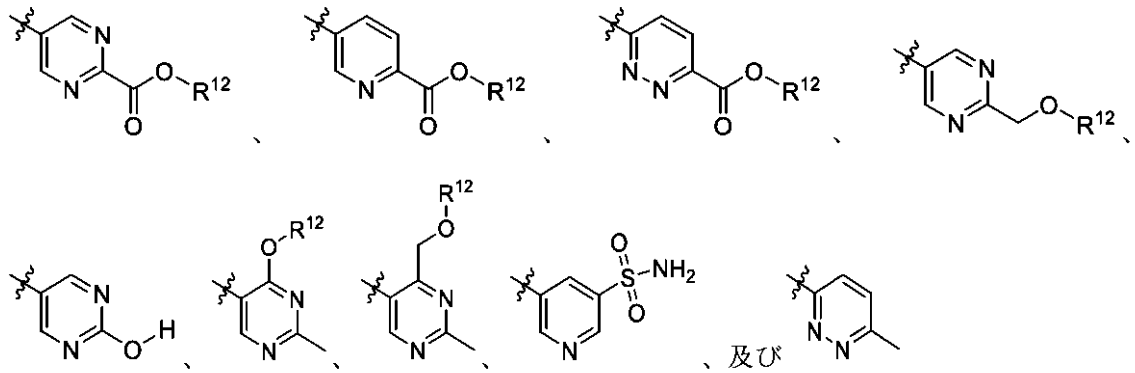


から選択され；
Ｒが、水素またはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルであり；
Ｒ^{5}が、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、－ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－ＮＲ^{9}ＯＲ^{10}、及び－Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル－ＯＲ^{9}から選択され；
各Ｒ^{8}が、独立して、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$ハロアルキル、－ＣＯＯＨ、シアノ、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルカノイル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、－Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキルＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキルＯＲ^9、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシから選択され；
Ｒ^{7}が、
【化５９５】



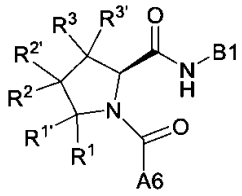
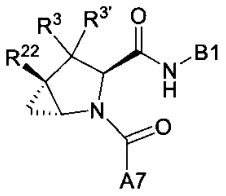
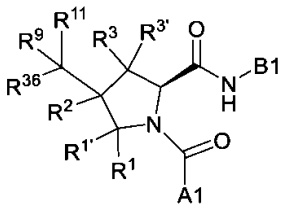
であり；
各Ｒ^{9}及びＲ^{10}が、独立して、水素及びＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルから選択され；
各Ｒ^{11}が、独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、－ＯＲ^9、及び－ＮＲ^{9}Ｒ^{10}から選択され；
各Ｒ^{12}が、独立して、水素または－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{11}であり；
Ｒ^{13}が－ＮＲ^{9}ＯＲ^{10}であり；
Ｘ^{13}及びＸ^{14}が、独立して、Ｎ及びＣＲ^{31}から選択され；
Ｒ^{22}が、－Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキルＮＲ^{9}Ｒ^{12}、－Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキルＯＲ^{12}、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－ＳＯ$_2$Ｒ^{11}、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；
Ｒ^{23}が、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、－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－複素環から選択され；
各Ｒ^{31}が、独立して、水素、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ヒドロキシル、－Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキルＮＲ^{9}Ｒ^{12}、－Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキルＯＲ^{12}、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－ＳＯ$_2$Ｒ^{11}、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシから選択され；
Ｒ^{32}が、アリール、ヘテロアリール、及び複素環から選択され、その場合、前記アリール、ヘテロアリール、または複素環を、場合により、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、－ＣＯ$_2$Ｒ^{11}、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^{9}Ｒ^{12}、－Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキルＯＲ^{12}、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、－ＳＯ$_2$Ｒ^{11}、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つの基で置換することができ；
Ｒ^{33}が、

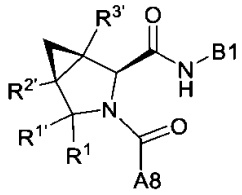
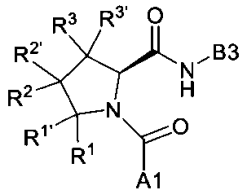
【化５９６】

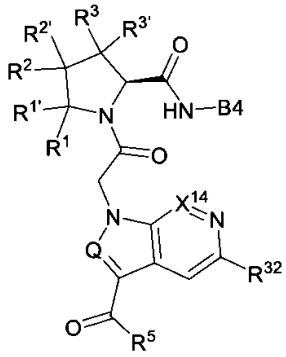


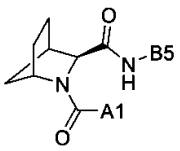
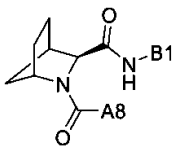
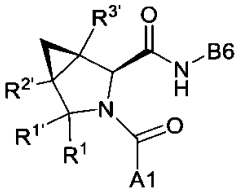
から選択され；ならびに、
Ｒ３４が、ハロゲン、ヒドロキシル、Ｃ１－Ｃ６アルキル、－Ｃ０－Ｃ４アルキルＮＲ９Ｒ１２、－Ｃ０－Ｃ４アルキルＯＲ１２、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、－ＳＯ２Ｒ１１、及びＣ１－Ｃ６ハロアルコキシから選択される、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
（項目２）
式：

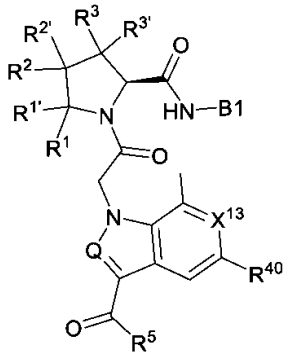
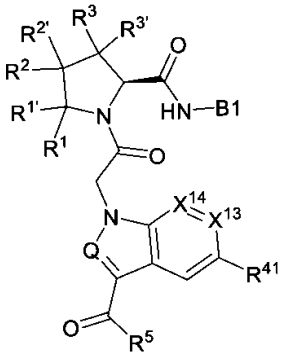
【化５９７】


(ＩＸ)、

(Ｘ)、

(ＸＩ)、

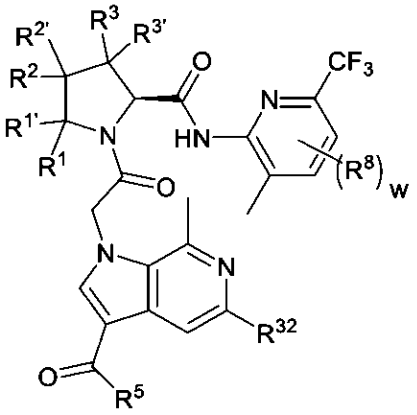

(ＸＩＩ)、

(ＸＩＩＩ)、


(ＸＩＶ)、

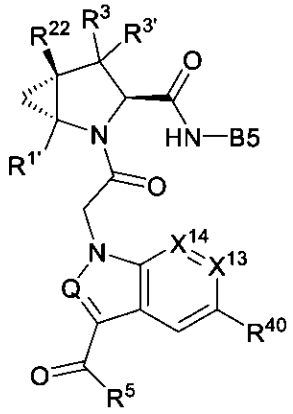

(ＸＶ)、

(ＸＶＩ)、

(ＸＶＩＩ)、


(ＸＶＩＩＩ)、

(ＸＩＸ)、

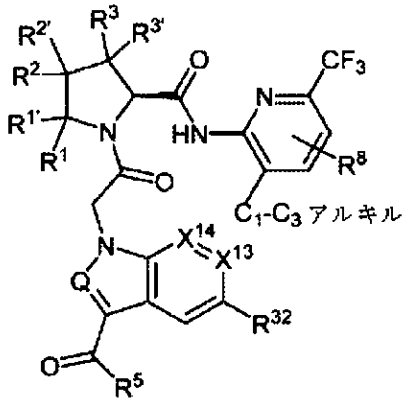
【化５９８】



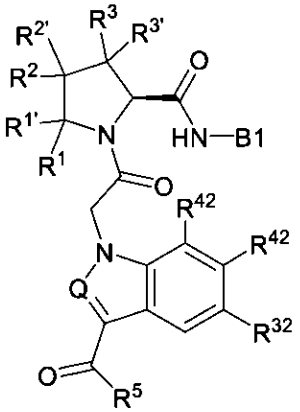
（ＸＸ）、



（ＸＸＩ）、



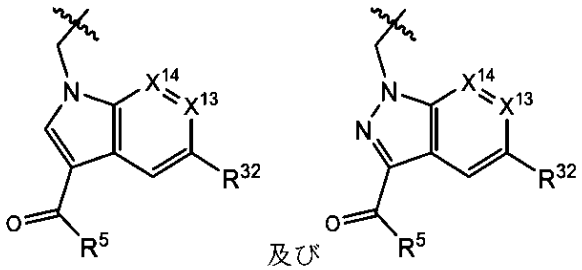
（ＸＸＩＩ）、もしくは



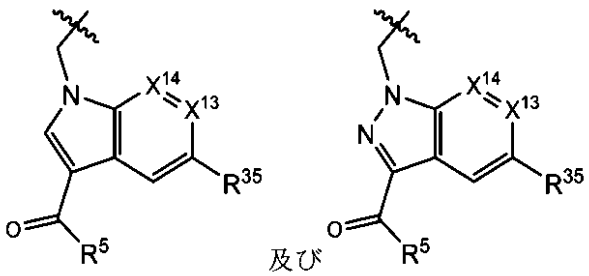
（ＸＸＩＩＩ）

の化合物、
またはその薬学的に許容される塩であって；
ｎが、１、２、３、または４であり；
ｑが、０、１、２、または３であり；
Ｒ^{1}、Ｒ$^{1'}$、Ｒ^{2}、Ｒ$^{2'}$、Ｒ^{3}、及びＲ$^{3'}$が、それぞれ独立して、水素、－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキルＮＲ^{9}Ｒ^{12}、－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキルＯＲ^{12}、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{11}、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；
またはＲ^{1}とＲ^{2}が、一緒になって３～６員の炭素環を形成し；
またはＲ^{2}とＲ^{3}が、一緒になって３～６員の炭素環を形成し；
Ｂ１が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、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－複素環から選択され、その場合、各Ｂ１を、場合により、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^{9}Ｒ^{12}、－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキルＯＲ^{12}、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{11}、及びＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルコキシから選択される１つ、２つ、３つまたは４つの基で置換することができ；
Ｒ^{5}が、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、－ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－ＮＲ^{9}ＯＲ^{10}、及び－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル－ＯＲ^{9}から選択され；
Ｒ^{8}が、独立して、テトラゾール、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$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキルＮＲ^{9}Ｒ^{10}、－Ｃ$_{0}$－Ｃ$_{4}$アルキルＯＲ^{9}、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。
特定の実施形態では、Ｒ^{11}は、水素またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルである。
各Ｒ^{9}及びＲ^{10}が、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}が、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}が、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；
X^{13}及びX^{14}が、独立して、N及びCR^{31}から選択され；
R^{22}が、－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^{11}、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；
R^{23}が、水素、C_1－C_6アルキル、－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－複素環から選択され；
各R^{31}が、独立して、水素、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、ヒドロキシル、－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^{11}、及びC_1－C_6ハロアルコキシから選択され；
R^{32}が、アリール、ヘテロアリール、及び複素環から選択され、その場合、前記アリール、ヘテロアリール、または複素環を、場合により、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、－CO_2R^{11}、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^{11}、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つの基で置換することができ；
Qが、ＣＨまたはＮであり；
Ｑ１が、CH_2、Ｏ、ＮＨ、またはＮR^9であり；
ｗが、０、１、または２であり；
Ａ１が：
【化５９９】

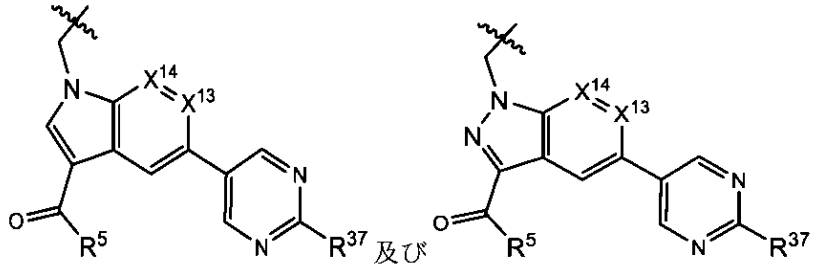


から選択され；
Ａ６が：
【化６００】



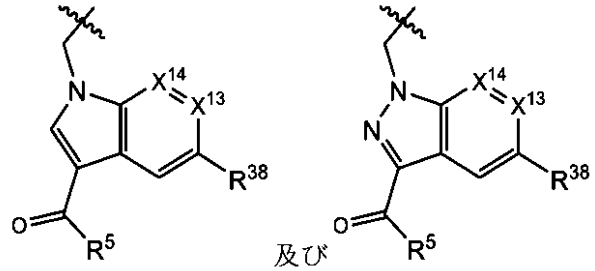
から選択され；
Ａ７が：

【化６０１】



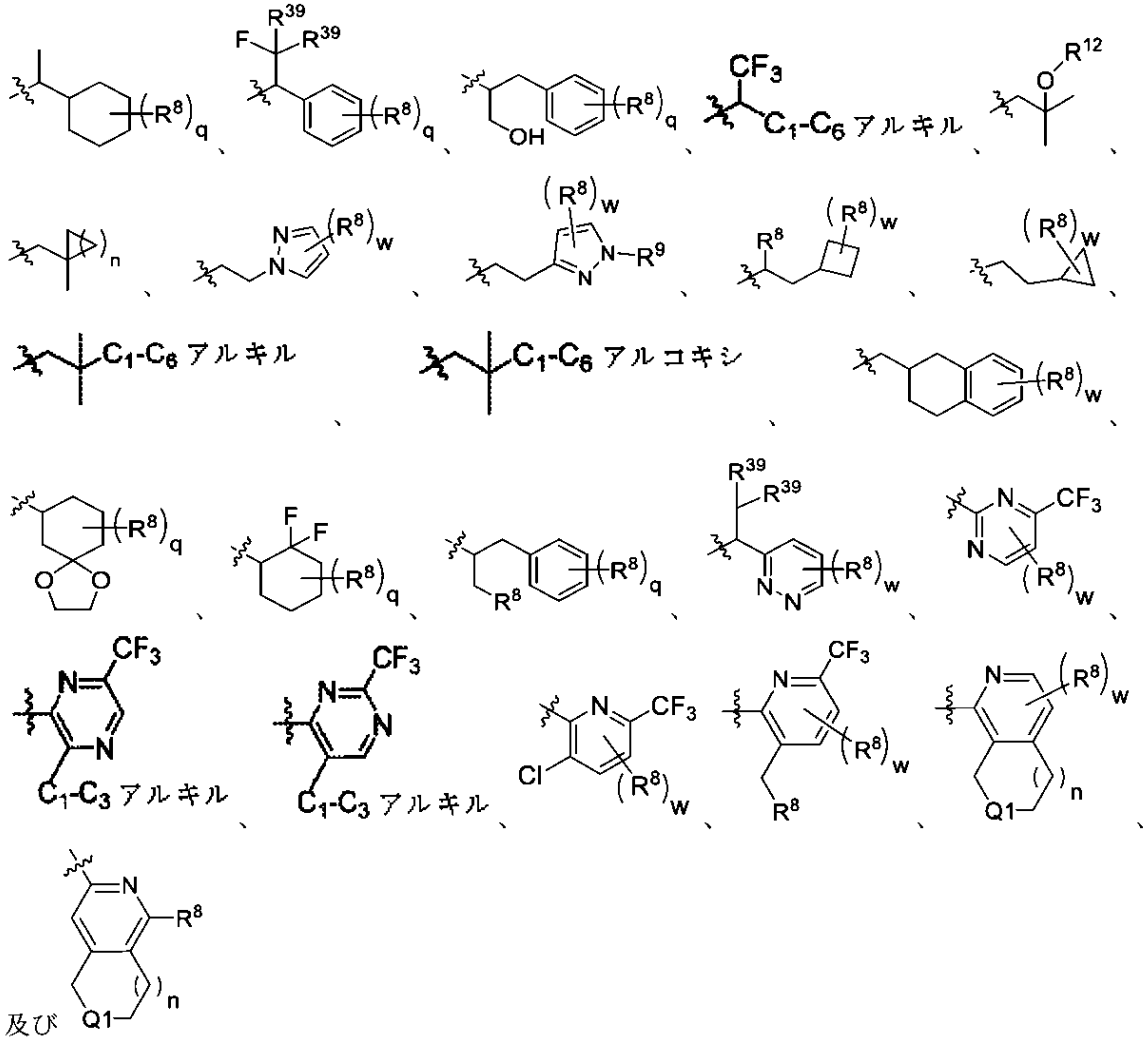
から選択され；
Ａ８が：

【化６０２】



から選択され；
Ｂ３が：

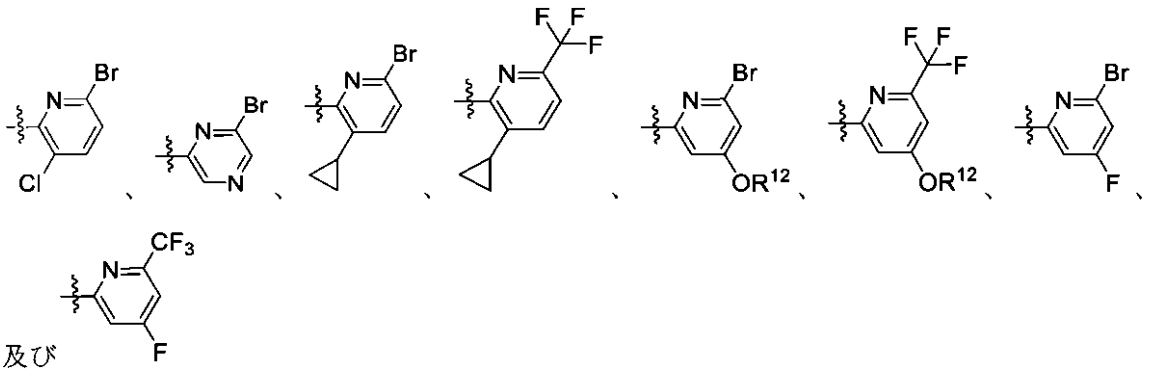
【化６０３】



から選択され；

Ｂ４が：

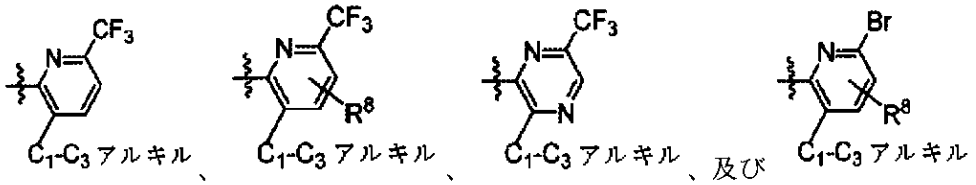
【化６０４】



から選択され；

Ｂ５が：

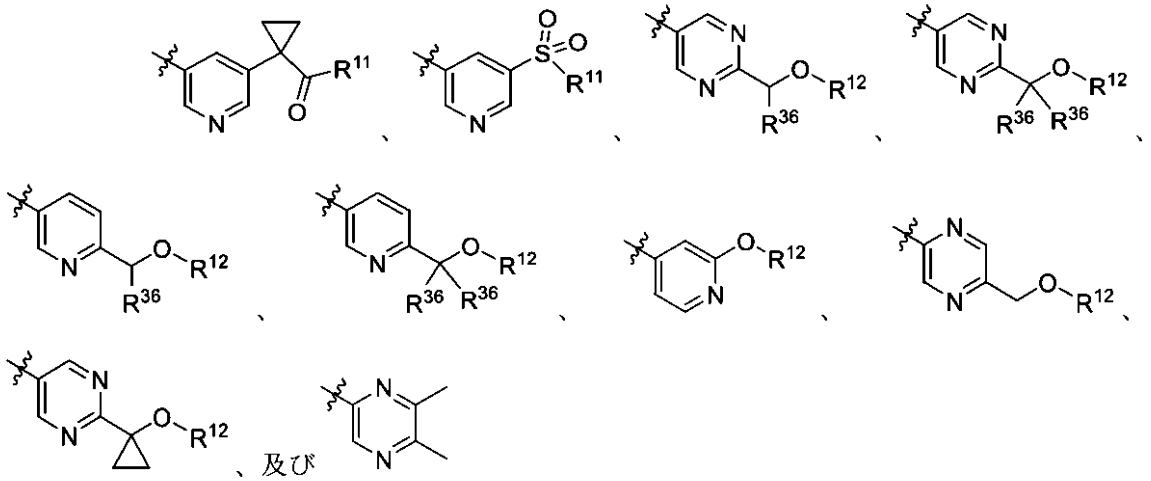
【化６０５】



から選択され；

R^{35}が、

【化６０６】



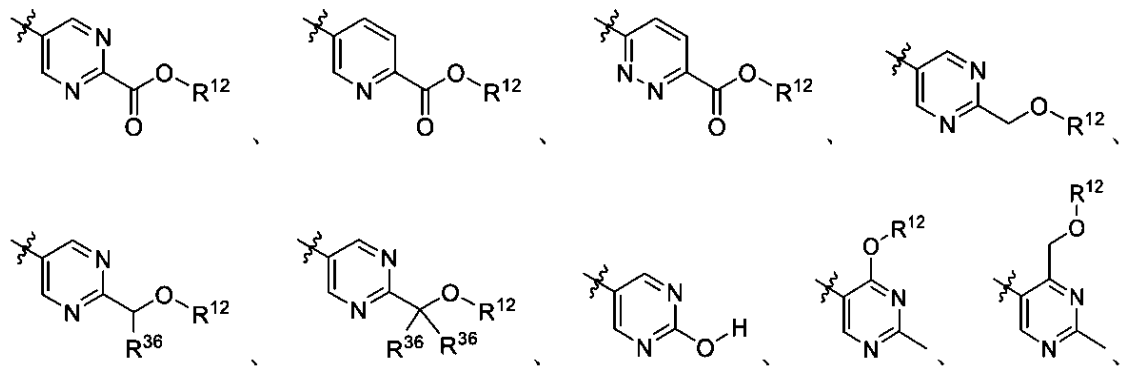
から選択され；

各R^{36}が、独立して、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、及びC_1－C_6ハロアルキルから選択され；

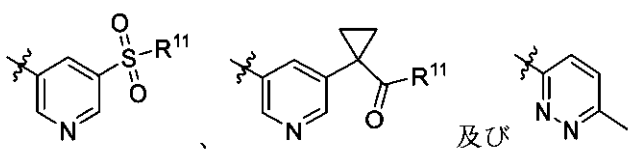
R^{37}が、Ｃ（Ｏ）R^{11}、Ｆ、及びＣＮから選択され；

R^{38}が、

【化６０７】



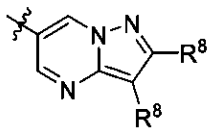
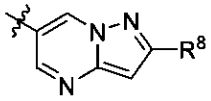
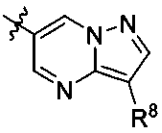
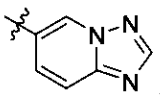
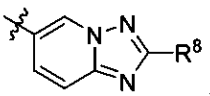
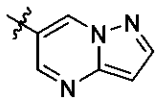
【化６０８】



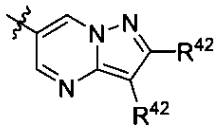
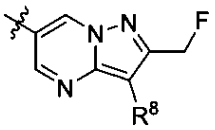
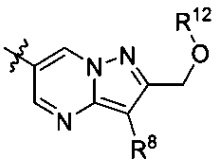
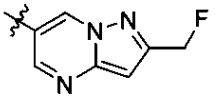
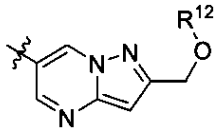
から選択され；

各R^{39}が、独立して、水素、C_1－C_6アルキル、ハロゲン、及びC_1－C_6ハロアル

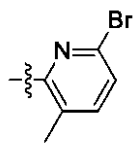
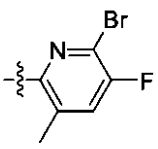
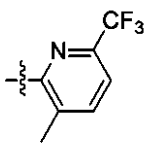
キルから選択され；
Ｒ^{40}が、
【化６０９】


、

、

、

、

、及び


から選択され；
Ｒ^{41}が、
【化６１０】

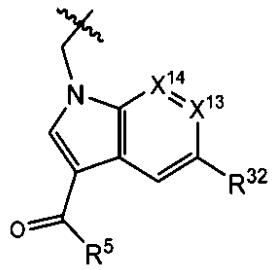

、

、

、

、及び


から選択され；ならびに
各Ｒ^{42}が、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、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^{9}Ｒ^{10}、－Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキルＯＲ^{9}、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、前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。
（項目３）
式中、Ｂ１が、場合により、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^{9}Ｒ^{12}、－Ｃ$_0$－Ｃ$_4$アルキルＯＲ^{12}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{11}、及びＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルコキシから選択される１つ、２つ、３つ、または４つの基で置換された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）
式中、Ｂ１が、
【化６１１】


、

、または


である、項目３に記載の化合物。
（項目５）
式中、Ａ１が、

【化６１２】

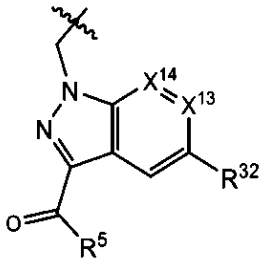


である、項目１～４のいずれか一項に記載の化合物。

（項目６）

式中、Ａ１が、

【化６１３】



である、項目１～４のいずれか一項に記載の化合物。

（項目７）

式中、R^{32}が、場合により、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、－CO_2R^{11}、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^{11}、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つの基で置換されるヘテロアリールである、項目１～６のいずれか一項に記載の化合物。

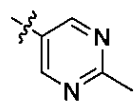
（項目８）

式中、R^{32}が、ハロゲン、C_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、－CO_2R^{11}、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^{11}、及びC_1－C_6ハロアルコキシから選択される１つの基で置換されるヘテロアリールである、項目１～６のいずれか一項に記載の化合物。

（項目９）

式中、R^{32}が

【化６１４】

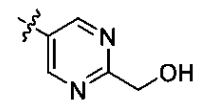


である、項目１～６のいずれか一項に記載の化合物。

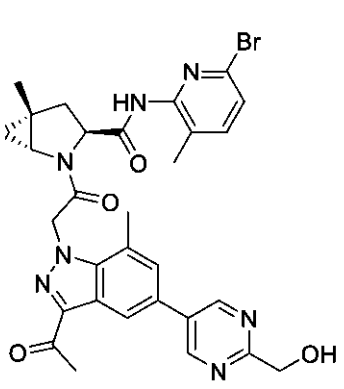
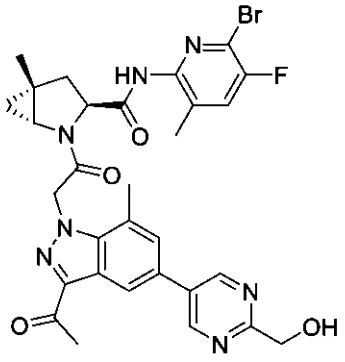
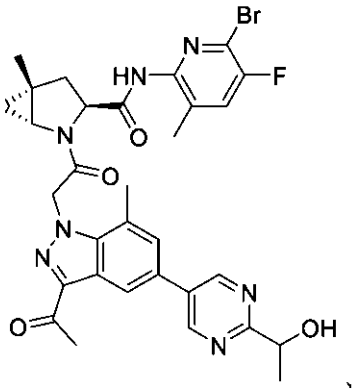
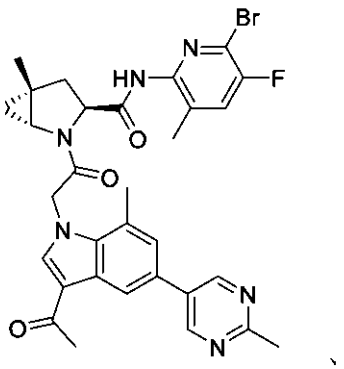
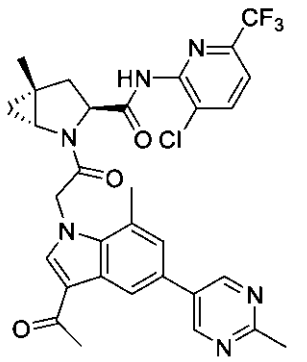
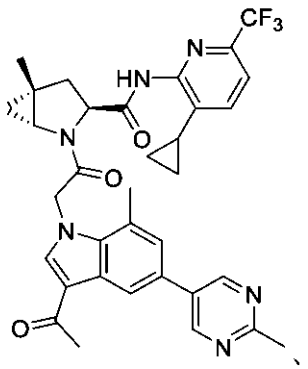
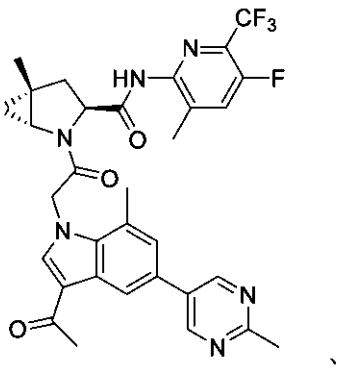
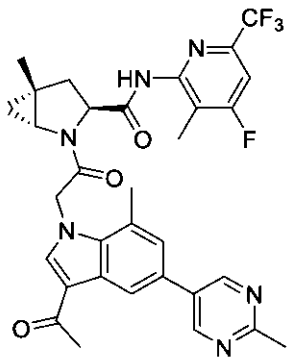
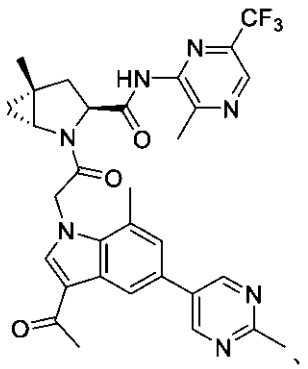
（項目１０）

式中、R^{32}及びR^{33}が

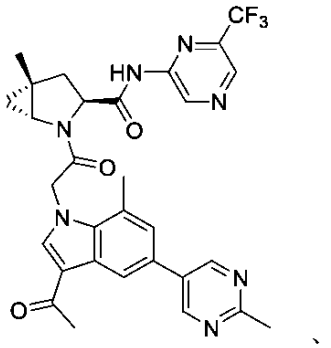
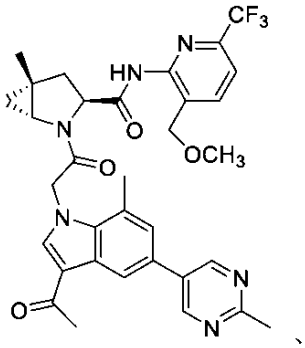
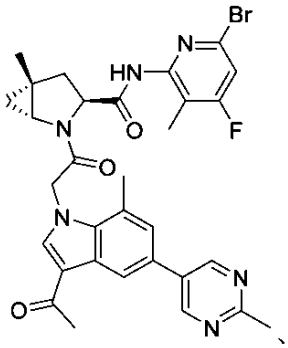
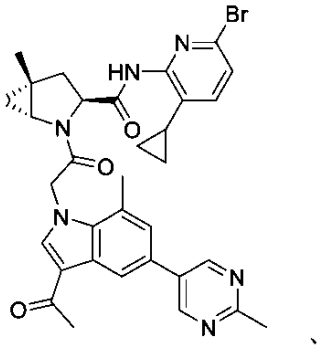
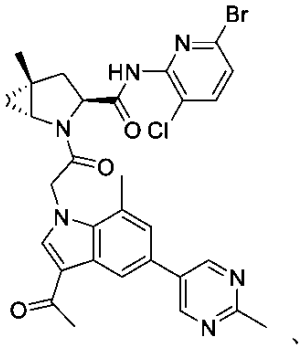
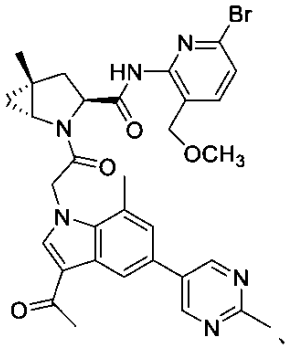
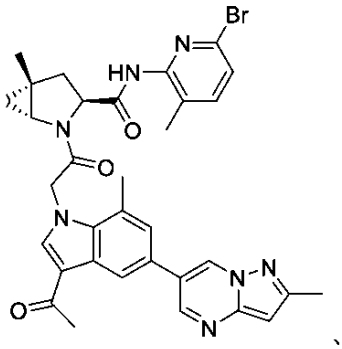
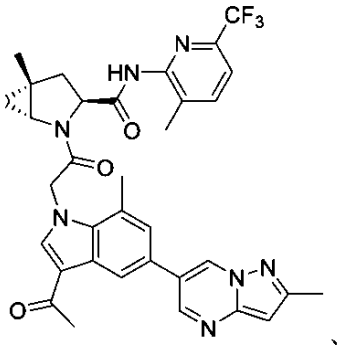
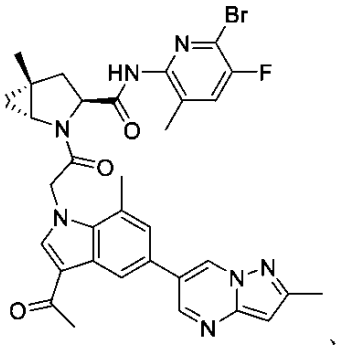
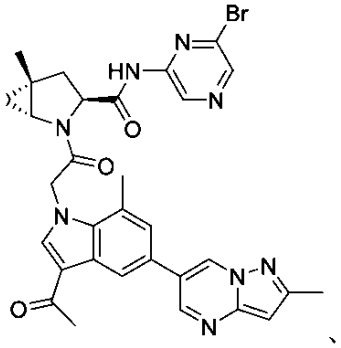
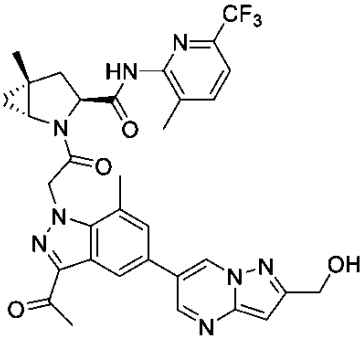
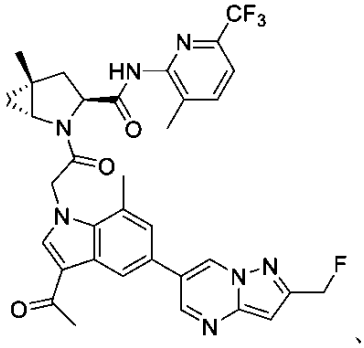
【化６１５】



である、項目１～６のいずれか一項に記載の化合物。
（項目１１）
式中、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１～１０のいずれか一項に記載の化合物。
（項目１２）
式中、X^{13}がＣＨであり、X^{14}が、ＣＨ、Ｃ（C_2－C_6アルケニル）及びＣ（C_2－C_6アルキニル）から選択される、項目１～１１のいずれか一項に記載の化合物。
（項目１３）
式中、X^{13}がＮであり、X^{14}が、ＣＨ、Ｃ（C_2－C_6アルケニル）及びＣ（C_2－C_6アルキニル）から選択される、項目１～１１のいずれか一項に記載の化合物。
（項目１４）
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１５）
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１６）
【化６１６】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化６１７】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

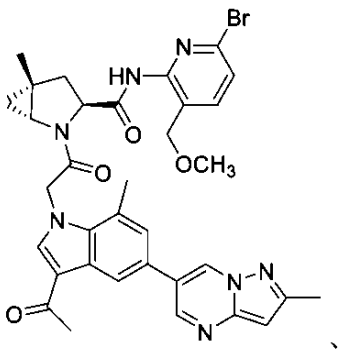
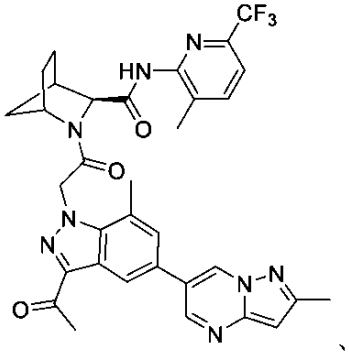
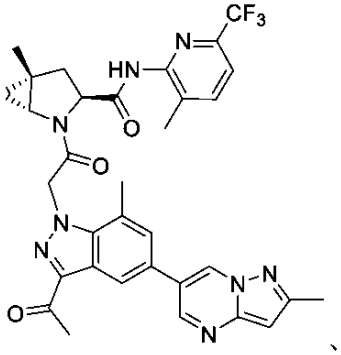
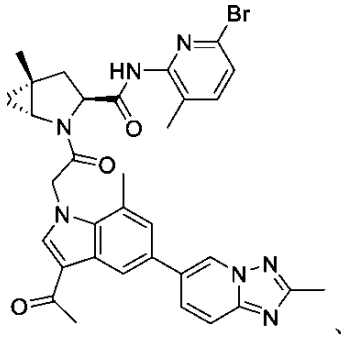
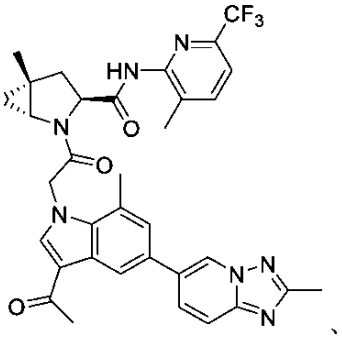
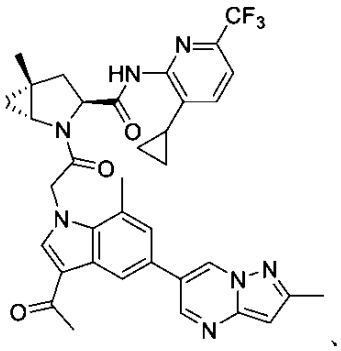
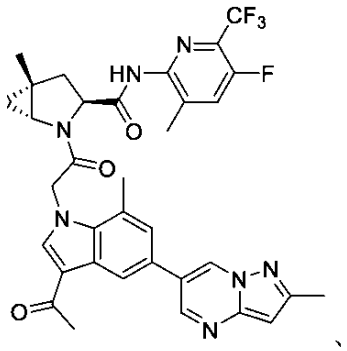
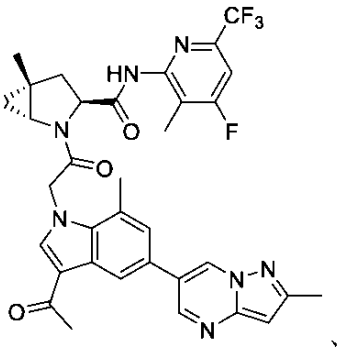
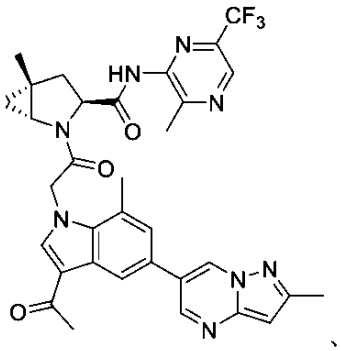
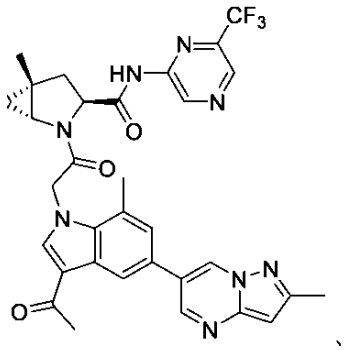
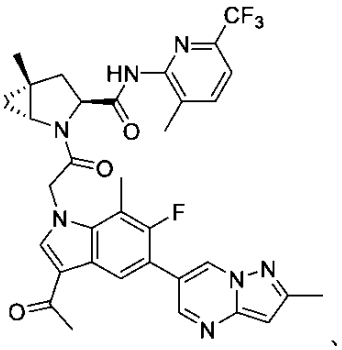
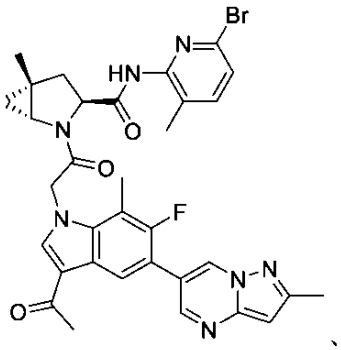
、

、

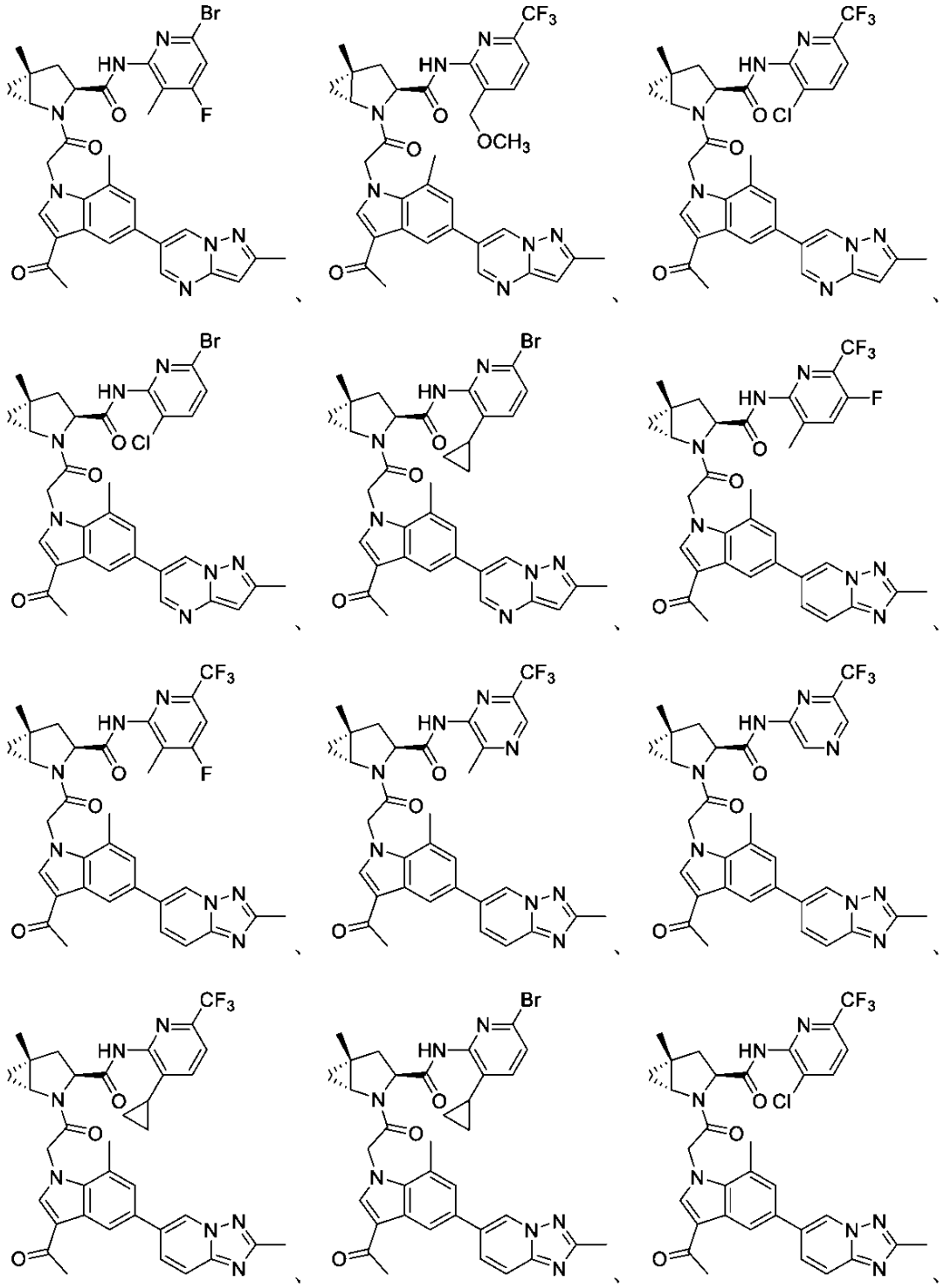
、

、

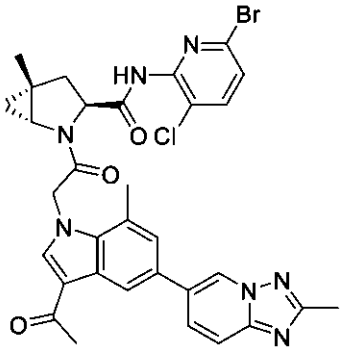
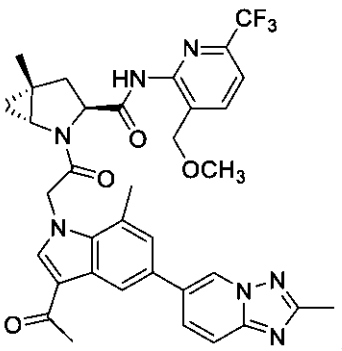
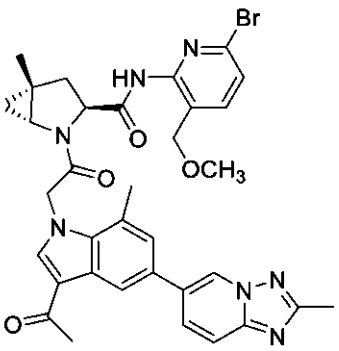
【化６１８】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化６１９】



【化６２０】


、

、及び


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１７）
項目１～１６のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物。
（項目１８）
項目１～１７のいずれか一項に記載の治療有効量の化合物もしくはその医薬組成物またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする対象に投与することを含む、補体Ｄ因子媒介性障害の治療方法。
（項目１９）
前記対象がヒトである、項目１８に記載の方法。
（項目２０）
前記障害がＣ３腎症である、項目１９に記載の方法。
（項目２１）
前記障害が眼科障害である、項目１９に記載の方法。
（項目２２）
前記障害が加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）である、項目１９に記載の方法。
（項目２３）
前記障害が発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）である、項目１９に記載の方法。
（項目２４）
前記障害がＣ３腎炎である、項目１９に記載の方法。
（項目２５）
前記障害がデンスデポジット病である、項目１９に記載の方法。
（項目２６）
項目１～１７のいずれか一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薬剤の製造方法。
（項目２７）
前記対象がヒトである、項目２６に記載の方法。
（項目２８）
前記障害がＣ３腎症である、項目２７に記載の方法。
（項目２９）
前記障害が眼科障害である、項目２７に記載の方法。
（項目３０）
前記障害が加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）である、項目２７に記載の方法。
（項目３１）
前記障害が発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）である、項目２７に記載の方法。
（項目３２）

前記障害がＣ３腎炎である、項目２７に記載の方法。
（項目３３）
前記障害がデンスデポジット病である、項目２７に記載の方法。
（項目３４）
補体Ｄ因子媒介性障害を治療するための薬剤を調製するための、項目１～１７のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬組成物の使用。
（項目３５）
前記対象がヒトである、項目３４に記載の使用。
（項目３６）
前記障害がＣ３腎症である、項目３５に記載の使用。
（項目３７）
前記障害が眼科障害である、項目３５に記載の使用。
（項目３８）
前記障害が加齢性黄斑変性症（ＡＭＤ）である、項目３５に記載の使用。
（項目３９）
前記障害が発作性夜間ヘモグロビン尿症（ＰＮＨ）である、項目３５に記載の使用。
（項目４０）
前記障害がＣ３腎炎である、項目３５に記載の使用。
（項目４１）
前記障害がデンスデポジット病である、項目３５に記載の使用。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C07D 405/14 (2006.01)	C07D 405/14
C07D 409/14 (2006.01)	C07D 409/14
C07D 487/04 (2006.01)	C07D 471/04 104Z
A61K 31/506(2006.01)	C07D 487/04 142
A61K 31/4439(2006.01)	C07D 471/04 101
A61K 31/519(2006.01)	A61K 31/506
A61K 31/501(2006.01)	A61K 31/4439
A61K 31/497(2006.01)	A61K 31/519
A61P 37/02 (2006.01)	A61K 31/501
A61P 29/00 (2006.01)	A61K 31/497
A61P 13/12 (2006.01)	A61P 37/02
A61P 27/02 (2006.01)	A61P 29/00
A61P 7/00 (2006.01)	A61P 13/12
	A61P 27/02
	A61P 7/00

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

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 コネチカット ０６５１１， ニュー ヘイブン， ジョージ ストリート ３００， 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 コネチカット ０６５１１， ニュー ヘイブン， ジョージ ストリート ３００， 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 コネチカット ０６５１１， ニュー ヘイブン， ジョージ ストリート ３００， 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 コネチカット ０６５１１， ニュー ヘイブン， ジョージ ストリート ３００， 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 土橋 敬介

(56)参考文献
国際公開第２０１７／０３５３５３（WO，A１）
特表２０１７－５１１８１５（ＪＰ，A）
国際公開第２０１７／０３５４０９（WO，A１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）