

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7635138号
(P7635138)

(45)発行日 令和7年2月25日(2025.2.25)

(24)登録日 令和7年2月14日(2025.2.14)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)		C 0 7 D 409/12	
A 6 1 K 31/381(2006.01)		A 6 1 K 31/381	
A 6 1 K 31/397(2006.01)		A 6 1 K 31/397	
A 6 1 K 31/401(2006.01)		A 6 1 K 31/401	
A 6 1 K 31/4025(2006.01)		A 6 1 K 31/4025	
請求項の数 17 (全495頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号 特願2021-556758(P2021-556758)		(73)特許権者 521096371	
(86)(22)出願日 令和2年3月20日(2020.3.20)		アキリオン ファーマシューティカルズ、	
(65)公表番号 特表2022-519924(P2022-519924		インコーポレーテッド	
A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2	
(43)公表日 令和4年3月25日(2022.3.25)		2 1 0, ボストン, シーポート ブー	
(86)国際出願番号 PCT/US2020/024017		ルバード 1 2 1	
(87)国際公開番号 WO2020/198062		(74)代理人 100078282	
(87)国際公開日 令和2年10月1日(2020.10.1)		弁理士 山本 秀策	
審査請求日 令和5年3月17日(2023.3.17)		(74)代理人 100113413	
(31)優先権主張番号 62/822,553		弁理士 森下 夏樹	
(32)優先日 平成31年3月22日(2019.3.22)		(74)代理人 100181674	
(33)優先権主張国・地域又は機関		弁理士 飯田 貴敏	
米国(US)		(74)代理人 100181641	
(31)優先権主張番号 62/951,669		弁理士 石川 大輔	
(32)優先日 令和1年12月20日(2019.12.20)		(74)代理人 230113332	
最終頁に続く		最終頁に続く	

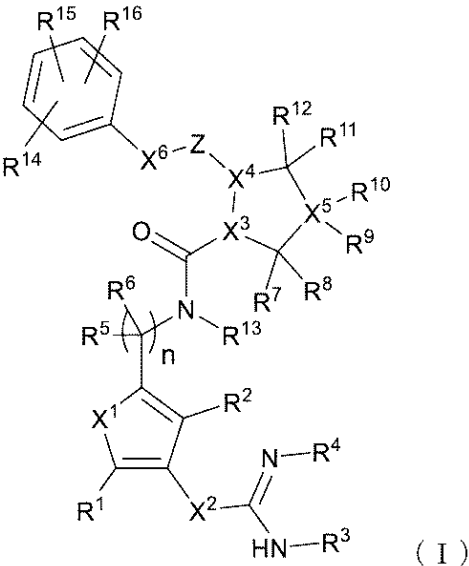
(54)【発明の名称】 補体媒介性障害の治療のための医薬化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(Ⅰ)：

【化400】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩

(式中、

n は、1 であり、

Z は、 $C(O)$ であり、

X^1 は、 S であり、

X^2 は、結合であり、

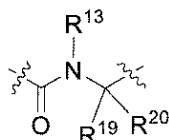
X^3 は、 $C(R^{17})$ であり、

X^4 は、 N であり、

X^5 は、 C または Si であり、

X^6 は、

【化 4 0 6】



であり、

R^1 及び R^2 は、両方とも水素であり、

R^3 及び R^4 は、水素、 CN 、及び $-OR^{30}$ から独立して選択され、 R^{30} が水素であり、

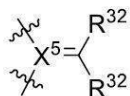
R^5 及び R^6 は、両方とも水素であり、

$R^7 \sim R^{12}$ および X^5 は、以下の (1) ~ (5) :

(1) R^9 及び R^{10} は、それらが結合している原子と一緒に、3 ~ 6 員の炭素環式スピロ環、または N 、 O 、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 6 員の複素環式スピロ環を形成し得、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、及び R^{12} のそれぞれが水素であり、 X^5 が C である；

(2) R^9 及び R^{10} は、それらが結合している原子と一緒に、

【化 4 1 0】



またはカルボニルを形成し得、両方の R^{32} は水素であり、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、及び R^{12} のそれぞれが水素であり、そして X^5 が C である；

(3) R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、3 ~ 8 員の炭素環、または N 、 O 、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 8 員の複素環を形成し、 R^{10} 及び R^{12} のうちの一方が水素であり、そして他方が $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、及び R^{12} のそれぞれが水素であり、そして X^5 は C である；

(4) R^7 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、1 または 2 つの炭素架橋を形成し、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{12} のそれぞれが水素であり、そして X^5 が C である；

(5) X^5 が Si であり、 R^9 及び R^{10} が両方とも $C_1 - C_6$ アルキルであり、そして R^7 、 R^8 、 R^{11} 、及び R^{12} のそれぞれが水素である、

のいずれかであり、

各 R^{13} は、水素であり、

R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} は、水素；ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_3$ アルキルフェニル；及び $-OR^{30}$ から独立して選択され、 R^{30} がアリールであり、水素及びハロゲン以外の R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} 基のそれぞれは、 SF_5 、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロゲン、及び $C_1 - C_6$ ハロアルキルから独立して選択

10

20

30

40

50

される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意で置換され、

R^{17} は、水素であり、そして

R^{19} 及び R^{20} は、両方とも水素である)。

【請求項 2】

R^3 及び R^4 が両方とも水素である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^3 が水素であり、 R^4 がヒドロキシルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^9 および R^{11} が、結合して、4～8 員の炭素環を形成し、 R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{12} は、水素であり、そして X^5 は、C である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

【請求項 5】

R^9 及び R^{11} が、結合して、シクロプロピル環を形成し、そして R^{10} がメチルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^9 及び R^{10} が、結合して、3～6 員の炭素環式スピロ環または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環を形成し、 R^7 、 R^8 、 R^{11} 、及び R^{12} のそれぞれが水素であり、そして X^5 が C である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

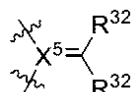
R^7 及び R^{11} が、結合して、1 つまたは 2 つの炭素架橋を形成し、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び R^{12} のそれぞれが水素であり、そして X^5 が C である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

【請求項 8】

R^9 及び R^{10} は、それらが結合している原子と一緒にあって、

【化 497】



30

を形成し、両方の R^{32} が水素であり、そして X^5 が C である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^9 及び R^{10} は、それらが結合している原子と一緒にあって、カルボニルを形成し、そして X^5 が C である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

X^5 が Si であり、 R^9 及び R^{10} は、両方とも $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、そして R^7 、 R^8 、 R^{11} 、及び R^{12} のそれぞれが水素である、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

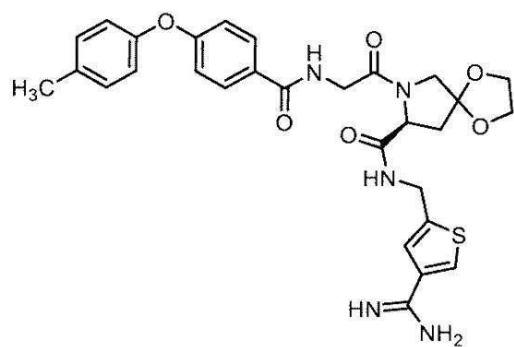
【請求項 11】

R^9 及び R^{10} は、両方ともメチルである、請求項 10 に記載の化合物。

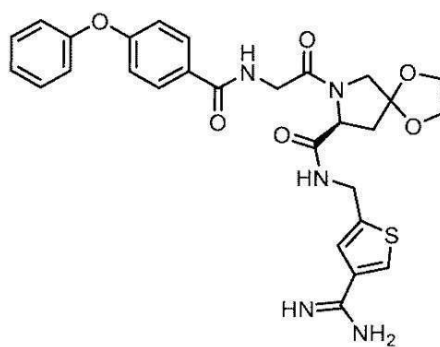
40

【請求項 12】

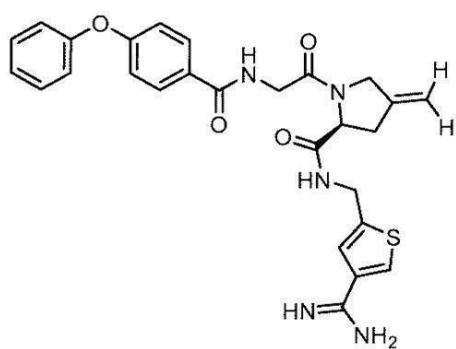
【化 4 8 3】



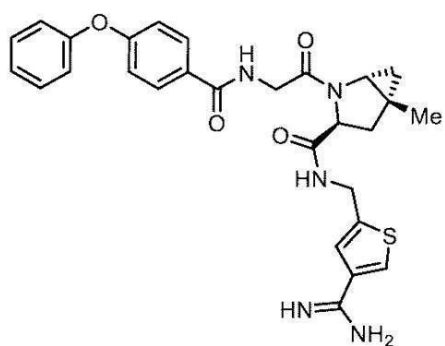
10



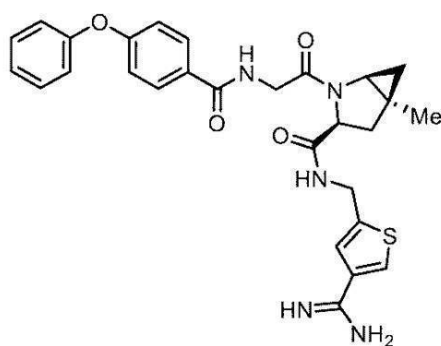
20



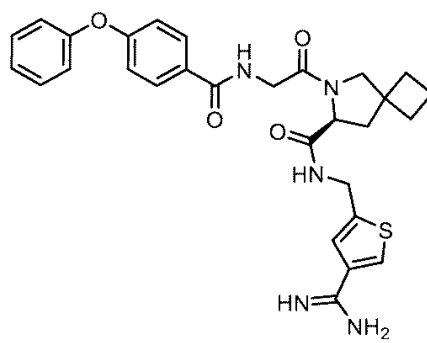
30



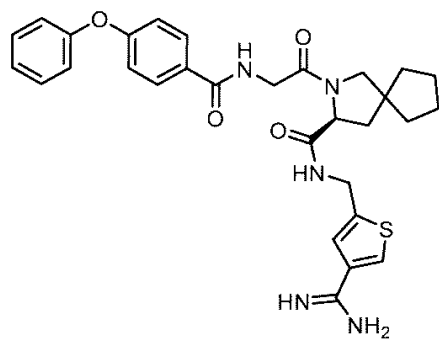
40



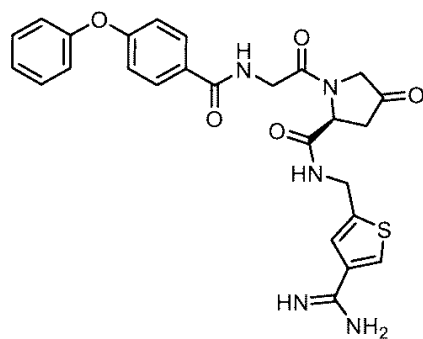
50

Nc1nc(NC(=O)NCC2C3C(C2)CC3C(=O)NC(=O)c4ccc(Oc5ccccc5)cc4)csc1

10



20



30

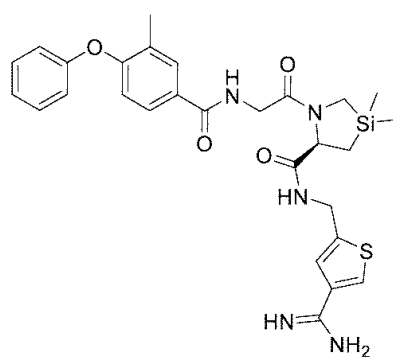
40

50

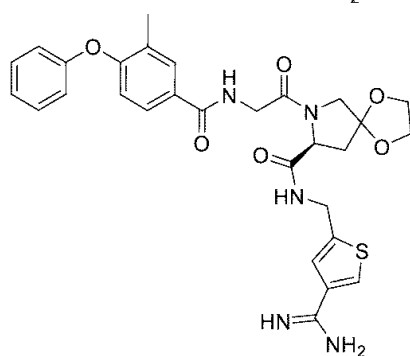
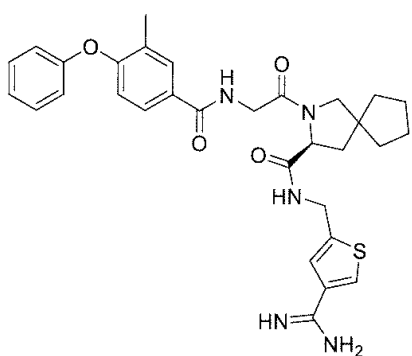
【化 4 8 7】

10

20



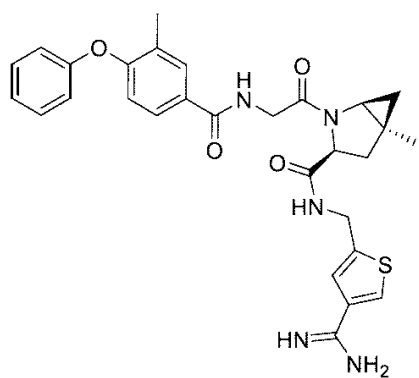
30



40

50

【化 4 8 8】



10

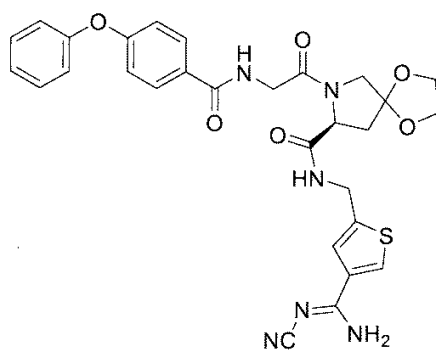
20

30

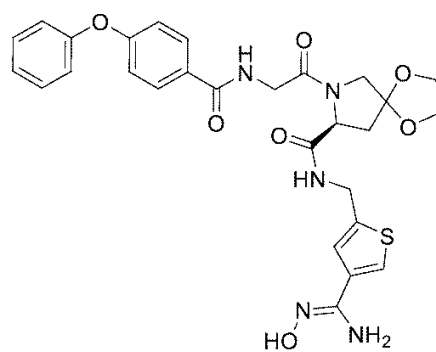
40

50

【化 4 8 9】



10



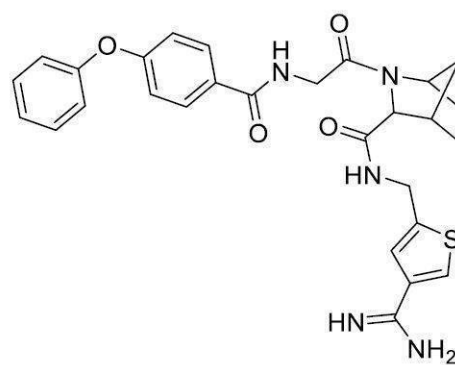
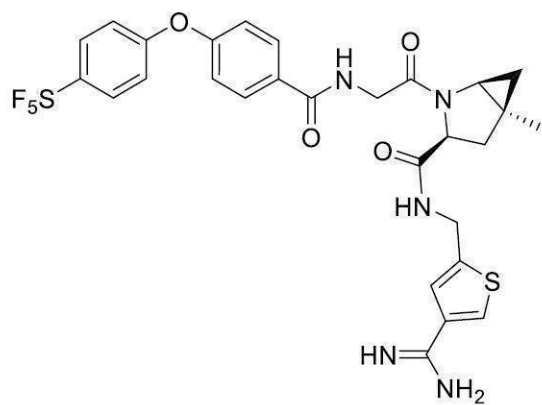
20

30

40

50

【化 4 9 2】



10

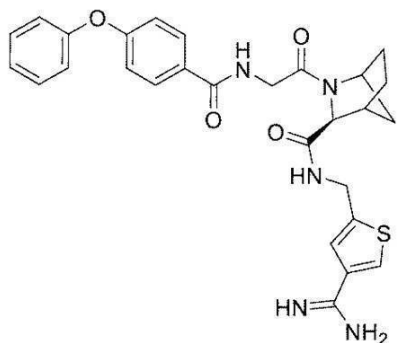
20

30

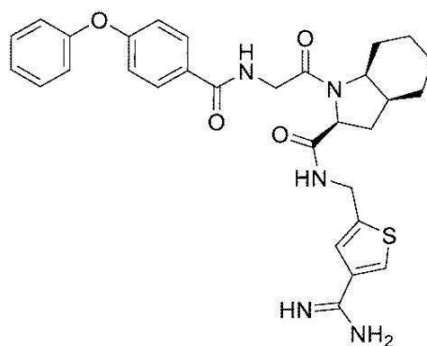
40

50

【化 4 9 3】



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。

【請求項 1 3】

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、
医薬組成物。

【請求項 1 4】

対象における補体媒介性障害の治療における使用のための請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1
項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物または請求項 1 3 に記載
の医薬組成物。

【請求項 15】

前記対象がヒトである；および/または前記障害がC1sによって媒介される、請求項14に記載の使用のための組成物。

【請求項 16】

前記障害がC3腎系球体症、眼科障害、加齢黄斑変性（AMD）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、C3系球体腎炎、デンスデポジット病、血管性浮腫、遺伝性血管性浮腫、自己免疫性溶血性貧血、寒冷凝集素症または移植片拒絶反応である、請求項14または15に記載の使用のための組成物。

【請求項 17】

前記障害が、遺伝性血管性浮腫1型、遺伝性血管性浮腫2型、外傷、炎症、敗血症、多臓器機能不全症候群、内毒素血症、末期腎疾患、腎不全、移植後臓器機能障害、虚血再灌流障害、視神経脊髄炎、分類不能型免疫不全症、抗体関連拒絶反応、移植片拒絶反応、喘息、アレルギー喘息、血管神経性浮腫、急性ACE誘発性血管性浮腫、及び急性腎障害から選択される、請求項14または15に記載の使用のための組成物。

【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、2019年3月22日付けで出願された米国特許仮出願第62/822,553号及び2019年12月20日付けで出願された米国特許仮出願第62/951,669号の利益を主張するものである。これらの出願のそれぞれの全体は、全ての目的において、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本明細書において、補体C1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医薬化合物が提供される。

【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。この精巧な調節経路により、宿主細胞を破壊から保護する一方で、病原体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（抗原の食作用を増強）、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。古典経路は、抗体アイソタイプIgG及びIgMを含む抗体抗原複合体によって誘発される。抗体抗原複合体は、C1に結合し、これにより、C4及びC2の分解が開始してC3転換酵素が生成され、次いで、これがC3をC3a及びC3bに切断する。C3aは、そのC3a受容体と相互作用して白血球を動員させ、一方、C3bは、C3転換酵素に結合してC5転換酵素を形成する。C5転換酵素は、C5をC5a及びC5bに分解する。C3aと同様に、C5aは、そのC5a受容体と相互作用して白血球を動員させ、一方、C5bは、C6、C7、C8、及びC8と相互作用し、これらのタンパク質が一緒になって円柱状の膜侵襲複合体（MAC）を形成し、これが細胞に膨潤及び破裂をもたらす。これらの免疫応答は、C1が抗体抗原複合体に結合できないようにすることによって阻害することができる。

【0005】

補体系の機能不全によって媒介される様々な重篤疾患を考えると、補体系を阻害することを、それを必要とする患者において行うための薬学的に許容される化合物、方法、組成物及び製造の方法を提供する明らかな医学的必要性がある。

【0006】

したがって、本発明の目的は、補体系の機能不全から生じるまたは補体系の機能不全によって増幅される障害を治療するための化合物及びその使用ならびに組成物を提供することである。本発明の別の目的は、C1s（補体1エステラーゼ）を阻害し、それにより当該酵素によって媒介される障害を治療することができる、化合物、使用、組成物、組み合わせ及び製造のプロセスを提供することである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示は、任意選択により薬学的に許容される組成物中の、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、もしくはXX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含む。一実施形態において、本明細書に記載される化合物またはその塩もしくは組成物は、炎症性もしくは免疫性の状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、例えば、補体古典経路を含む正常な補体活性に細胞が関与もしくは応答する能力に悪影響を与える細胞の障害もしくは異常、または手術もしくは他の医療処置もしくは医薬品もしくはバイオ医薬品の投与、輸血、もしくは他の同種の組織もしくは体液の投与などの医学的治療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される。

【0008】

これらの化合物は、それを必要とする宿主、典型的にはヒトにおける医学的状态を治療するために使用することができる。活性化合物は、補体C1sを阻害することによって、補体古典経路の阻害剤として作用し得る。一実施形態において、以下でより詳細に記載するように、任意選択により薬学的に許容される組成物中の、有効量の式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、もしくはXX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投与を含む、補体活性によって媒介される障害の治療のための方法が提供される。

【0009】

一実施形態において、障害は補体古典経路に関連しており、化合物は古典経路を阻害する。更に別の実施形態において、障害は、補体副カスケード経路に関連している。更なる実施形態において、障害は、補体レクチン経路に関連している。あるいは、活性化合物またはその塩もしくはプロドラッグは、本明細書に記載される障害を治療する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。別の実施形態において、活性化合物、及び／またはその塩もしくはプロドラッグは、これらの経路の組み合わせを阻害する。

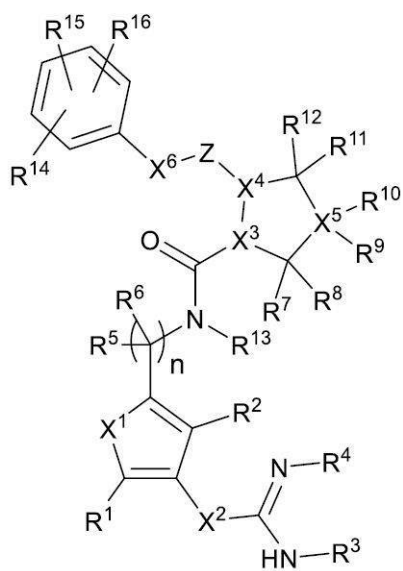
【0010】

別の実施形態において、本明細書に記載される化合物のうちの1つを使用する治療時における細菌感染症の可能性を低減するために、予防的な抗生物質またはワクチンの投与を含む、補体系によって媒介される障害を有する宿主、典型的にはヒトを治療するための方法が提供される。特定の実施形態において、宿主、典型的にはヒトには、本明細書に記載の化合物のうちの1つによる治療前、治療中、または治療後に、予防ワクチンが投与される。特定の実施形態において、宿主、典型的にはヒトには、本明細書に記載の化合物のうちの1つによる治療前、治療中、または治療後に、予防的抗生物質が投与される。いくつかの実施形態において、感染症は、特に子どもにおける、髄膜炎菌感染症（例えば、敗血症及び／または髄膜炎）、*Aspergillus* 感染症、または莢膜のある生物、例えば、*Streptococcus pneumoniae* もしくは *Haemophilus* インフルエンザb型（Hib）に起因する感染症である。他の実施形態において、ワクチンまたは抗生物質は、補体系の阻害に起因する感染症、または補体系の阻害に伴う感染症に罹患した後に、患者に投与される。

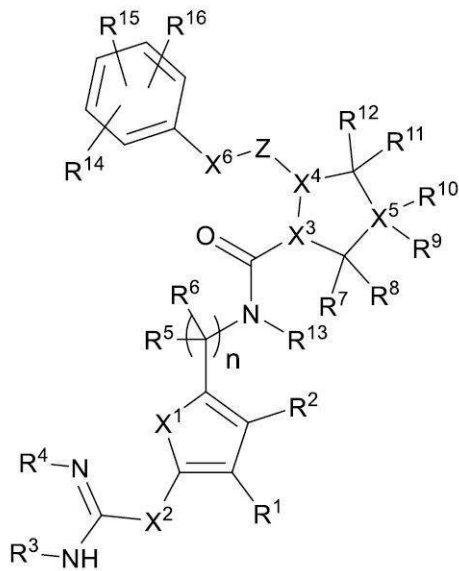
【0011】

本開示の一態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式 I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、または IX：

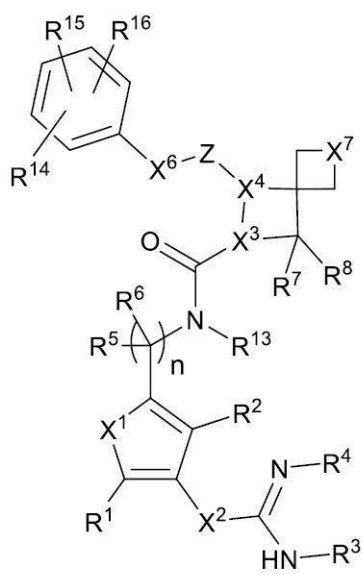
【化 1】



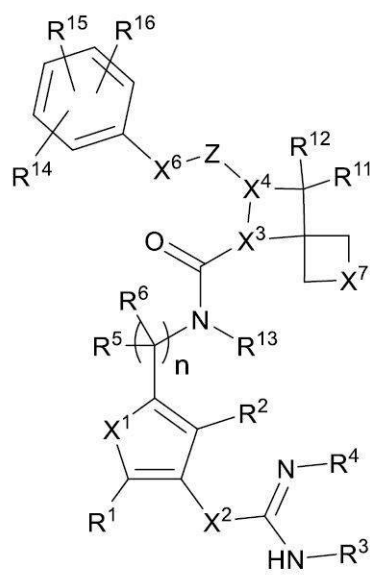
(I)、



(II)、



(III)、



(IV)、

10

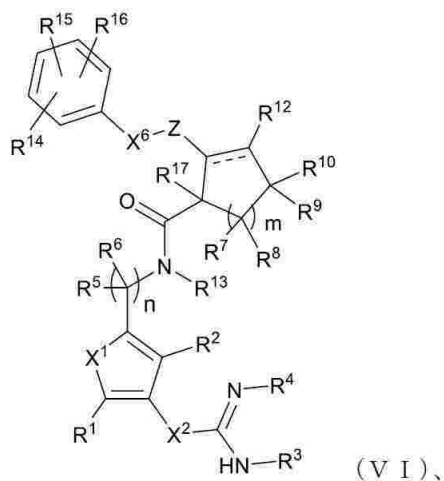
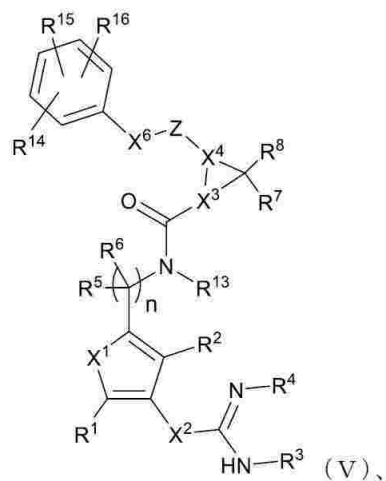
20

30

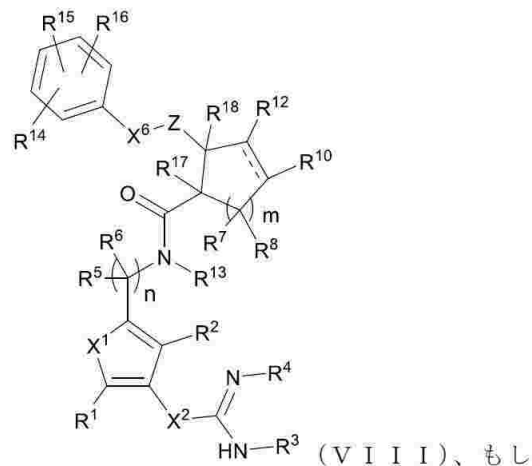
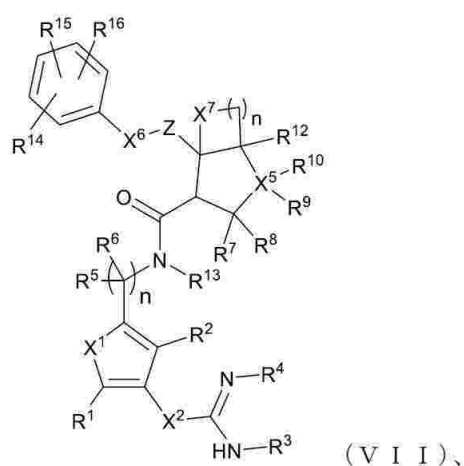
40

50

【化2】

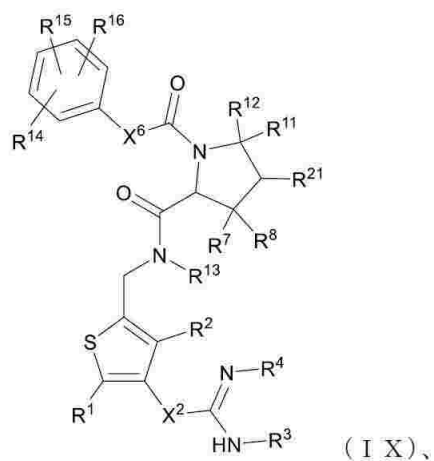


10



20

くは



30

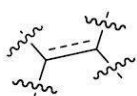
の化合物、またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、もしくは単離された異性体が提供され、

式中、

各 n は、独立して、1、2、または3であり、

各 m は、独立して、0、1、2、または3であり、

【化3】



50

は、単結合または二重結合のいずれかであり、

Zは、 CH_2 、 $\text{C}(\text{CH}_2)$ 、または $\text{C}(\text{O})$ であり、

X^1 は、S、O、及び $\text{N}(\text{R}^{30})$ から選択され、

X^2 は、結合、 $\text{N}(\text{R}^{30})$ 、及び $-\text{O}-\text{N}(\text{R}^{30})-$ から選択され、

X^3 は、N及び $\text{C}(\text{R}^{17})$ から選択され、

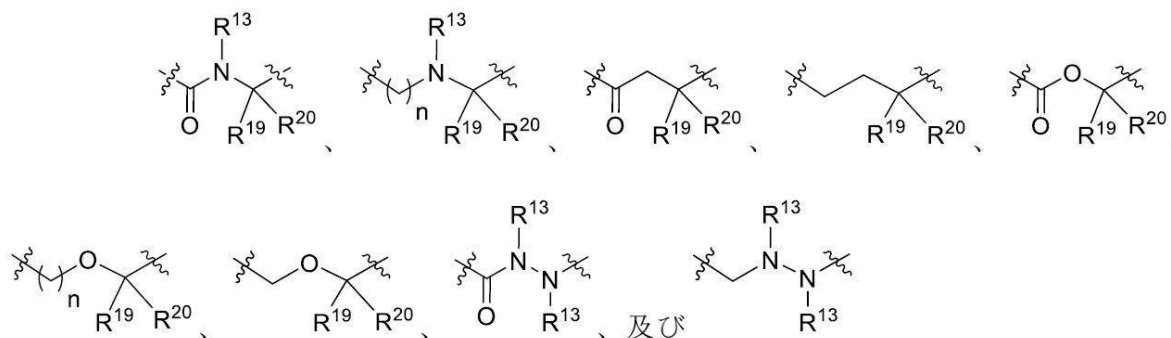
X^4 は、N及び $\text{C}(\text{R}^{18})$ から選択され、

ここで、 X^3 及び X^4 は、一方のみがNであり得、

X^5 は、CまたはSiであり、

X^6 は、

【化4】



から選択され、

X^7 は、O、S、 $\text{N}(\text{R}^{30})$ 、及び $\text{C}(\text{R}^5, \text{R}^6)$ から選択され、

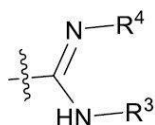
R^1 及び R^2 は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^1 基及び R^2 基のそれぞれは、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

R^3 及び R^4 は、水素、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、及び $-\text{OR}^{30}$ から独立して選択されるか、

あるいは、 R^3 及び R^4 は、水素、CN、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、及び $-\text{OR}^{30}$ から独立して選択されるか、

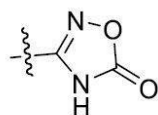
あるいは、 R^3 及び R^4 は、代わりに結合して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^{30}$ 、及びオキソから独立して選択される1、2、または3つの置換基で任意選択により置換されるオキサジアゾールを形成し、例えば、この実施形態において、

【化5】



は、

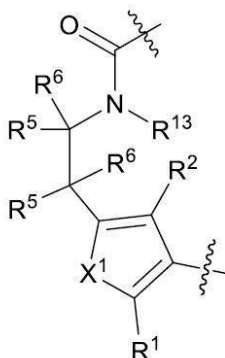
【化6】



であり得、

各 R^5 及び R^6 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から独立して選択され、ここで、 R^5 基及び R^6 基は、互いに隣接する炭素上にある場合、炭素-炭素二重結合によって任意選択により置き換えられてもよく、例えば、

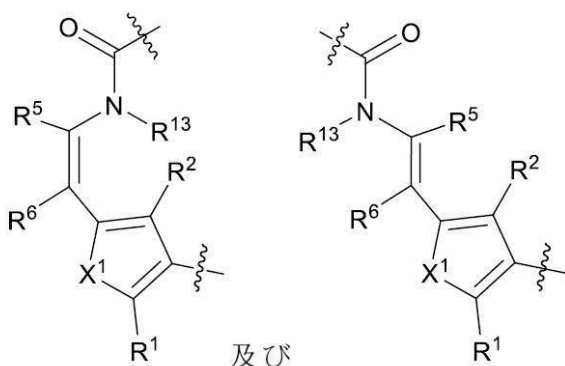
【化 7】



10

は、任意選択により

【化 8】



20

を含み、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択され、水素及びハロゲン以外の R^7 基、 R^8 基、 R^9 基、 R^{10} 基、 R^{11} 基、及び R^{12} 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換されるか、

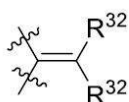
30

あるいは、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環を形成し得るか、

40

あるいは、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒に、

【化 9】

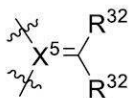


またはカルボニルを形成し得るか、

50

あるいは、 R^9 及び R^{10} は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6員の炭素環式スピロ環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環を形成し得るか、

あるいは、 R^9 及び R^{10} は、それらが結合している原子と一緒にあって、
【化10】

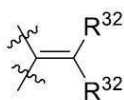


またはカルボニルを形成し得るか、

10

あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環式スピロ環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環を形成し得るか、

あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、
【化11】



またはカルボニルを形成し得るか、

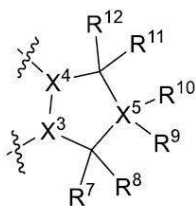
20

あるいは、 R^7 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成するか、

あるいは、 R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成するか、

あるいは、 R^7 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、1または2つの炭素架橋を形成し、例えば、

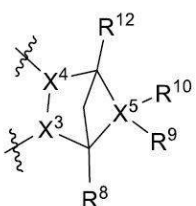
【化12】



30

は、任意選択により

【化13】

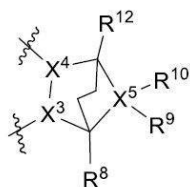


40

または

50

【化14】



であり得、

各 R^{13} は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、

R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換されるか、

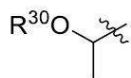
あるいは、 R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} は、水素、ハロゲン、 SF_5 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} 基のそれぞれは、 SF_5 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

R^{17} 及び R^{18} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から独立して選択されるか、

あるいは、 R^{17} 及び R^{18} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、二重結合を形成し、

R^{19} 及び R^{20} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式炭素環、 $C_4 \sim C_6$ 複素環、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(CH_2)_n-R^{33}$ 、及び

【化15】



から独立して選択され、

R^{21} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルから選択されるか、

あるいは、 R^{21} は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、 $-O$ -アリール、ヘテロアリール、または $-O$ -ヘテロアリールから選択され、 R^{21} 基のそれぞれは、 SF_5 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して

選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換され、

各 R^{30} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、及び $C(O)R^{31}$ から独立して選択され、

各 R^{31} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-N(R^{32})_2$ 、複素環、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択され、

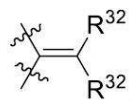
各 R^{32} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから独立して選択され、

各 R^{33} は、水素、グアニジン、ヘテロアリール、アリール、 $-C_6H_5-OR^{30}$ ； $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SeR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、及び $-C(O)R^{31}$ から独立して選択され、

ここで、式 I 及び式 II の化合物については、以下のうちの少なくとも 1 つが満たされる：

- a. X^3 は $C(R^{17})$ であり、 X^4 は $C(R^{18})$ である；
- b. R^{17} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から選択される；
- c. X^5 は、Si である；
- d. Z は、 $C(CH_2)$ である；
- e. Z は、 CH_2 である；
- f. R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

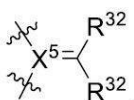
【化 16】



、またはカルボニルを形成する；

- g. R^9 及び R^{10} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

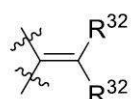
【化 17】



、またはカルボニルを形成する；

- h. R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

【化 18】



、またはカルボニルを形成する；

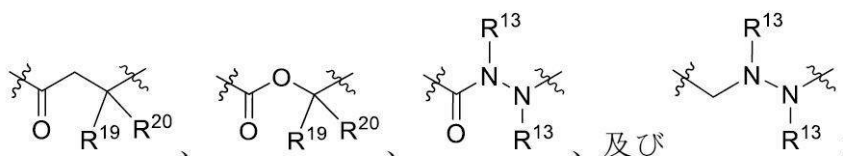
- i. R^7 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒に、3～8 員の炭素環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～8 員の複素環を形成し、 R^{10} または R^{12} は、水素ではない；

- j. R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、3～8 員の炭素環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～8 員の複素環を形成し、 R^8 または R^{10} は、水素ではない；

k. R^7 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、1 または 2 つの炭素架橋を形成する；

l. X^6 は、

【化 19】



10

から選択される；

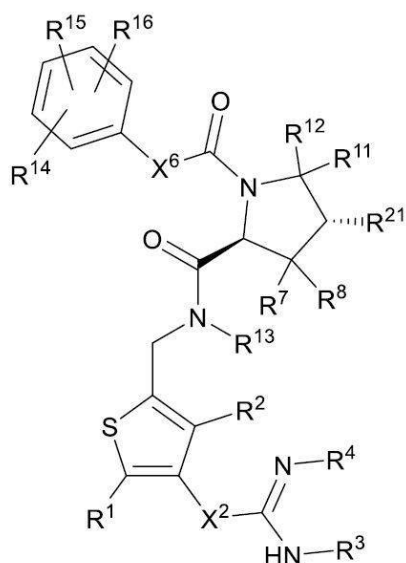
m. R^3 及び R^4 のうちの少なくとも一方は、 CN 、 $-SR^{30}$ または $C(O)R^{31}$ である；あるいは

n. R^3 及び R^4 は、結合して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及びオキソから独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で任意選択により置換されるオキサジアゾールを形成する。

【0012】

一実施形態において、式の化合物 I X は、

【化 20】



20

30

またはその薬学的に許容される塩である。

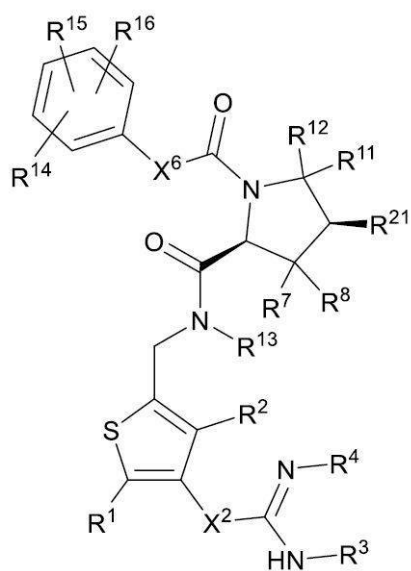
【0013】

別の実施形態において、式の化合物 I X は、

40

50

【化 2 1】



10

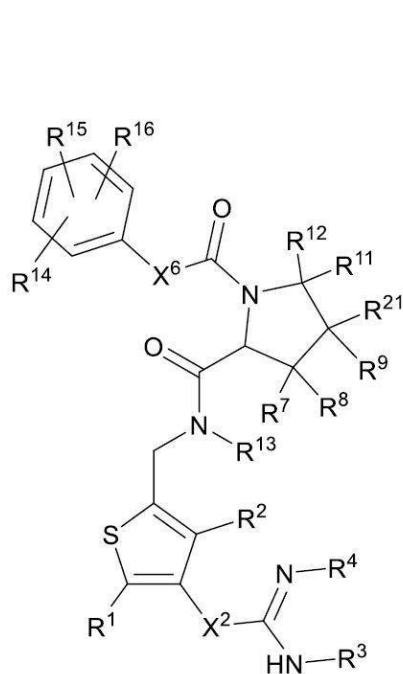
またはその薬学的に許容される塩である。

【0014】

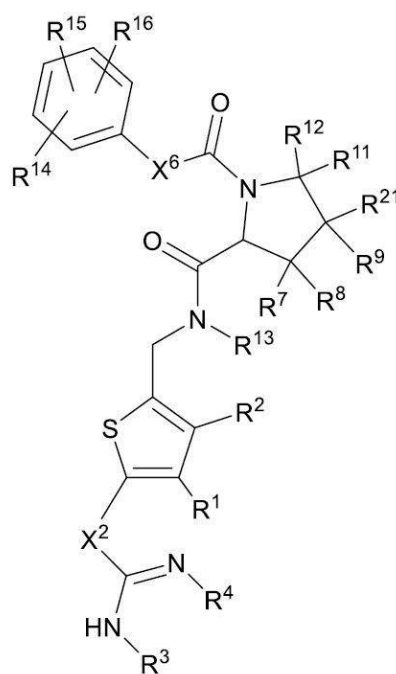
代替的な実施形態において、式の化合物 I X は、

20

【化 2 2】



もしくは



30

またはその薬学的に許容される塩である。

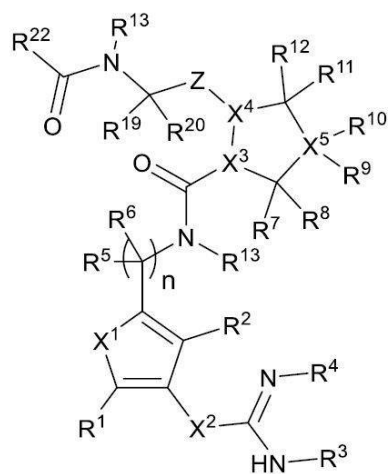
【0015】

別の態様において、本開示の化合物は、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式 X、X I、もしくは X I I :

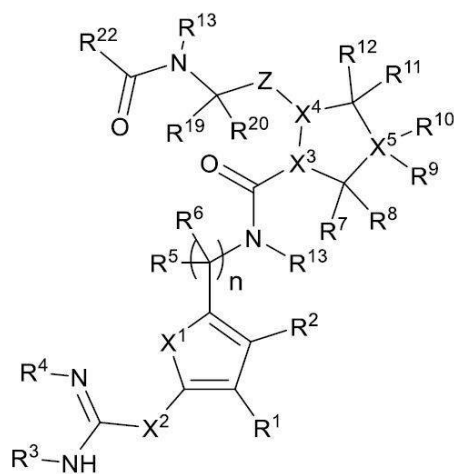
40

50

【化 2 3】

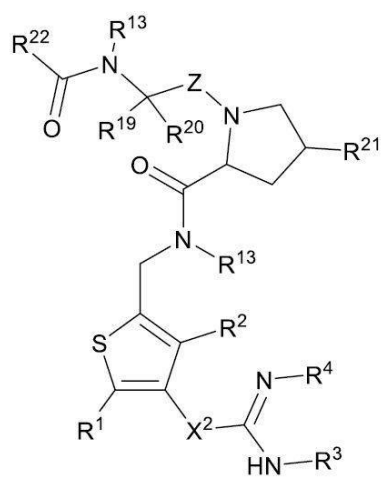


(X)、



(XI)、もしくは

は



(XII)

で表される化合物、

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り、

式中、

R^{22} は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- R^{23} 、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル- R^{23} 、 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル- R^{23} 及び二環式シクロアルキル- R^{23} から選択され、 R^{22} のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換され、

R^{23} は、水素、糖、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、及び $-S(O)_2R^{31}$ から選択され、

他の全ての変数は、本明細書に定義されるとおりであり、

ここで、式 X 及び式 XI の化合物については、以下のうちの少なくとも 1 つが満たされる：

- X^3 は $C(R^{17})$ であり、 X^4 は $C(R^{18})$ である；
- R^{17} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から選択される；
- X^5 は、Si である；
- Z は、 $C(CH_2)$ である；
- Z は、 CH_2 である；

10

20

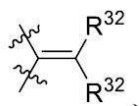
30

40

50

f. R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環式スピロ環、N、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環、

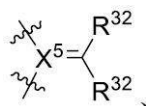
【化24】



、またはカルボニルを形成する；

g. R^9 及び R^{10} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環式スピロ環、N、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環、

【化25】

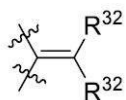


、またはカルボニルを形成する；

h. R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成し、 R^{10} は、水素ではない；

i. R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環式スピロ環、N、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環、

【化26】



、またはカルボニルを形成する；

j. R^7 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成し、 R^{10} は、水素ではない；

k. R^7 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、1または2つの炭素架橋を形成する；

l. R^{22} は、少なくとも3つの OR^{30} 基で置換される；

m. R^{23} は、糖である；

n. R^3 及び R^4 のうちの少なくとも一方は、 CN 、 $-SR^{30}$ または $C(O)R^{31}$ である；あるいは

o. R^3 及び R^4 は、結合して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及びオキソから独立して選択される1、2、または3つの置換基で任意選択により置換されるオキサジアゾールを形成する。

【0016】

一実施形態において、 R^{23} は、水素、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、及び $-S(O)_2R^{31}$ から選択される。

【0017】

一実施形態において、式Xの化合物は、以下から選択される：

10

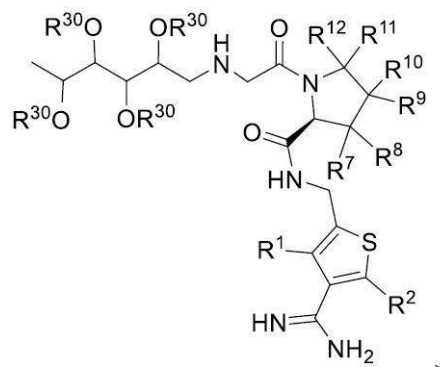
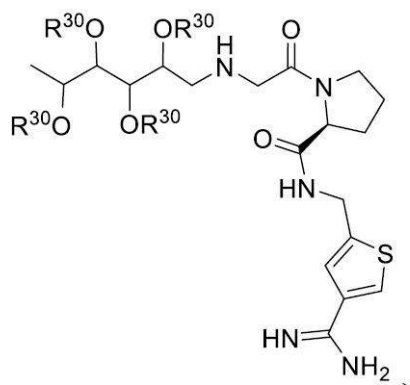
20

30

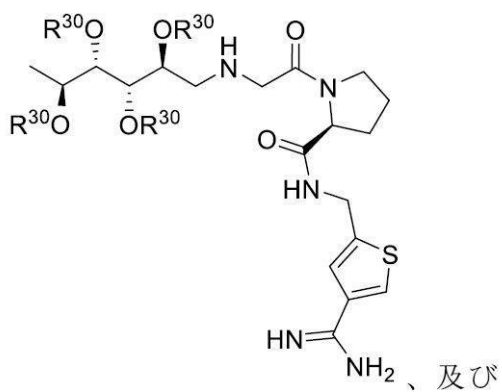
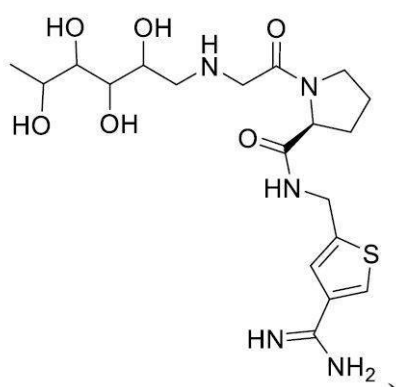
40

50

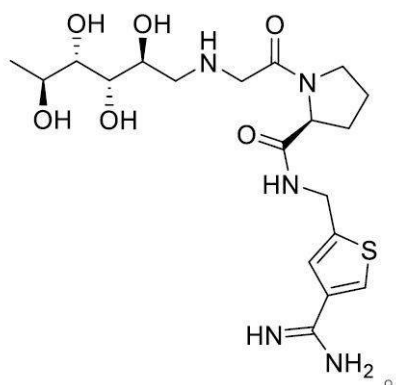
【化 27】



10



20



30

【0018】

一実施形態において、 R^{23} は、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、及び $-S(O)_2R^{31}$ から選択される。

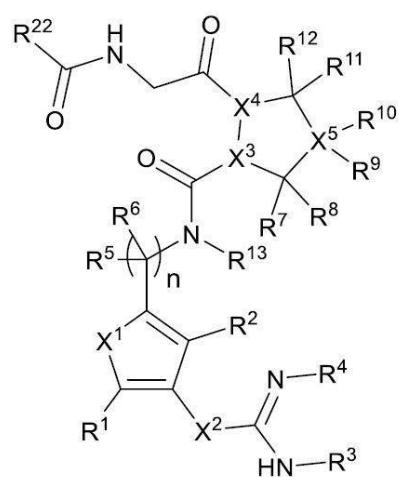
【0019】

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式X、XI、またはXIIの化合物は、

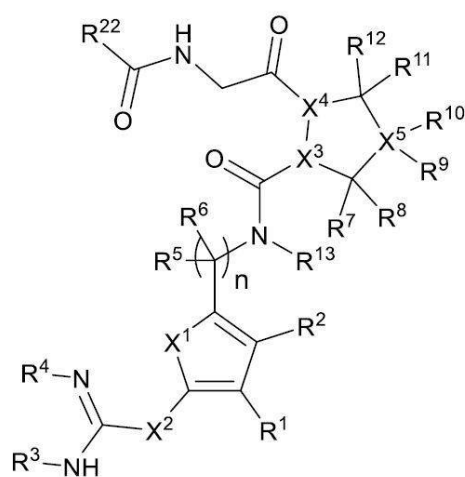
40

50

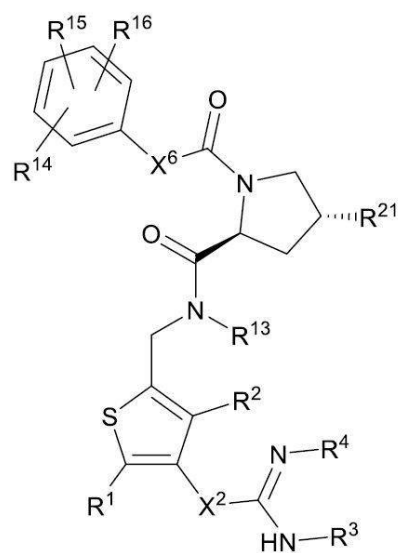
【化 2 8】



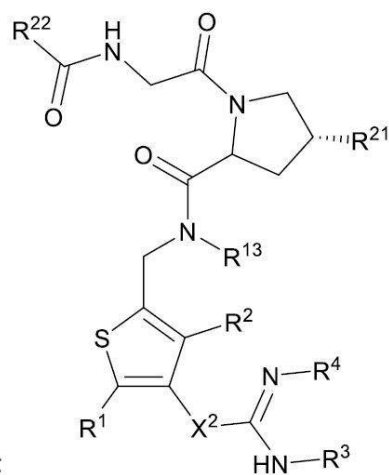
(X)、



(XI)、



(XIIa)、及び



(XII)

b)、

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から選択される。

【0020】

代替的な実施形態において、式XIIの化合物は、

10

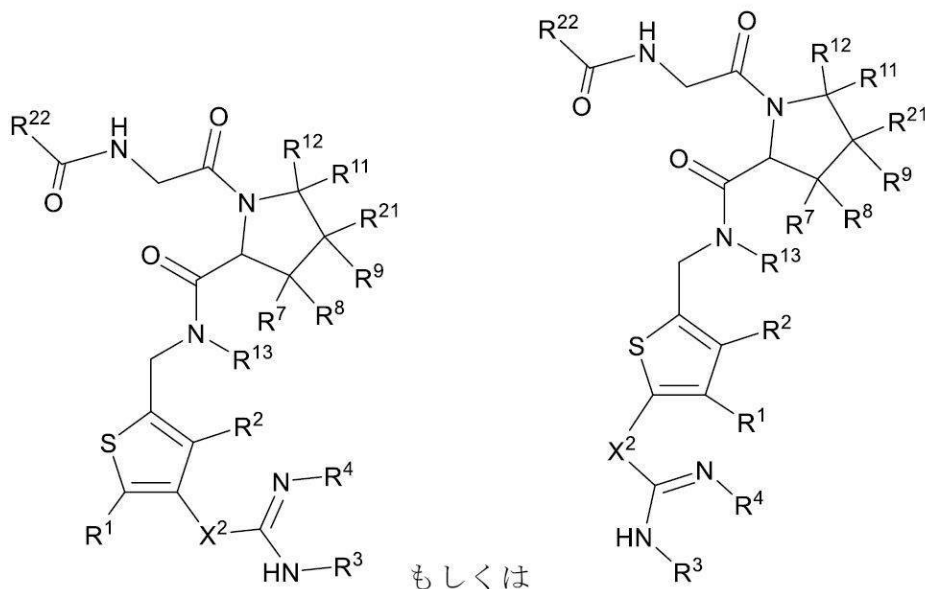
20

30

40

50

【化 2 9】



10

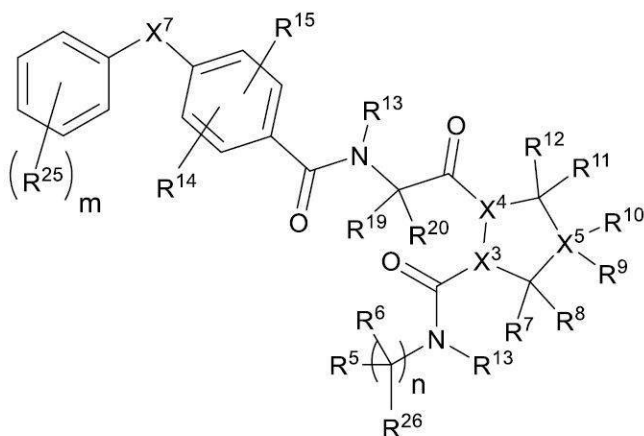
またはその薬学的に許容される塩である。

【0021】

20

別の態様において、本開示の化合物は、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式XIII:

【化 3 0】



(XIII)

30

で表される化合物、

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であり、

式中、

X^7 は、O、S、N (R^{30})、及び CR^5R^6 から選択され、

α は、0、1、または2であり、

各 R^{25} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^{25} 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基

40

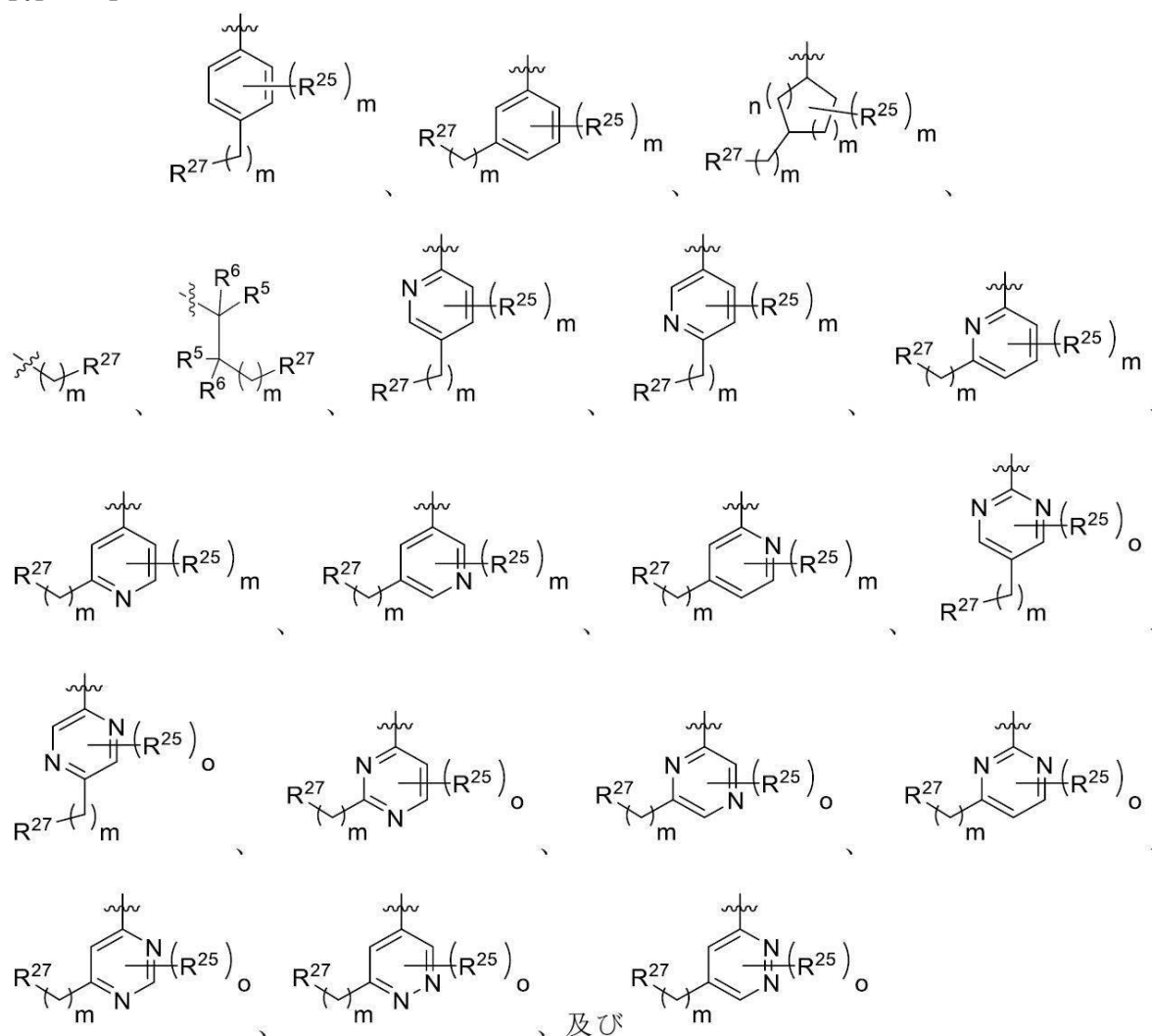
50

で任意選択により置換されるか、あるいは、

各 R^{25} は、水素、 SF_5 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^{25} 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換され、

R^{26} は、

【化 31】



から選択されるか、

あるいは、 R^{26} は、

10

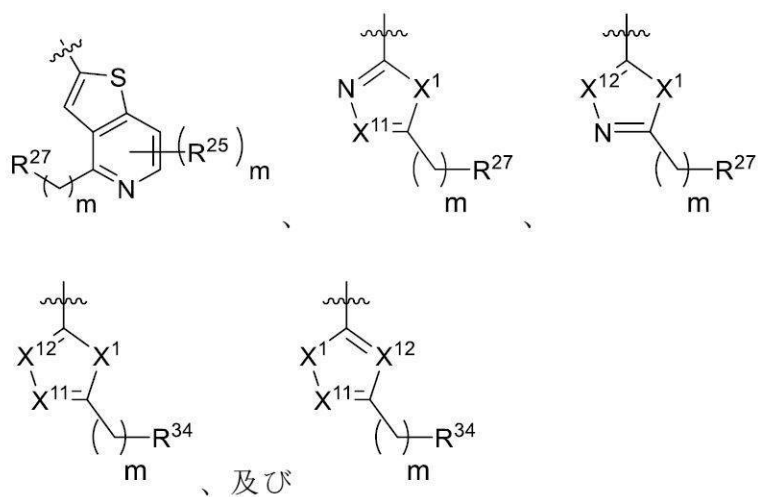
20

30

40

50

【化 3 2】

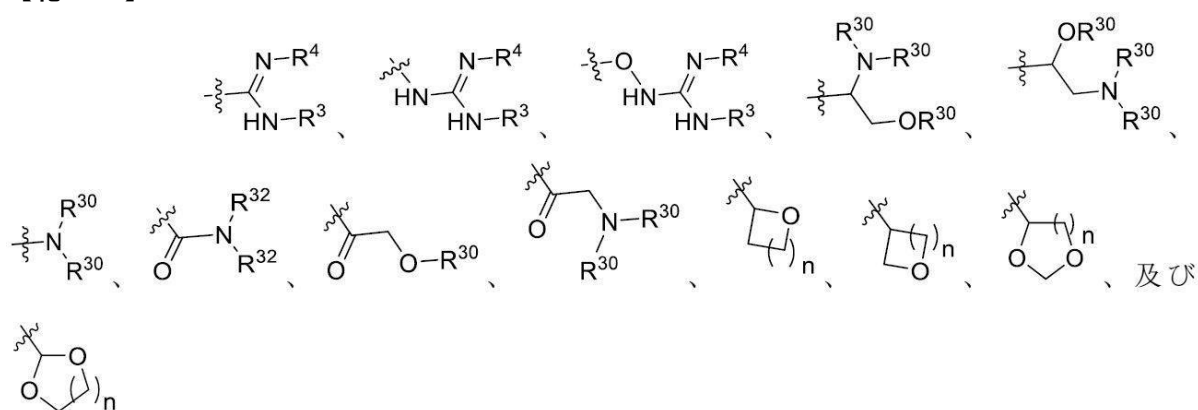


10

から選択され、

R²⁷ は、

【化 3 3】

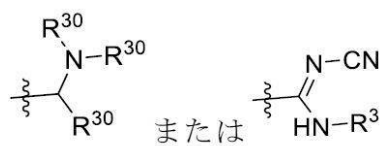


20

から選択されるか、

あるいは、 R^{27} は、

【化 3 4】



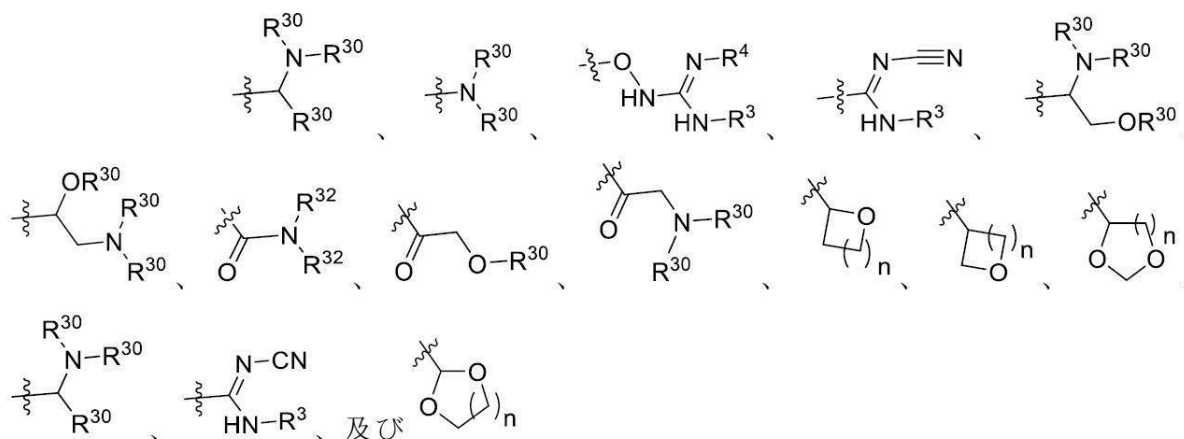
であり、

R³⁴は、

30

40

【化 3 5】



から選択され、

X^{11} は、 N 及び CR^1 から選択され、

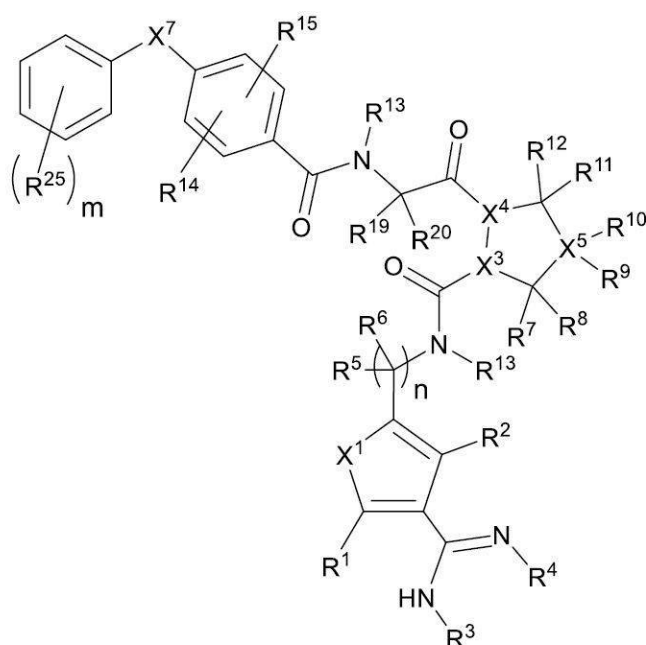
X^{12} は、 N 及び CR^2 から選択され、

ここで、他の各変数は、本明細書に定義されたとおりである。

【 0 0 2 2 】

別の態様において、本開示の化合物は、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式XIV：

【化 3 6】



(X I V)

で表される化合物、

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であり、

ここで、変数は、本明細書に定義されるとおりであり、式XIVの化合物については、以下のうちの少なくとも1つが満たされる：

- a. X^{1-} は、OまたはN (R^{3+})である；
b. R^{1+} は、水素ではない；
c. R^{1-} は、水素ではない；
d. R^{2+} は、水素ではない；

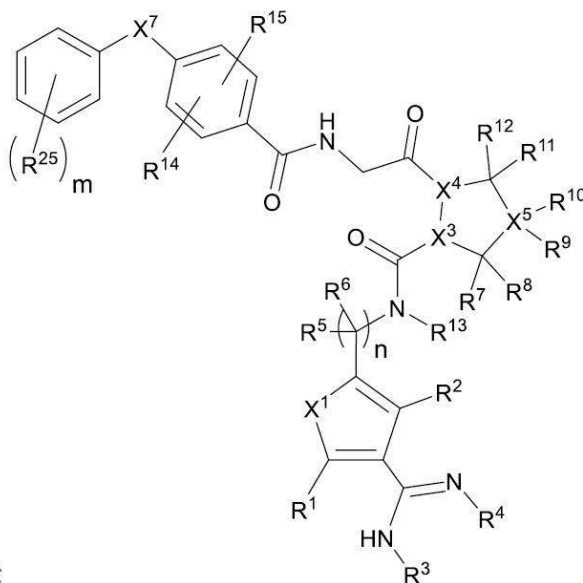
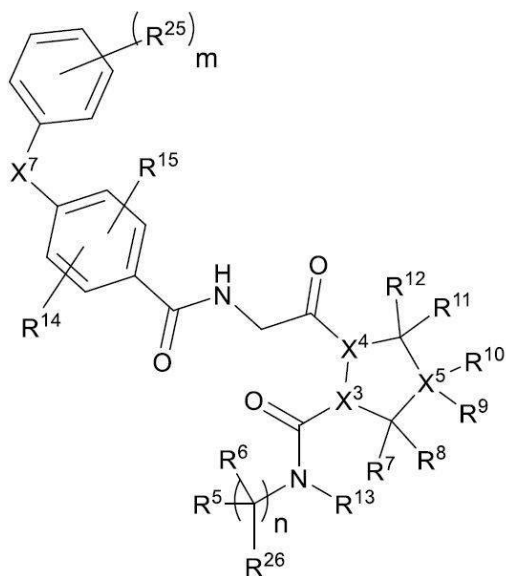
e. R^3 は、水素ではない；あるいは

f. R^4 は、水素ではない。

【0023】

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式XIIIまたはXIVの化合物は、

【化37】



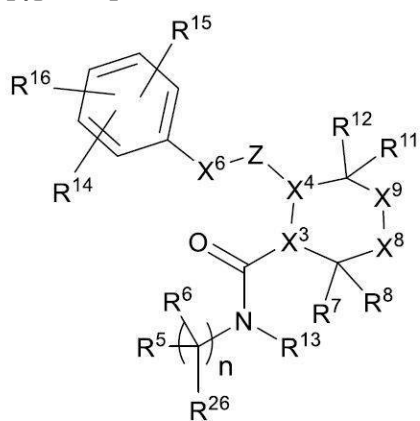
及び

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から選択される。

【0024】

別の態様において、本開示の化合物は、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式XV：

【化38】



(XV)

で表される化合物、

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であり、

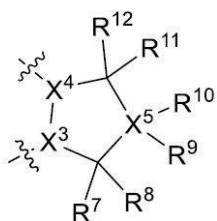
式中、

各 X^8 及び X^9 は、O、S、 NR^{30} 、 CR^9R^{10} 、 CR^5R^6 及び CH_2 から独立して選択され、ここで、 X^8 及び X^9 は、両方とも同じ基ではあり得ず、他の全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである。

【0025】

代替的な実施形態において、

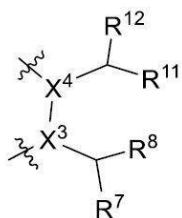
【化 3 9】



は、

10

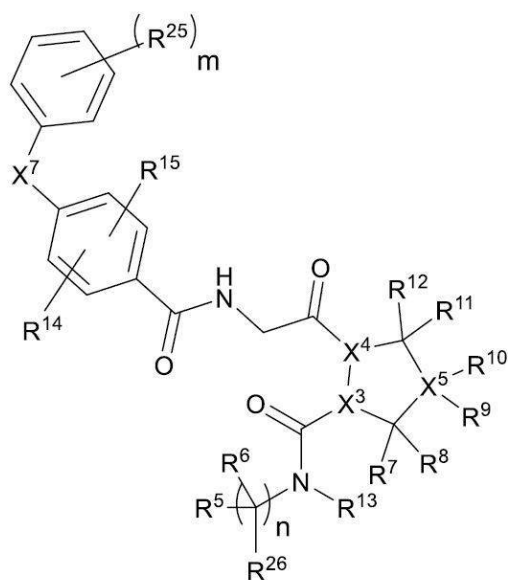
【化 4 0】



で置き換えられ、例えば、この実施形態において、式

20

【化 4 1】



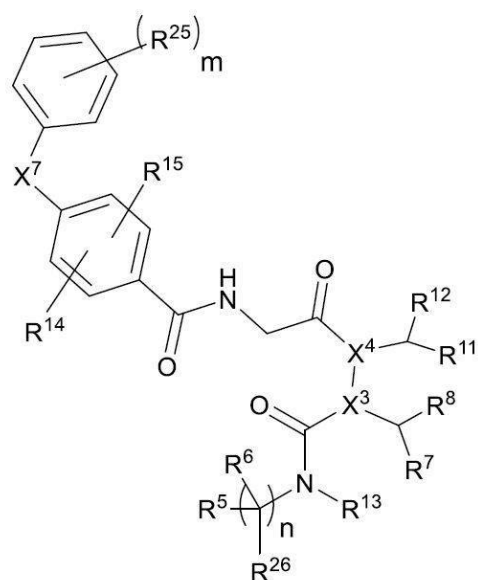
30

の化合物は、

40

50

【化 4 2】



10

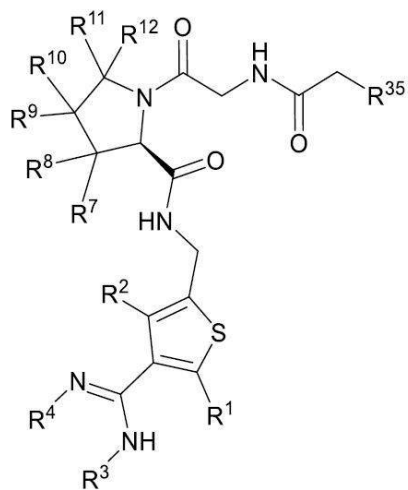
で置き換えることができる。

【 0 0 2 6】

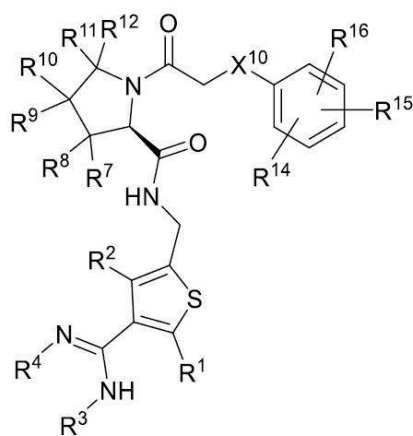
20

別の態様において、本開示の化合物は、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式XVI、XVII、もしくはXVIII：

【化 4 3】



(XVI)、



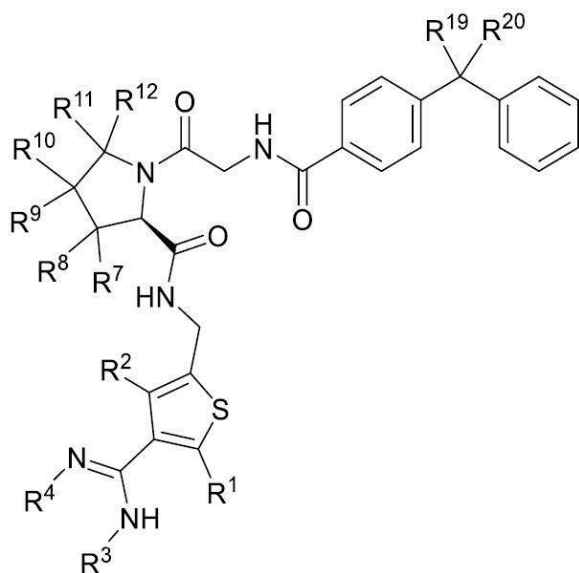
(XVII)、

30

40

50

【化 4 4】



10

で表される化合物、

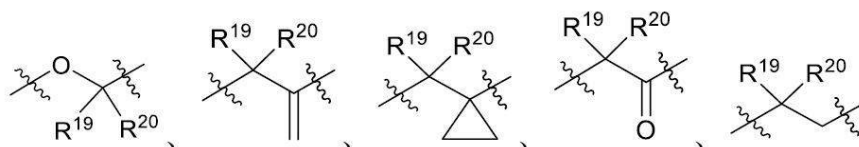
または薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、もしくはその単離された異性体であり、

20

式中、

X^{10} は、

【化 4 5】



から選択され、

30

R^{35} は、 $C_3 \sim C_{10}$ アルキルまたは $C_3 \sim C_{10}$ ハロアルキルから選択され、

他の全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである。

【0027】

別の態様において、本開示の化合物は、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式 XIX もしくは式 XX :

40

50

The chemical structure is a complex molecule featuring a benzothiazole core. The benzothiazole ring has substituents R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 . A side chain is attached to the benzothiazole ring, consisting of a methylene group, a nitrogen atom substituted with R^{13} , a carbonyl group, and a cyclopropyl ring substituted with R^7 , R^8 , and R^{12} . Another side chain is attached to the benzothiazole ring, consisting of a carbonyl group, an amide linkage, and a phenyl ring substituted with R^{14} and R^{15} . The phenyl ring is further substituted with a group X^7 and a substituent $(R^{25})_m$.

Chemical structure of a substituted benzothiazole derivative. The structure features a benzothiazole core with substituents R¹, R², R³, R⁴, and R⁵. It is linked via a methylene group to a nitrogen atom (R¹³) which is part of a complex ring system including a cyclopropane ring (R⁷, R⁸, R²⁹) and a carbonyl group (R¹⁰). This is further connected to an amide linkage (R¹⁴, R¹⁵) and a phenyl ring (R²⁵) with a substituent X⁷.

$$(X \ X)$$

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であり、

R^{29} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、及びヘテロアリールから選択され、水素及びハロゲン以外の R^{29} 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

【 0 0 2 8 】

【 0 0 2 9 】

【 0 0 3 0 】

ｂ．脂肪肝及び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に起因する状態；皮膚筋炎；筋萎縮性側索硬化症；生物学的製剤（例えば、ＣＡＲＴ細胞療法）に対するサイトカイン応答または炎症性反応；遺伝性血管性浮腫（ＨＡＥ）、慢性免疫性血小板減少症（ＩＴＰ）、寒冷凝集素症、寒冷凝集素症候群、温式自己免疫性溶血性貧血、クリオグロブリン血症、水疱性類天疱瘡、分類不能型免疫不全症、内毒素血症、敗血症、多臓器機能不全症候群、溶血性尿毒症症候群（ＨＵＳ）、非典型溶血性尿

毒症症候群（aHUS）、急性腎障害、腎移植、移植片拒絶反応、抗体関連拒絶反応、移植後臓器機能障害、末期腎疾患、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス（SLE）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、加齢黄斑変性（AMD）、網膜変性、他の眼科疾患（例えば、地図状萎縮）、呼吸器疾患または心血管疾患；中枢神経系または末梢神経系の障害、虚血再灌流障害または卒中、外傷性脳損傷（TBI）及び脊髄損傷（SCI）、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、及び神経炎症障害の発症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おける使用のための、任意選択により薬学的に許容される組成物中の、本開示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；

10

c. 薬学的に許容される担体中の、本開示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、例えば、古典補体経路によって媒介される障害の治療または予防における使用のための、任意選択により薬学的に許容される組成物中の、本開示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. 脂肪肝及び非アルコール性脂肪性肝炎（NAFLD）、肝炎、肝硬変、肝不全などの脂肪肝に起因する状態；皮膚筋炎；筋萎縮性側索硬化症；生物学的製剤（例えば、CAR-T細胞療法）に対するサイトカイン応答または炎症性反応；遺伝性血管性浮腫（HAE）、慢性免疫性血小板減少症（ITP）、寒冷凝集素症、寒冷凝集素症候群、温式自己免疫性溶血性貧血、クリオグロブリン血症、水疱性類天疱瘡、分類不能型免疫不全症、内毒素血症、敗血症、多臓器機能不全症候群、溶血性尿毒症症候群（HUS）、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）、急性腎障害、腎移植、移植片拒絶反応、抗体関連拒絶反応、移植後臓器機能障害、末期腎疾患、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス（SLE）、発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）、リウマチ様関節炎、多発性硬化症、加齢黄斑変性（AMD）、網膜変性、他の眼科疾患（例えば、地図状萎縮）、呼吸器疾患または心血管疾患；中枢神経系または末梢神経系の障害、虚血再灌流障害または卒中、外傷性脳損傷（TBI）及び脊髄損傷（SCI）、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、及び神経炎症障害の発症を含むがこれらに限定されない障害の治療または予防のための薬剤の製造における、任意選択により薬学的に許容される組成物中の、本明細書に記載される本開示の化合物、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；

20

30

f. 本開示の化合物または活性化合物の実施形態が製造において使用されることを特徴とする、障害を治療もしくは予防するための、または一般的に古典補体経路によって媒介される障害を治療もしくは予防するための治療的使用を意図した薬剤を製造するためのプロセス；

40

g. 実質的に純粋な形態（例えば、少なくとも90または95%）である本明細書に記載される本開示の化合物またはその塩；

h. 炎症性もしくは免疫性の状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、正常な補体活性に細胞が関与もしくは応答する能力に悪影響を与える細胞の障害もしくは異常、または手術もしくは他の医療処置もしくは医薬品もしくはバイオ医薬品の投与、輸血、もしくは他の同種の組織もしくは体液の投与などの医学的治療に対する望ましくない補体媒介性応答の治療における使用のための、任意選択により薬学的に許容される組成物を形成する担体中の、本明細書に記載される本開示の化合物、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。

50

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】

【0031】

用語

化合物は、標準的な命名法を使用して記載される。別途の定義がない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、特許請求される発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されている意味と同じ意味を有する。

10

【0032】

本明細書に記載される式のいずれの化合物も、別段の指定がない限り、または文脈によって除外されない限り、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、及び回轉異性体などの他の異性体を含む。

【0033】

「a」及び「an」という用語は、数量の制限を示すものではなく、言及される項目が少なくとも1つ存在することを示す。「または（もしくは）」という用語は、「及び／または」を意味する。値の範囲の列挙は、本明細書に別段の指定がない限り、単にその範囲内に含まれる各個別の値に個別に言及する簡潔な方法として機能することのみが意図されており、各個別の値は、あたかも本明細書において個別に列挙されているかのように本明細書に組み込まれる。全ての範囲の端点は、その範囲内に含まれ、独立して組み合わせ可能である。本明細書に記載される全ての方法は、本明細書に別段の指定がない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、好適な順序で実施され得る。例または例示的な言葉（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するものであり、別段の主張がない限り、本発明の範囲を制限するものではない。

20

【0034】

本開示は、少なくとも1つの望ましい原子の同位体置換を、その同位体の天然存在度を超える量で含む、すなわち、濃縮されている、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、またはXXの化合物を含む。

30

【0035】

本発明の化合物に組み込まれてもよい同位体の例としては、例えば、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、それぞれ、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、及び ^{125}I が挙げられる。一実施形態において、同位体標識された化合物は、代謝研究（ ^{14}C を用いる）、反応速度論研究（例えば、 ^2H または ^3H を用いる）、薬物もしくは基質の組織分布アッセイを含む陽電子放射断層撮影（PET）もしくは単一光子放射コンピュータ断層撮影（SPECT）などの検出またはイメージング技術、または患者の放射線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研究に特に望ましい場合がある。同位体標識された本開示の化合物及びそのプロドラッグは、一般に、以下に記載されるスキームまたは実施例及び調製方法に開示される手順を実施し、非同位体標識された試薬を容易に入手可能な同位体標識された試薬に置き換えることによって、調製され得る。

40

【0036】

一般的な例として、限定するものではないが、水素の同位体、例えば、重水素（ ^2H ）及びトリチウム（ ^3H ）が、記載される構造中の所望の結果を達成する任意の場所に任意選択により使用され得る。代替的または付加的に、炭素の同位体、例えば、 ^{13}C 及び ^{14}C が使用され得る。一実施形態において、同位体置換は、分子上の1つ以上の位置で水素

50

を重水素に置き換えて、薬物の効能、例えば、薬力学、薬物動態学、生体内分布、半減期、安定性、AUC、Tmax、Cmax、などを改善する。例えば、重水素は、代謝中の結合開裂位置（ α -重水素速度論的同位体効果）または結合開裂部位の隣もしくは近傍（ β -重水素速度論的同位体効果）の炭素に結合され得る。

【0037】

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つの水素が重水素で置換されることを意味する。特定の実施形態において、同位体は、目的の任意の位置で同位体が80、85、90、95または99%以上濃縮されている。一実施形態において、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。特段の記載がない限り、任意の点での濃縮は、天然存在度を超えるものであり、一実施形態において、ヒトにおいて、検出可能な薬物の特性を変更するのに十分である。

【0038】

一実施形態において、水素原子の重水素原子への置換は、本開示のいずれの式でも生じ得る。一実施形態において、水素原子の重水素原子への置換は、任意のR基内で生じる。一実施形態において、R基は、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{200} 、及び R^{201} 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、またはそれらを含む場合、アルキル残基は重水素化されていてもよい（非限定的な実施形態において、 CD_3 、 CH_2CD_3 、 CD_2CD_3 、 CDH_2 、 CD_2H 、 CD_3 、 $CHDCH_2D$ 、 CH_2CD_3 、 $CHDCHD_2$ 、 $OC DH_2$ 、 $OC D_2H$ 、または $OC D_3$ など）。特定の他の実施形態において、R基は、「'」または「a」の指定を有し、これは、一実施形態において、重水素化され得る。特定の他の実施形態において、中心コア環の2つの置換基が結合してシクロプロピル環を形成する場合、非置換のメチレン炭素が重水素化され得る。

【0039】

本開示の化合物は、溶媒（水を含む）との溶媒和物を形成し得る。したがって、一実施形態において、本開示は、活性化合物の溶媒和形態を含む。「溶媒和物」という用語は、本開示の化合物（その塩を含む）と1つ以上の溶媒分子との分子複合体を指す。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。「水和物」という用語は、本開示の化合物と水とを含む分子複合体を指す。本開示による薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化の溶媒が同位体的に置換され得るもの、例えば、 D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOを含む。溶媒和物は、液体形態であっても、または固体形態であってもよい。

【0040】

2つの文字または記号の間ではないダッシュ（「-」）は、置換基の結合点を示すために使用される。例えば、 $-(C=O)NH_2$ は、ケト（ $C=O$ ）基の炭素を介して結合される。

【0041】

本明細書で使用される場合、「置換」という用語は、指定され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、指定される原子または基上の任意の1つ以上の水素が、示される基から選択される部分で置き換えられることを意味する。例えば、置換基がオキシ（つまり、 $=O$ ）の場合、原子上の2つの水素が置き換えられる。例えば、オキシで置換され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、かかる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。

【0042】

安定な活性化合物とは、単離されてもよく、少なくとも1か月の貯蔵寿命を有する剤形に製剤化され得る化合物を指す。活性化合物の安定した製造中間体または前駆体は、それ

が反応または他の使用に必要な期間内に分解しない場合、安定している。安定した部分または置換基は、使用に必要な期間内に分解、反応、または崩壊しないものである。不安定な部分の非限定的な例は、当業者に一般的に知られ、識別可能であるように、不安定な配置でヘテロ原子に結合しているものである。

【0043】

任意の好適な基は、安定な分子を形成し、本開示の所望の目的を満たす「置換された」または「任意選択により置換された」位置に存在し得、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（ $C_2 \sim C_6$ 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、アリールオキシ、例えば、フェノキシ；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である）；例えば、1～3個の単独もしくは縮合した環及び6～約14もしくは18個の環炭素原子を有するアリールアルキル（ベンジルが例示的なアリールアルキル基である）；例えば、1～3個の単独もしくは縮合した環を有するアリールアルコキシ（ベンジルオキシが例示的なアリールアルコキシ基である）；または1つ以上のN、OもしくはS原子を含む1～3個の単独もしくは縮合した環を有する飽和もしくは部分不飽和の複素環、もしくは1つ以上のN、OもしくはS原子を含む1～3個の単独もしくは縮合した環を有するヘテロアリール、例えば、クマリン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ピリジン、ピラゾール、オキサジアゾール、トリアゾール、ピラジン、ピリミジン、フラン、ピロール、チエニル、チアゾール、トリアジン、オキサゾール、イソオキサゾール、イミダゾール、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチアゾール、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、及びピロリジンが挙げられるが、これらに限定されない。そのような基は、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更に置換され得る。特定の実施形態において、「任意選択により置換される」とは、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、 $-CHO$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルを含むアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルを含むアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルを含むアルキニル、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイルを含むアルカノイル、（モノ及びジ $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ） $C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルを含むハロアルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、エステル、カルバメート、尿素、スルホンアミド、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル（ヘテロシクロ）、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（ヘテロアリール）、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル（ $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル）、 $O-C_1 \sim C_6$ アルキル（ $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル）、 $B(OH)_2$ 、ホスフェート、ホスホネート及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシを含むハロアルコキシから独立して選択される1つ以上の置換基を含む。

【0044】

「アルキル」は、分岐状または直鎖状の飽和炭化水素基である。一実施形態において、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個の炭素原子を含有する。一実施形態において、アルキルは、1～約8個の炭素原子を含有する。特定の実施形態において、アルキルは、 $C_1 \sim C_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ 、 $C_1 \sim C_4$ 、 $C_1 \sim C_5$ または $C_1 \sim C_6$ である。本明細書で使用される特定の範囲は、独立した種として記載される範囲の各メンバーを有するアルキル基を示す。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルという用語は、本明細書で使用される場合、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ることを意味することが意図されている。例えば、 $C_1 \sim C_4$ アルキルという用語は、本明細書で使用される場合、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ることを意味することが意図されている。本明細書中で $C_0 \sim C_n$ アルキルを別の基、例えば、（ $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル） $C_0 \sim C_4$ アルキル、または $-C_0 \sim C_4$ アルキル（ $C_3 \sim C_7$ 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（C₀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。アルキル基はまた、-O-C₀~C₄アルキル（C₃~C₇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され得る。アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、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。アルキル基は、任意選択により、本明細書に記載される1つ以上の置換基で独立して置換され得る。

【0045】

「alk」を含む用語が使用される場合、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」もその定義の一部とみなされ得ることを理解されたい。例えば、限定するものではないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルカノイル、アルケンロキシ、ハロアルキルなどの用語は、文脈によって明確に除外されない限り、全て、アルキルの環状形態を含むものとみなされ得る。

【0046】

「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、C₂~C₈アルケニル、C₂~C₇アルケニル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₅アルケニル及びC₂~C₄アルケニルである。本明細書で使用される特定の範囲は、アルキル部分について上に記載されるように独立した種として記載される範囲の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は、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。アルケニル基は、任意選択により、本明細書に記載される1つ以上の置換基で独立して置換され得る。

【0047】

「アルキニル」は、鎖に沿った任意の安定点で生じ得る1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する分岐状または直鎖状の脂肪族炭化水素基、例えば、C₂~C₈アルキニルまたはC₂~C₆アルキニルである。本明細書中で使用する特定の範囲は、アルキル部分について上述したように、その範囲の独立した種として説明される各メンバーを有するアルキニル基を示す。アルキニルの例としては、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。アルキニル基は、任意選択により、本明細書に記載される1つ以上の置換基で独立して置換され得る。

【0048】

「ハロアルキル」は、最大許容数のハロゲン原子までの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の両方のアルキル基を示す。ハロアルキルの例としては、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。ハロアルキル基は、任意選択により、本明細書に記載される1つ以上の置換基で独立して置換され得る。

【0049】

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

【0050】

「アリール」は、1つ以上の芳香環に炭素のみを含有する芳香族基を示す。一実施形態において、アリール基は、1~3個の単独または縮合した環を含有し、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は、炭素または非炭素の原子または基で更に置換され得る。そのような置換は、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個のヘテロ原子を任意選択で含有する4~7員または5~7員の飽和または部分不飽和の環状基への融合を含み

10

20

30

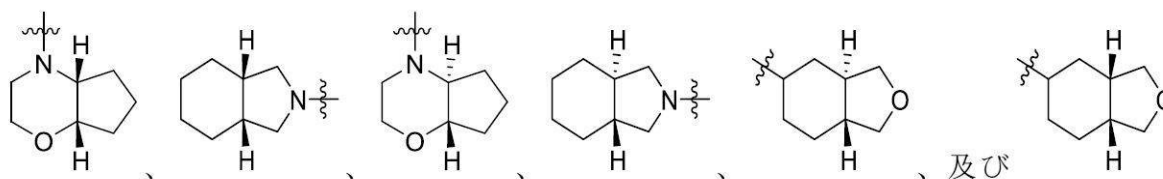
40

50

【0053】

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、「二環式複素環」という用語は、シス及びトランスの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は、

【化48】



10

が挙げられる。

【0054】

「ヘテロアリール」とは、N、O、S、B、及びPから選択される（そして典型的には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有し、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有し、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員の芳香環を含有する、安定した二環式または三環式系を指す。一実施形態において、唯一のヘテロ原子は、窒素である。一実施形態において、唯一のヘテロ原子は、酸素である。一実施形態において、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、典型的に、5個または6個の環原子を有する。いくつかの実施形態において、二環式ヘテロアリール基は、8～10員のヘテロアリール基であり、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族環に縮合しており、結合点が芳香環である、8個または10個の環原子を含有する基である。ヘテロアリール基中のS原子及び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。一実施形態において、ヘテロアリール基中のS原子及びO原子の総数は、2以下である。別の実施形態において、芳香族複素環中のS原子及び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は、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、イソオキサゾリル、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、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、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、チアジニル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、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、任意選択により、本明細書に記載される1つ以上の置換基で独立して置換され得る。

20

30

40

【0055】

「剤形」とは、活性薬剤の投与単位を意味する。剤形の例としては、錠剤、カプセル剤、注射剤、懸濁剤、液剤、乳剤、インプラント、粒子、球体、クリーム剤、軟膏剤、坐剤、吸入用形態、経皮用形態、頬側用、舌下用、局所用、ゲル剤、粘膜用などが挙げられる。「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。

【0056】

「医薬組成物」は、少なくとも1つの活性薬剤と、薬学的に許容される担体などの少なくとも1つの他の物質とを含む、組成物である。「医薬品の組み合わせ」は、少なくとも2つの活性薬剤の組み合わせであり、これらの活性薬剤は、単一の剤形に組み合わされてもよいし、本明細書に記載される任意の障害を治療するためにこれらの活性薬剤と一緒に

50

使用される説明書とともに別個の剤形で一緒に提供されてもよい。

【0057】

「薬学的に許容される塩」は、本開示の化合物の誘導体であって、親化合物が、その無機及び有機の薬学的に許容される酸または塩基の付加塩を作製することによって改変されているものである。本発明の化合物の塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性部分を含有する親化合物から合成され得る。一般的に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を化学量論量の適切な塩基（Na、Ca、Mg、またはK水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など）と反応させることによって、またはこれらの化合物の遊離塩基形態を化学量論量の適切な酸と反応させることによって調製され得る。そのような反応は、典型的に、水もしくは有機溶媒中、またはその2つの混合物中で実施される。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典型的である。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更に含む。

10

【0058】

薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉍酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩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、ヒトの摂取が許容される塩、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は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などの無機酸から誘導されるもの、及び酢酸、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、イセチオン酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{1\sim 4}-\text{COOH}$ などの有機酸から調製される塩、または同じ対イオンを生成する異なる酸を使用するものが挙げられる。更なる好適な塩の一覧は、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985)に見出され得る。

20

【0059】

本開示による医薬組成物／組み合わせに適用される「担体」という用語は、活性化合物とともに提供される希釈剤、賦形剤、またはビヒクルを指す。

30

【0060】

「薬学的に許容される賦形剤」または「薬学的に許容される担体」は、区別なく使用され得、また、一般的に安全であり、ヒトの摂取に関して許容可能であり、宿主への投与、一般的にはヒトへの投与に生物学的にも他の形でも不適切ではない、医薬組成物／組み合わせを調製するのに有用な賦形剤を意味する。一実施形態において、獣医学的使用に許容可能な賦形剤が使用される。一実施形態において、哺乳動物での使用、特にヒトでの使用に許容可能な賦形剤が使用される。

【0061】

「患者」または「宿主」または「対象」は、限定するものではないが、古典補体経路の調節または本明細書に記載される化合物の1つで治療可能な状態を含む、本明細書に具体的に記載される障害のいずれかの治療または予防を必要とするヒトまたは非ヒト動物である。典型的に、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、哺乳動物、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。

40

【0062】

本明細書中で使用される「プロドラッグ」は、宿主に *in vivo* で投与された場合に親薬物に変換される化合物を意味する。本明細書中で使用される場合、「親薬物」という用語は、本明細書中に記載される化合物のいずれかを意味する。プロドラッグは、親薬

50

物の特性の増強または親薬物の薬学的もしくは薬物動態学的特性の改善、薬物の *in vivo* 半減期の延長を含む、任意の所望の効果を達成す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* 生成の条件を調節することにおいて、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は、脱離可能な基、または脱離可能な基の部分の共有結合、例えば、限定するものではないが、特に、アシル化、リン酸化、ホスホニル化、ホスホロアミデート誘導体、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、または無水物が挙げられる。

【0063】

「化合物を少なくとも1つの更なる活性薬剤とともに提供する」とは、例えば、一実施形態において、化合物及び更なる活性薬剤（複数可）が、単一の投与剤形で同時に提供されること、別個の投与剤形で併用で提供されること、または別個の投与剤形で提供されることを意味し得る。一実施形態において、化合物の投与は、化合物と少なくとも1つの更なる活性薬剤の両方が患者の血流中に存在する時間内で一定の時間量を置いてなされる。特定の実施形態において、化合物及び更なる活性薬剤は、同じ医療従事者によって患者に処方される必要はない。特定の実施形態において、1つ以上の更なる活性薬剤は、処方箋を必要としない。化合物または少なくとも1つの更なる活性薬剤の投与は、任意の適切な経路、例えば、経口錠剤、経口カプセル剤、経口液剤、吸入、注射、坐剤、非経口、舌下、頬側、静脈内、大動脈内、経皮、高分子制御送達、非高分子制御送達、ナノもしくはマイクロ粒子、リポソーム、及び／または局所接触を介してなされ得る。一実施形態において、併用療法の形態における投与のための説明書が薬物ラベルで提供される。

【0064】

本開示の医薬組成物／組み合わせの「治療上有効な量」とは、宿主に投与されたときに、症状の緩和または疾患自体の軽減もしくは減退などの治療上の利益を提供するのに有効な量を意味する。一実施形態において、治療上有効な量は、患者の血液、血清、または組織における溶血の検出可能レベルが顕著に増加するのを防ぐか、または顕著に低減させるのに十分な量である。

【0065】

N-オキシド

特定の実施形態において、活性化合物のいずれも、そのN-オキシド形態で、それを必要とする患者に提供することができる。一実施形態において、活性化合物または活性化合物の前駆体のN-オキシドは、製造スキームで使用される。更に別の実施形態において、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、好適なペルオキシ酸またはペルオキシドと処理して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、レニウム系触媒の存在下、穏やかな反応条件下で過炭酸ナトリウムなどの酸化剤により処理することで、N-オキシド化合物が生成され得る。当業者であれば、化学反応を実施するには、適切な保護基が必要とな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を参照されたい。

【0066】

本開示の他の態様において、硫黄を含む活性化合物はいずれも、スルホキシドまたはスルホン形態で、それを必要とする患者に提供することができる。異なる実施形態において、活性化合物または活性化合物の前駆体のうちの1つのスルホキシドまたはスルホンは、製造スキームで使用される。本明細書に記載される選択された化合物中の硫黄原子を、既知の方法を使用して酸化することで、スルホキシド

10

20

30

40

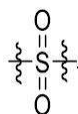
50

【化 4 9】



またはスルホン

【化 5 0】



が形成され得る。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、スルフィドをスルホキシドに酸化するのに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) を参照されたい。炭化タンタルによって触媒される 30% 水素ペルオキシドによるスルフィドの酸化は、スルホキシドを高収率でもたらす。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) を参照されたい。スルフィドは、例えば、触媒として炭化ニオブウムを使用してスルホンに酸化することができる。Kirihara, A., et al., “Tantalum Carbide or Niobium Carbide Catalyzed Oxidation of Sulfides with Hydrogen Peroxide: Highly Efficient and Chemoselective Syntheses of Sulfoxides and Sulfones”, Synlett, 1557-1561 (2010) を参照されたい。尿素-過酸化水素付加化合物は、スルフィドからスルホンへの酸化のための安定した安価かつ取り扱いが容易な試薬である。Varma, R. S. and Naicker, K. P., “The Urea-Hydrogen Peroxide Complex: Solid-State Oxidative Protocols for Hydroxylated Aldehydes and Ketones (Dakin Reaction), Nitriles, Sulfides, and Nitrogen Heterocycles”, Org. Lett., 1, 189-191 (1999) を参照されたい。当業者であれば、硫黄原子を酸化して所望の化合物を生成する際に、窒素などの他のヘテロ原子を保護し、次いで、脱保護する必要があることを認識するであろう。

【0067】

「アルキル」の実施形態

一実施形態において、「アルキル」とは、C₁~C₁₀アルキル、C₁~C₉アルキル、C₁~C₈アルキル、C₁~C₇アルキル、C₁~C₆アルキル、C₁~C₅アルキル、C₁~C₄アルキル、C₁~C₃アルキル、またはC₁~C₂アルキルである。

【0068】

一実施形態において、「アルキル」は、1個の炭素を有する。

【0069】

一実施形態において、「アルキル」は、2個の炭素を有する。

【0070】

一実施形態において、「アルキル」は、3個の炭素を有する。

【0071】

一実施形態において、「アルキル」は、4個の炭素を有する。

【0072】

一実施形態において、「アルキル」は、5個の炭素を有する。

【0073】

一実施形態において、「アルキル」は、6個の炭素を有する。

【0074】

「アルキル」の非限定的な例としては、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。

【0075】

「アルキル」の更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。

【0076】

「アルキル」の更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。

【0077】

「アルキル」の更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。

【0078】

「アルキル」の更なる非限定的な例としては、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。

【0079】

「ハロアルキル」の実施形態

一実施形態において、「ハロアルキル」は、 $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_9$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_7$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_5$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルである。

【0080】

一実施形態において、「ハロアルキル」は、1個の炭素を有する。

【0081】

一実施形態において、「ハロアルキル」は、1個の炭素及び1個のハロゲンを有する。

【0082】

一実施形態において、「ハロアルキル」は、1個の炭素及び2個のハロゲンを有する。

【0083】

一実施形態において、「ハロアルキル」は、1個の炭素及び3個のハロゲンを有する。

【0084】

一実施形態において、「ハロアルキル」は、2個の炭素を有する。

【0085】

一実施形態において、「ハロアルキル」は、3個の炭素を有する。

【0086】

一実施形態において、「ハロアルキル」は、4個の炭素を有する。

【0087】

一実施形態において、「ハロアルキル」は、5個の炭素を有する。

【0088】

一実施形態において、「ハロアルキル」は、6個の炭素を有する。

【0089】

「ハロアルキル」の非限定的な例として：

10

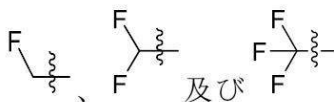
20

30

40

50

【化 5 1】

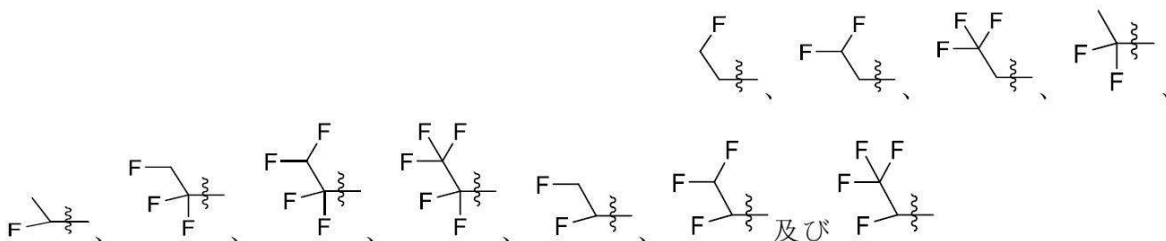


が挙げられる。

【0090】

「ハロアルキル」の更なる非限定的な例として：

【化 5 2】



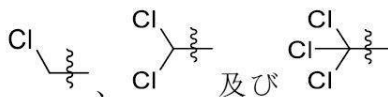
10

が挙げられる。

【0091】

「ハロアルキル」の更なる非限定的な例として：

【化 5 3】



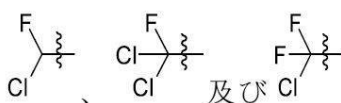
20

が挙げられる。

【0092】

「ハロアルキル」の更なる非限定的な例として：

【化 5 4】



30

が挙げられる。

【0093】

「アリール」の実施形態

一実施形態において、「アリール」は、6炭素の芳香族基（フェニル）である。

【0094】

一実施形態において、「アリール」は、10炭素の芳香族基（ナフチル）である。

40

【0095】

一実施形態において、「アリール」は、「置換アリール」である。

【0096】

「ヘテロアリール」の実施形態

一実施形態において、「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。

【0097】

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

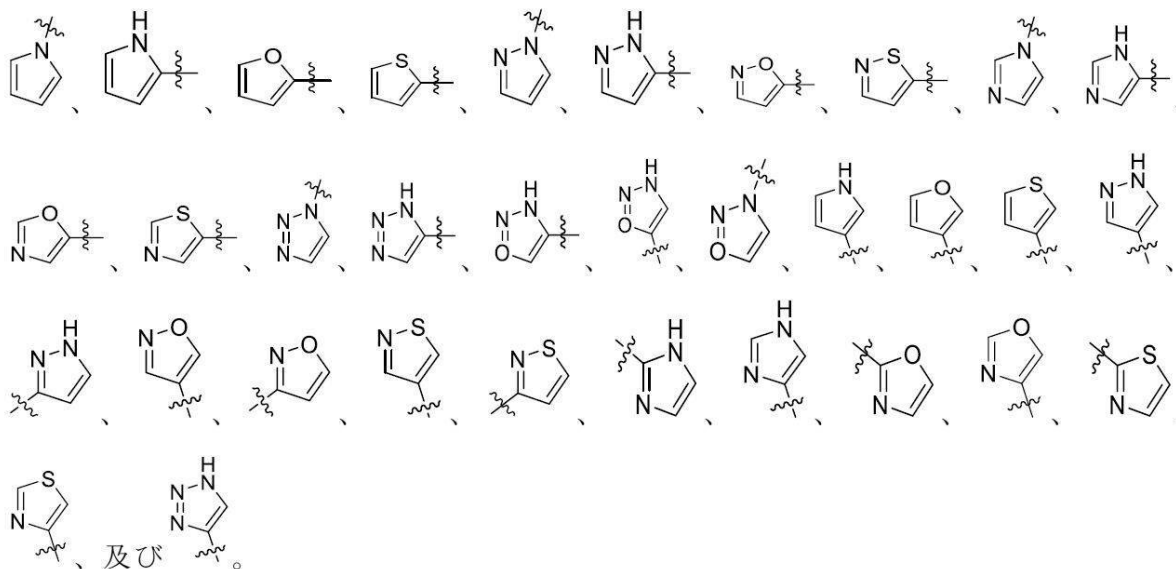
50

トリアゾールが挙げられる。

【0098】

5員の「ヘテロアリール」基の更なる非限定的な例として、以下が挙げられる：

【化55】



10

20

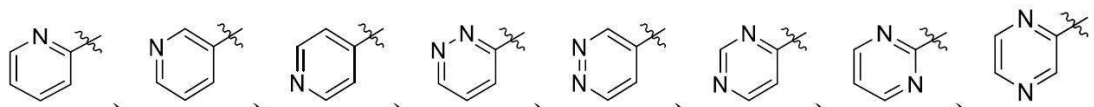
【0099】

一実施形態において、「ヘテロアリール」は、1、2、または3個の窒素原子を含有する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）。

【0100】

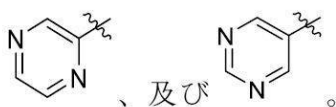
1または2個の窒素原子を有する6員の「ヘテロアリール」基の非限定的な例としては、以下が挙げられる：

【化56】



30

【化57】



【0101】

一実施形態において、「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1または2個の原子を含有する9員の二環式芳香族基である。

40

【0102】

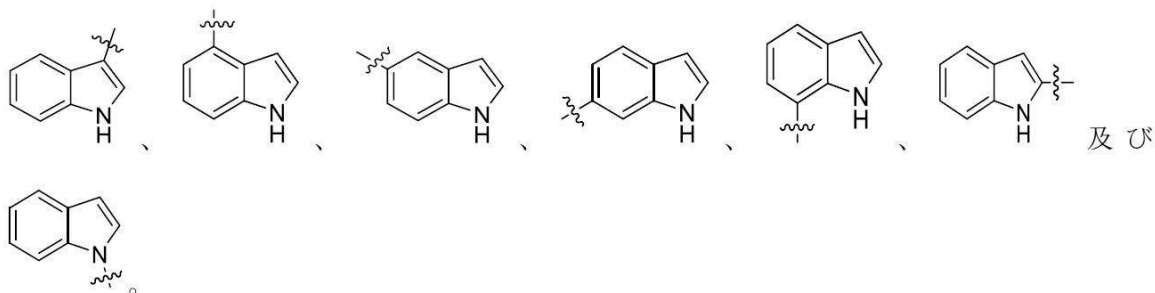
二環式である「ヘテロアリール」基の非限定的な例としては、インドール、ベンゾフラン、イソインドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、アザインドール、アザインダゾール、プリン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾオキサゾール、及びベンゾチアゾールが挙げられる。

【0103】

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

50

【化 5 8】

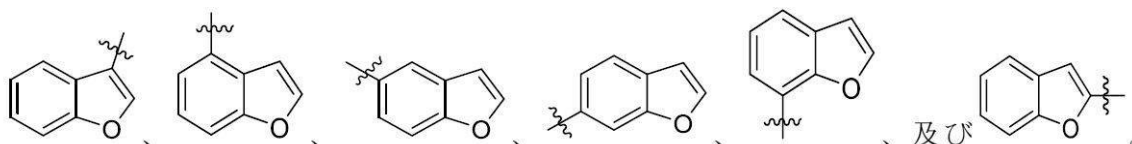


10

【0104】

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

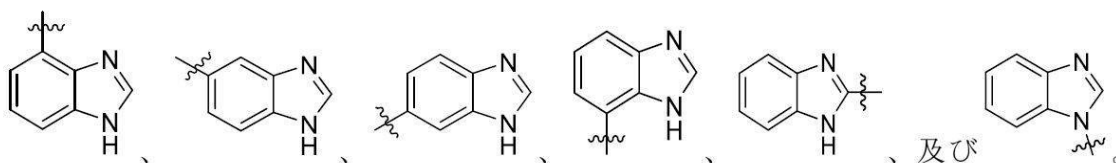
【化 5 9】



【0105】

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

【化 6 0】



20

【0106】

一実施形態において、「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。

30

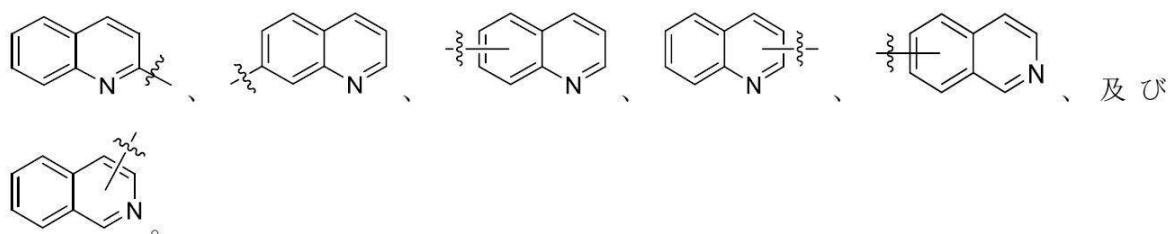
【0107】

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。

【0108】

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

【化 6 1】



40

【0109】

代替的な実施形態において、ヘテロアリールは、テトラゾールである。

【0110】

「シクロアルキル」の実施形態

一実施形態において、「シクロアルキル」は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル、または $C_6 \sim C_8$ シク

50

ロアルキルである。

【0111】

一実施形態において、「シクロアルキル」は、3個の炭素を有する。

【0112】

一実施形態において、「シクロアルキル」は、4個の炭素を有する。

【0113】

一実施形態において、「シクロアルキル」は、5個の炭素を有する。

【0114】

一実施形態において、「シクロアルキル」は、6個の炭素を有する。

【0115】

一実施形態において、「シクロアルキル」は、7個の炭素を有する。

【0116】

一実施形態において、「シクロアルキル」は、8個の炭素を有する。

【0117】

一実施形態において、「シクロアルキル」は、9個の炭素を有する。

【0118】

一実施形態において、「シクロアルキル」は、10個の炭素を有する。

【0119】

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

【0120】

「複素環」の実施形態

一実施形態において、「複素環」とは、1個の窒素と、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。

【0121】

一実施形態において、「複素環」とは、1個の窒素と、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。

【0122】

一実施形態において、「複素環」とは、2個の窒素と、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。

【0123】

一実施形態において、「複素環」とは、1個の酸素と、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。

【0124】

一実施形態において、「複素環」とは、1個の硫黄と、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。

【0125】

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

【0126】

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

【0127】

「複素環」の更なる非限定的な例としては、テトラヒドロフラン、1,3-ジオキサラン、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。

【0128】

「複素環」の更なる非限定的な例としては、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサラン、チアン、1,3-ジチアン、1,4-ジチアン、モルホリン

10

20

30

40

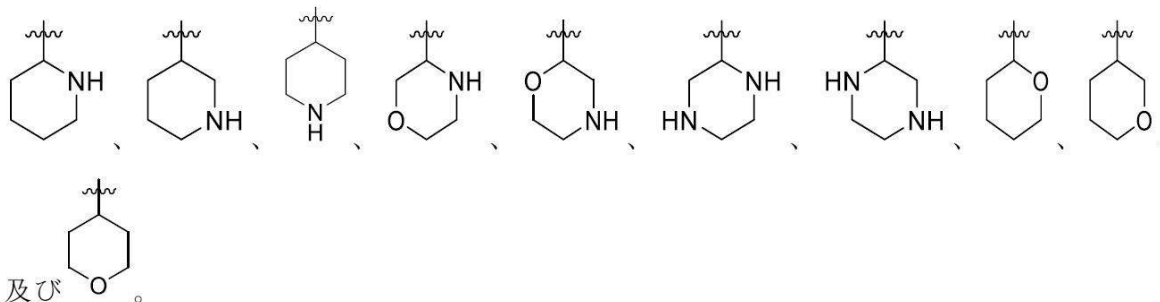
50

、及びチオモルホリンが挙げられる。

【0129】

「複素環」の非限定的な例として、以下も挙げられる：

【化62】

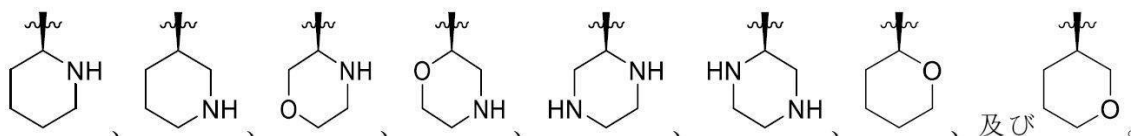


10

【0130】

「複素環」の更なる非限定的な例として、以下が挙げられる：

【化63】

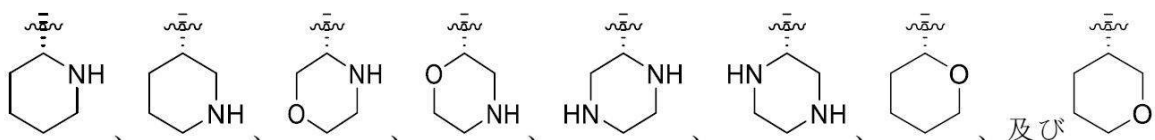


20

【0131】

「複素環」の更なる非限定的な例として、以下が挙げられる：

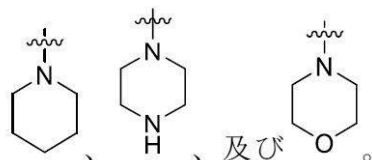
【化64】



【0132】

「複素環」の非限定的な例として、以下も挙げられる：

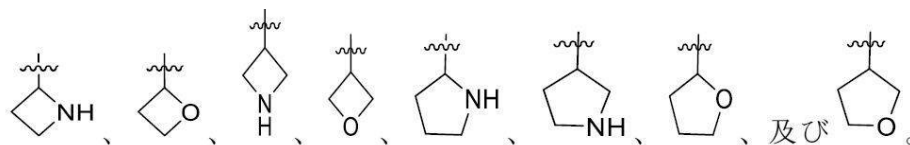
【化65】



【0133】

「複素環」の非限定的な例として、以下も挙げられる：

【化66】

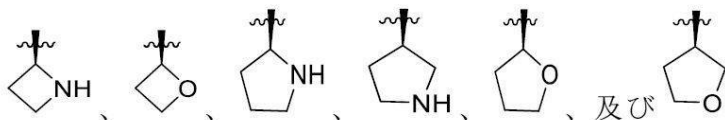


【0134】

「複素環」の更なる非限定的な例として、以下が挙げられる：

50

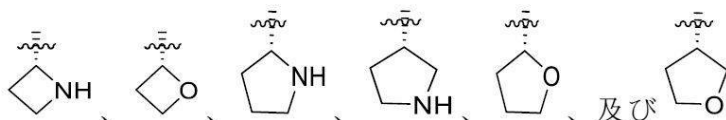
【化 6 7】



【0 1 3 5】

「複素環」の更なる非限定的な例として、以下が挙げられる：

【化 6 8】



10

【0 1 3 6】

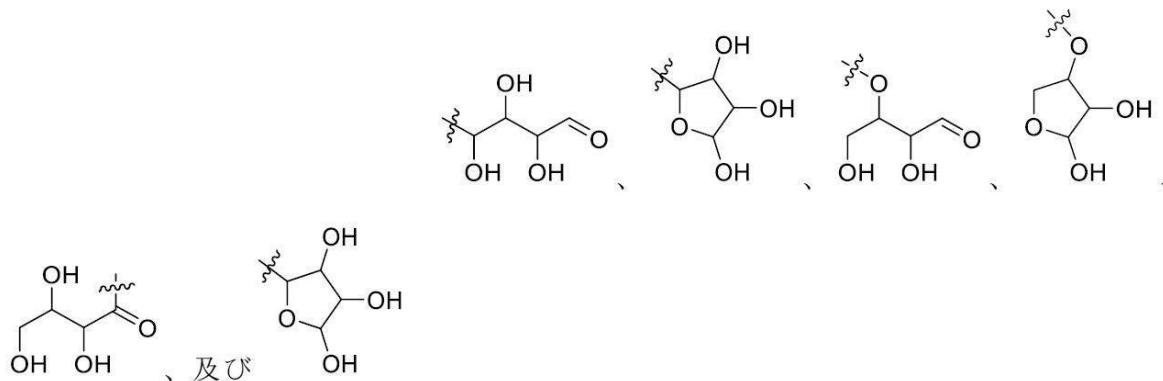
「糖」の実施形態

一実施形態において、「糖」とは、式 $C_3H_5O_3$ 、 $C_4H_7O_4$ 、 $C_5H_9O_5$ 、 $C_6H_{11}O_6$ 、 $C_7H_{13}O_7$ 、または $C_8H_{15}O_8$ の化合物を指す。

【0 1 3 7】

糖の非限定的な例としては、

【化 6 9】



20

30

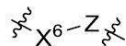
が挙げられる。

【0 1 3 8】

本発明の更なる実施形態：

一実施形態において、

【化 7 0】

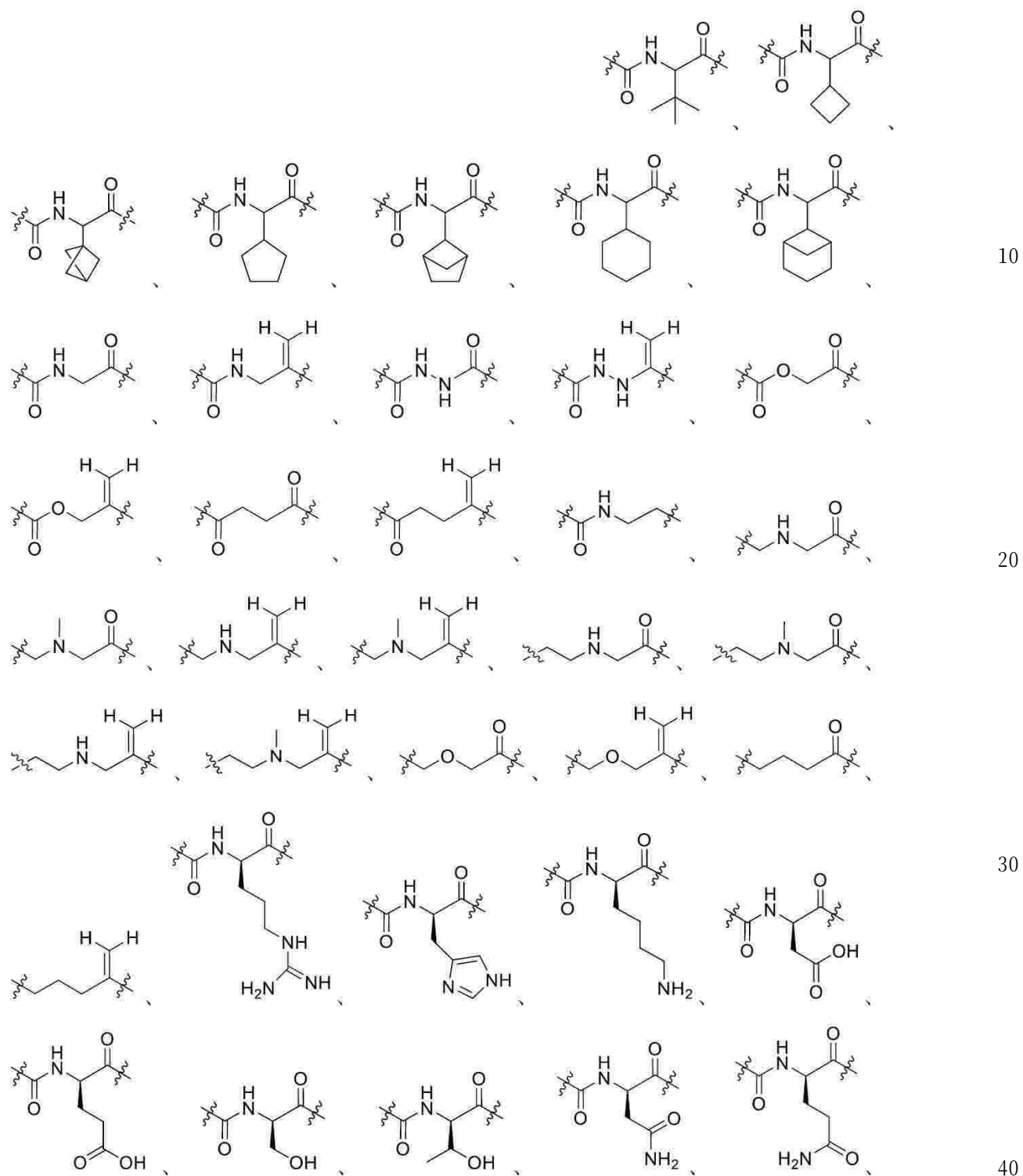


40

は、以下から選択される：

50

【化 7 1】



10

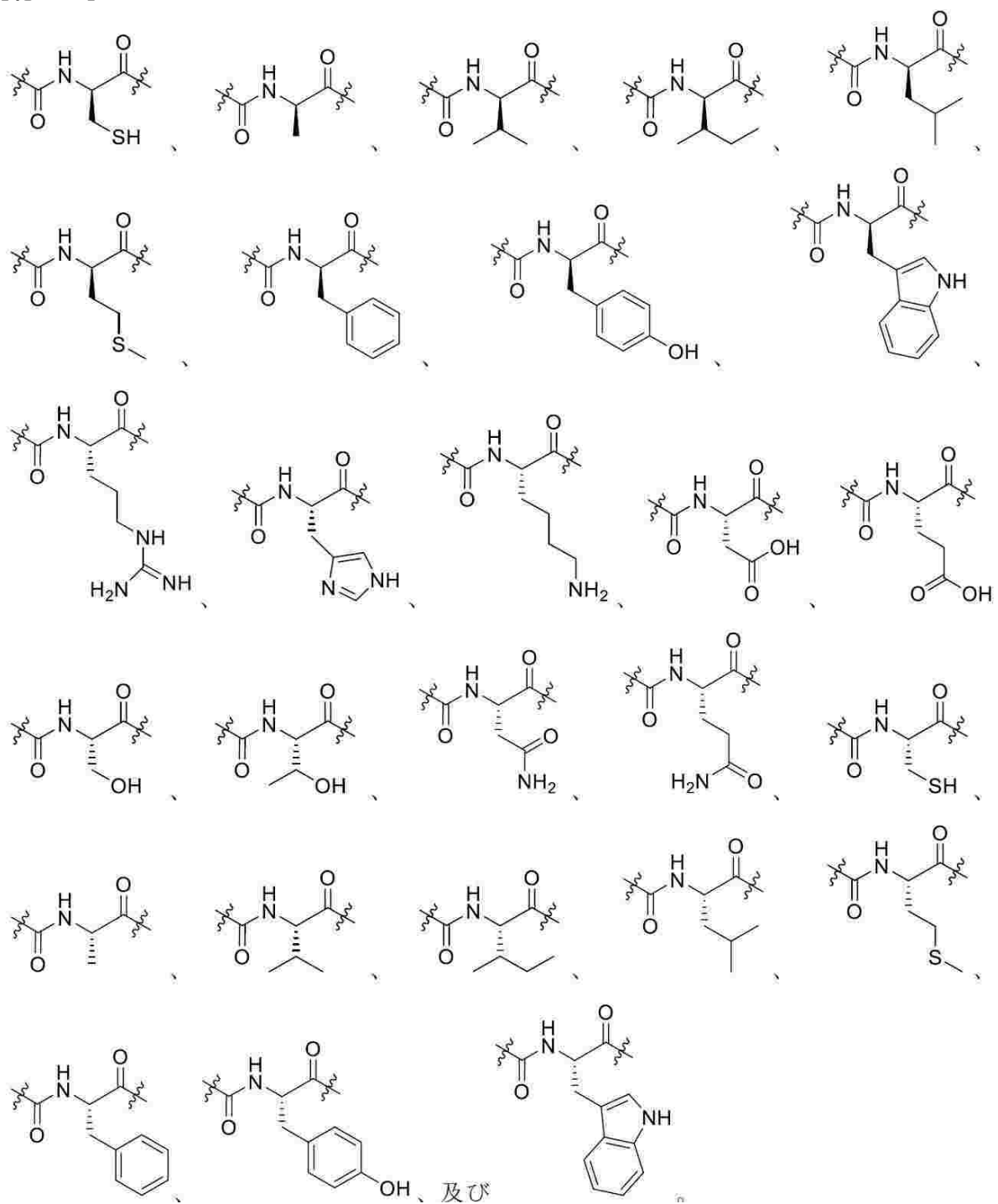
20

30

40

50

【化 7 2】



10

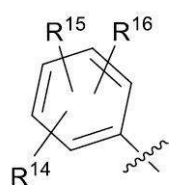
20

30

【0 1 3 9】

一実施形態において、

【化 7 3】

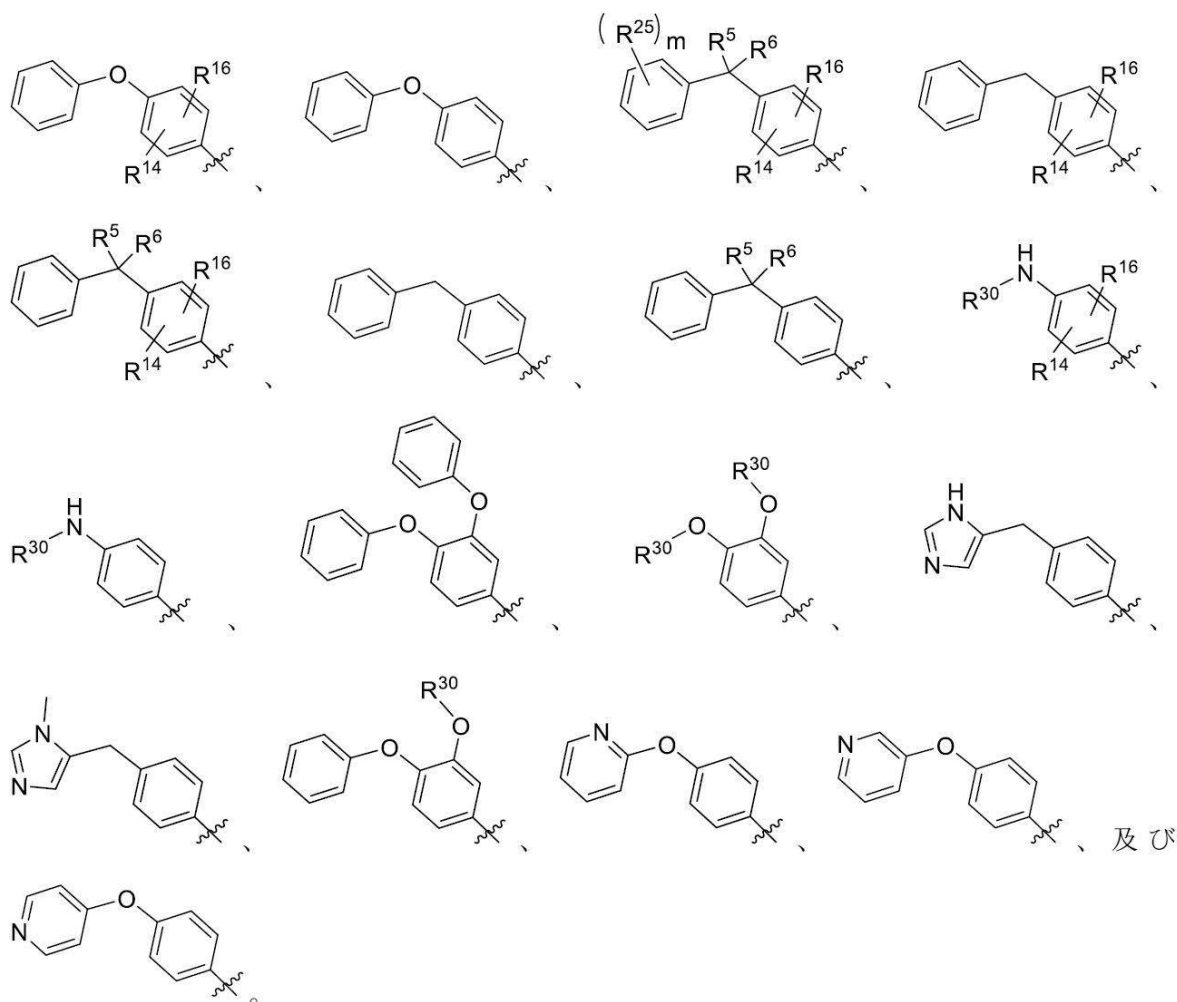


は、以下から選択される：

40

50

【化 7 4】



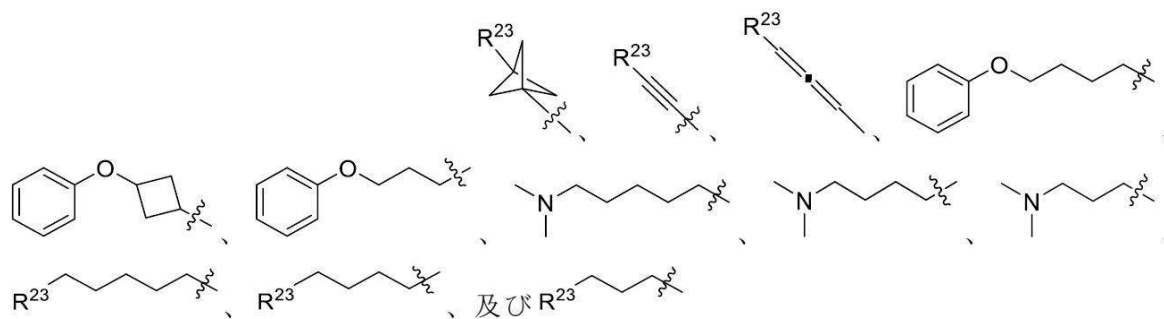
10

20

【0140】

一実施形態において、 R^{22} は、

【化 7 5】



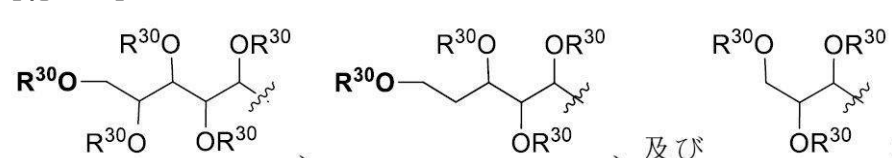
40

から選択される。

【0141】

一実施形態において、 R^{22} は、

【化 7 6】



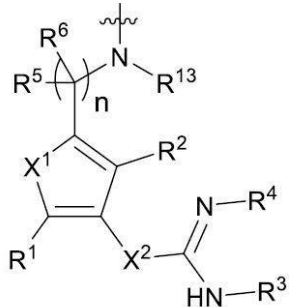
50

から選択される。

【0142】

一実施形態において、

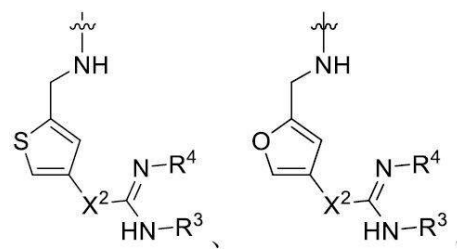
【化77】



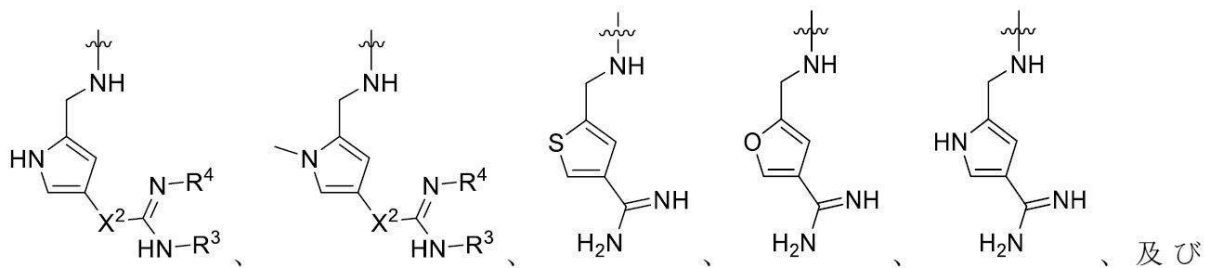
10

は、

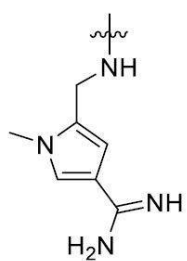
【化78】



20



30



から選択される。

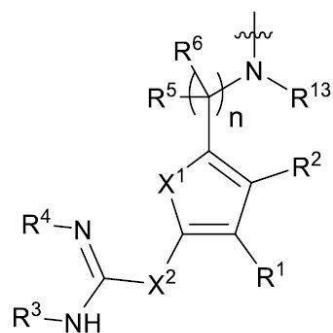
【0143】

一実施形態において、

40

50

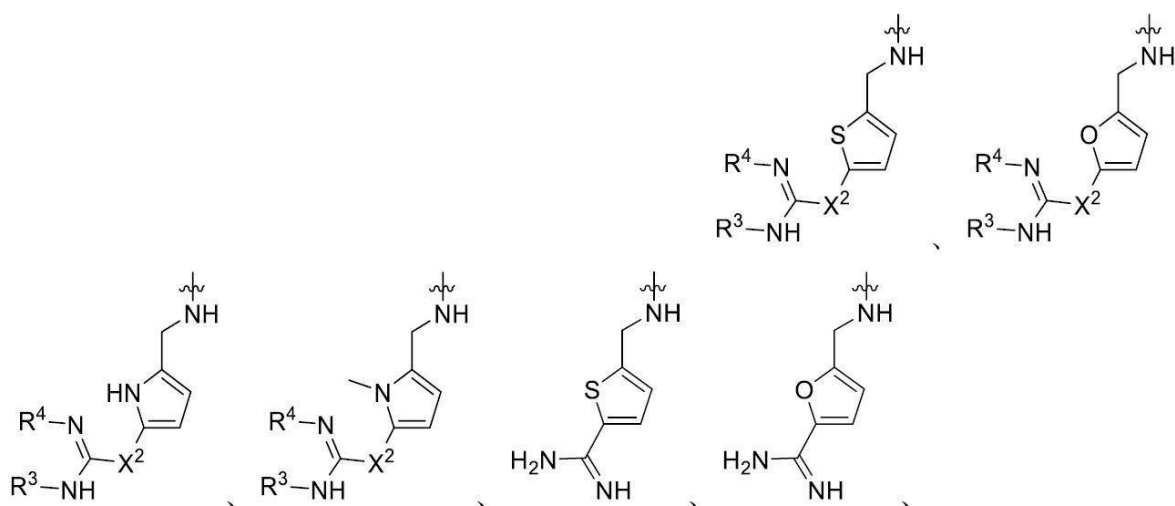
【化 7 9】



10

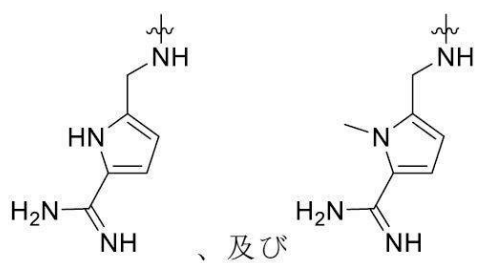
は、

【化 8 0】



20

【化 8 1】



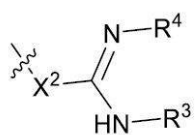
30

から選択される。

【0 1 4 4】

一実施形態において、

【化 8 2】

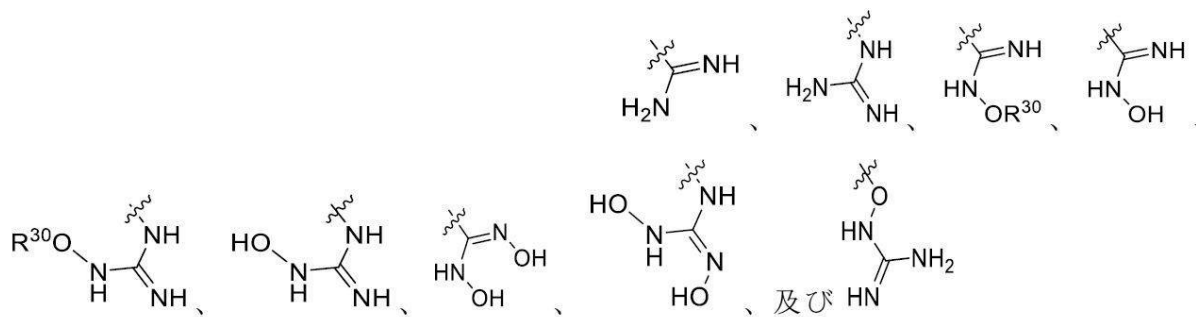


は、

40

50

【化 8 3】

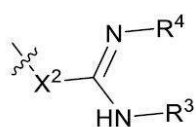


から選択される。

【 0 1 4 5 】

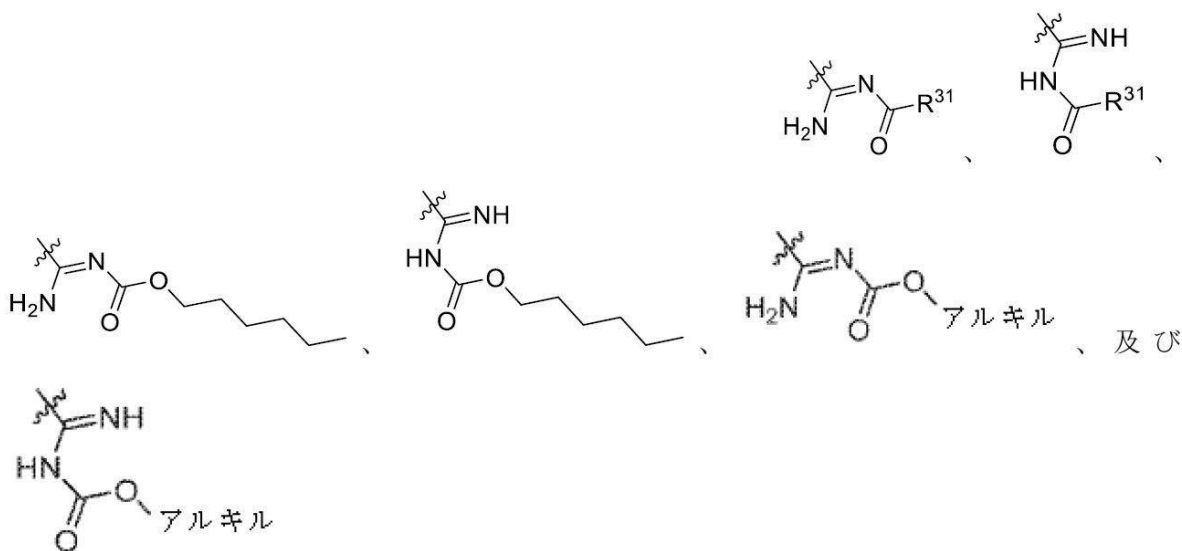
別の実施形態において、

【化 8 4】



は、

【化 8 5】

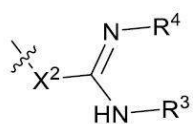


から選択される。

【 0 1 4 6 】

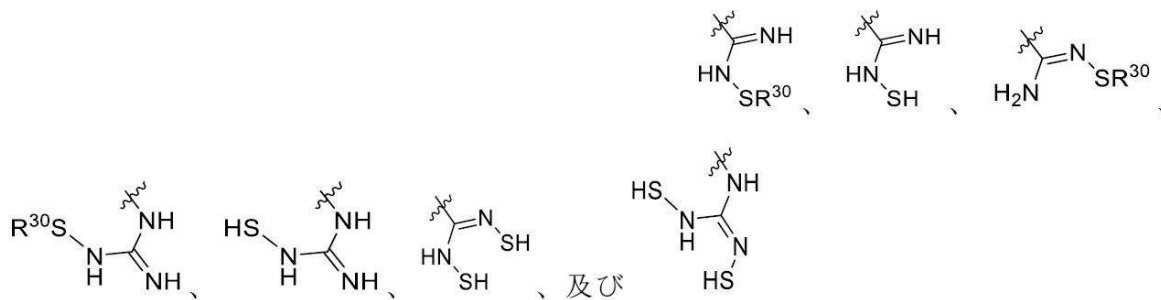
別の実施形態において、

【化 8 6】



は、

【化 8 7】



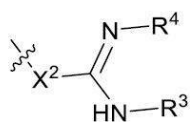
10

から選択される。

【 0 1 4 7】

別の実施形態において、

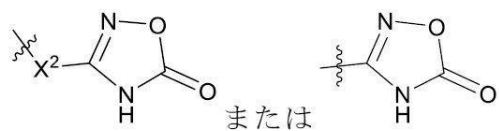
【化 8 8】



20

は、

【化 8 9】

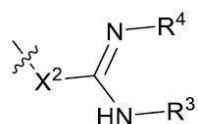


である。

【 0 1 4 8】

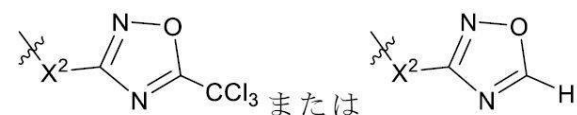
別の実施形態において、

【化 9 0】



は、

【化 9 1】



40

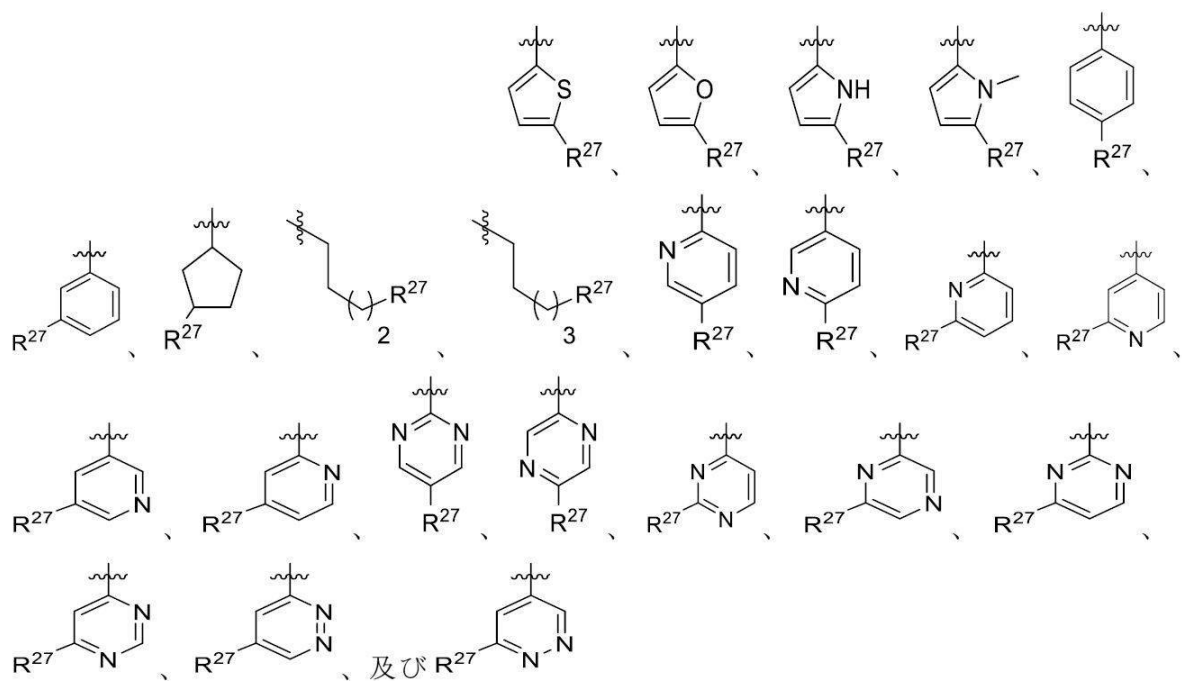
である。

【 0 1 4 9】

一実施形態において、 R^{26} は、

50

【化 9 2】



10

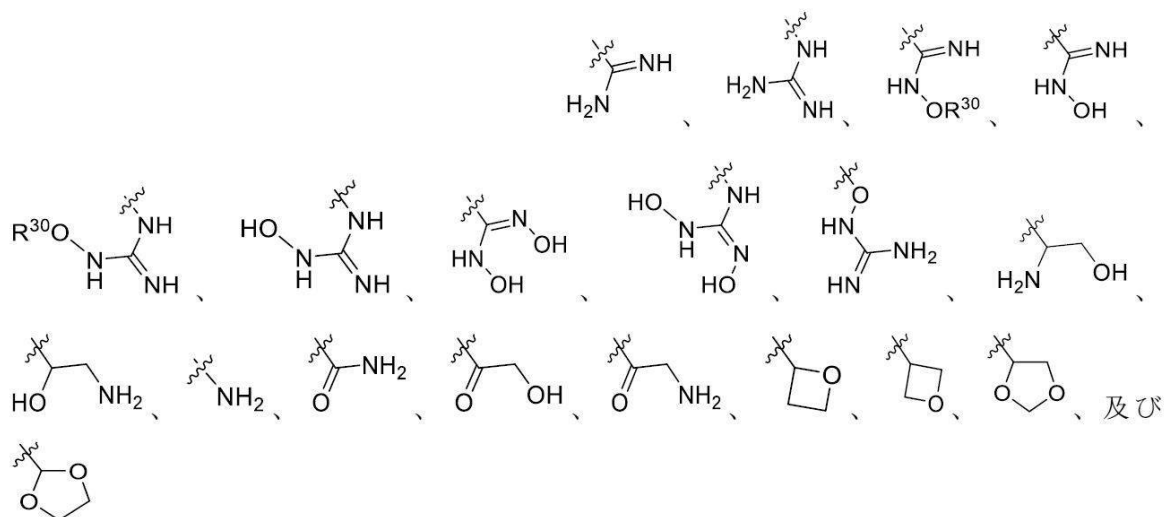
20

から選択される。

【0150】

一実施形態において、 R^{27} は、

【化 9 3】



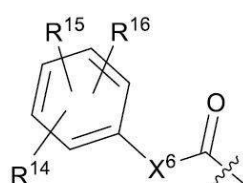
30

から選択される。

【0151】

一実施形態において、

【化 9 4】

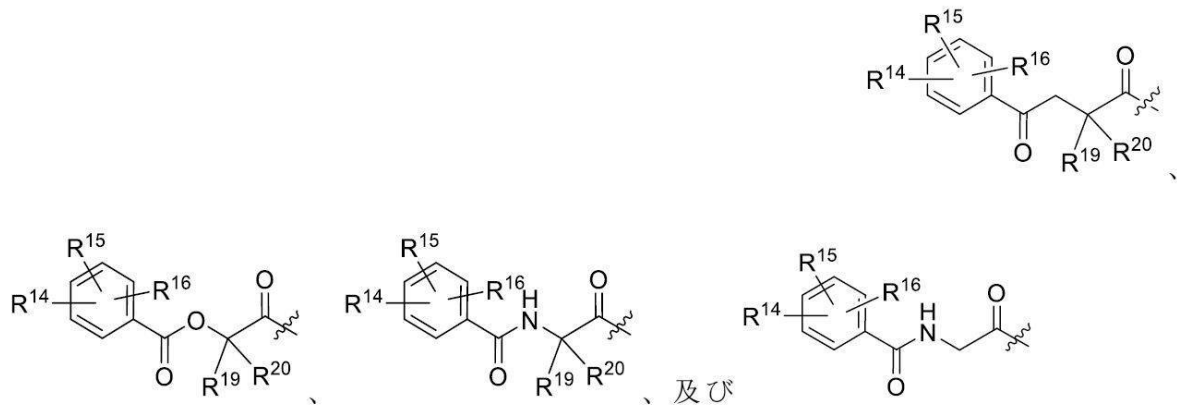


40

50

は、

【化 9 5】

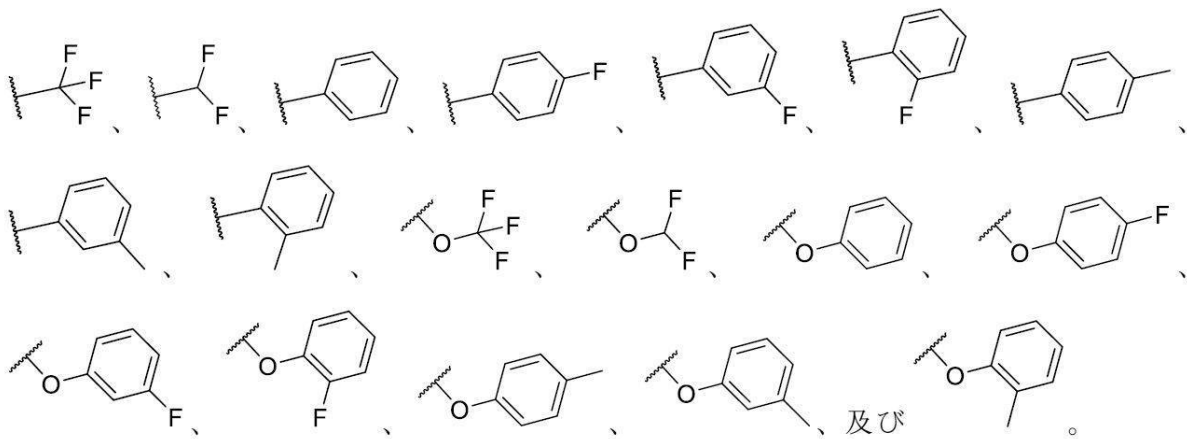


から選択される。

【0 1 5 2】

一実施形態において、 R^{21} は、以下から選択される：

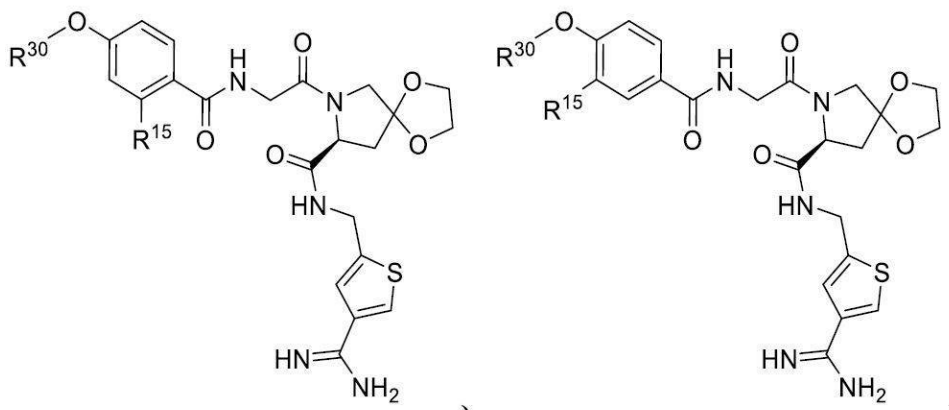
【化 9 6】



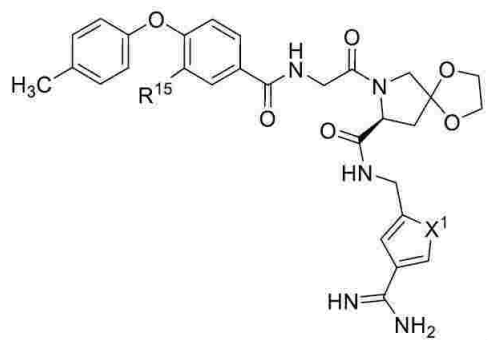
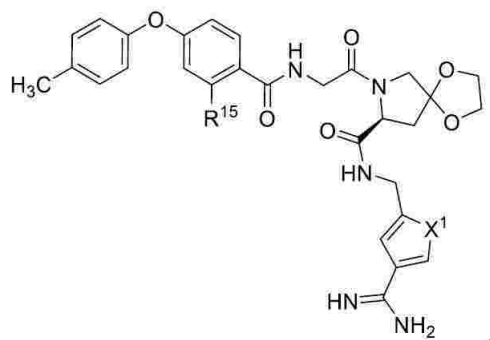
【0 1 5 3】

一態様において、以下から選択される式 I の化合物が提供される：

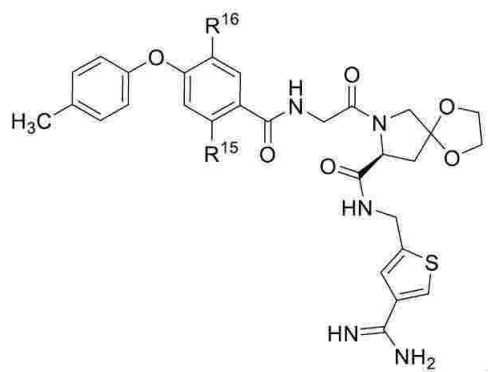
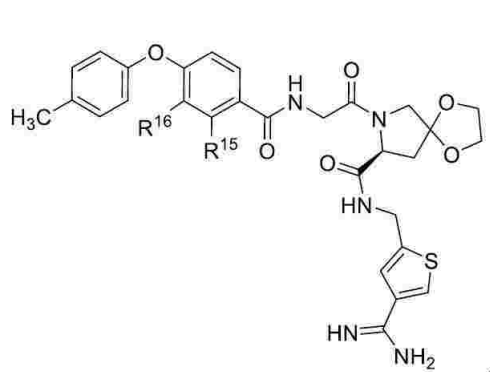
【化 9 7】



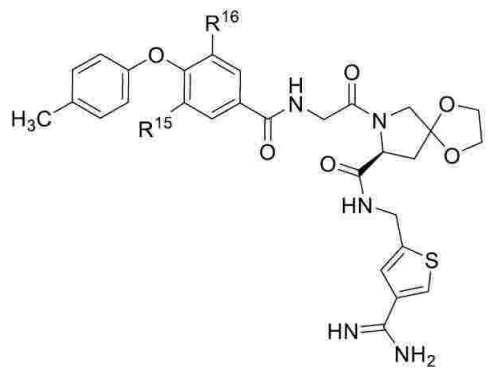
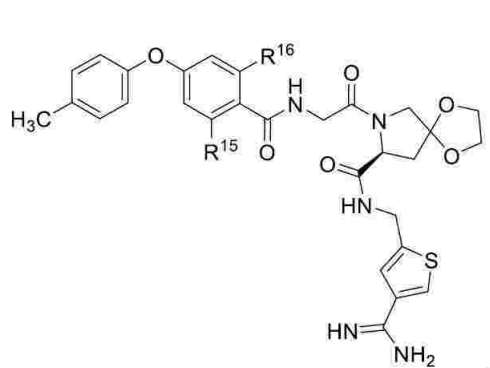
【化 9 8】



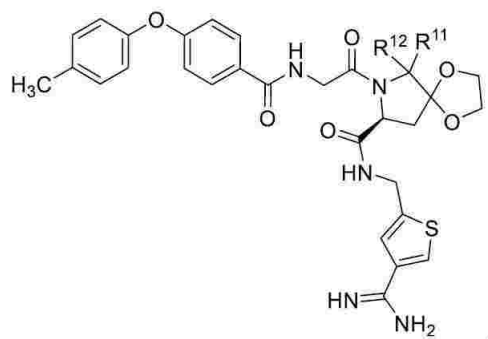
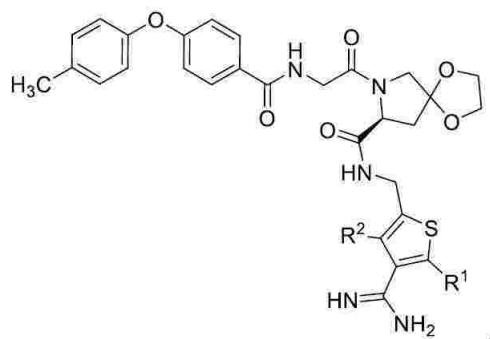
10



20

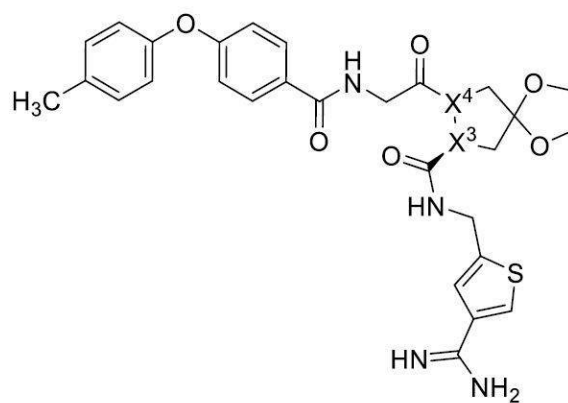


30

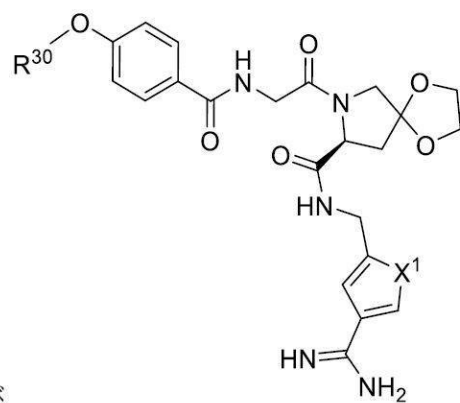


40

50

[illegible]

10



20

及び

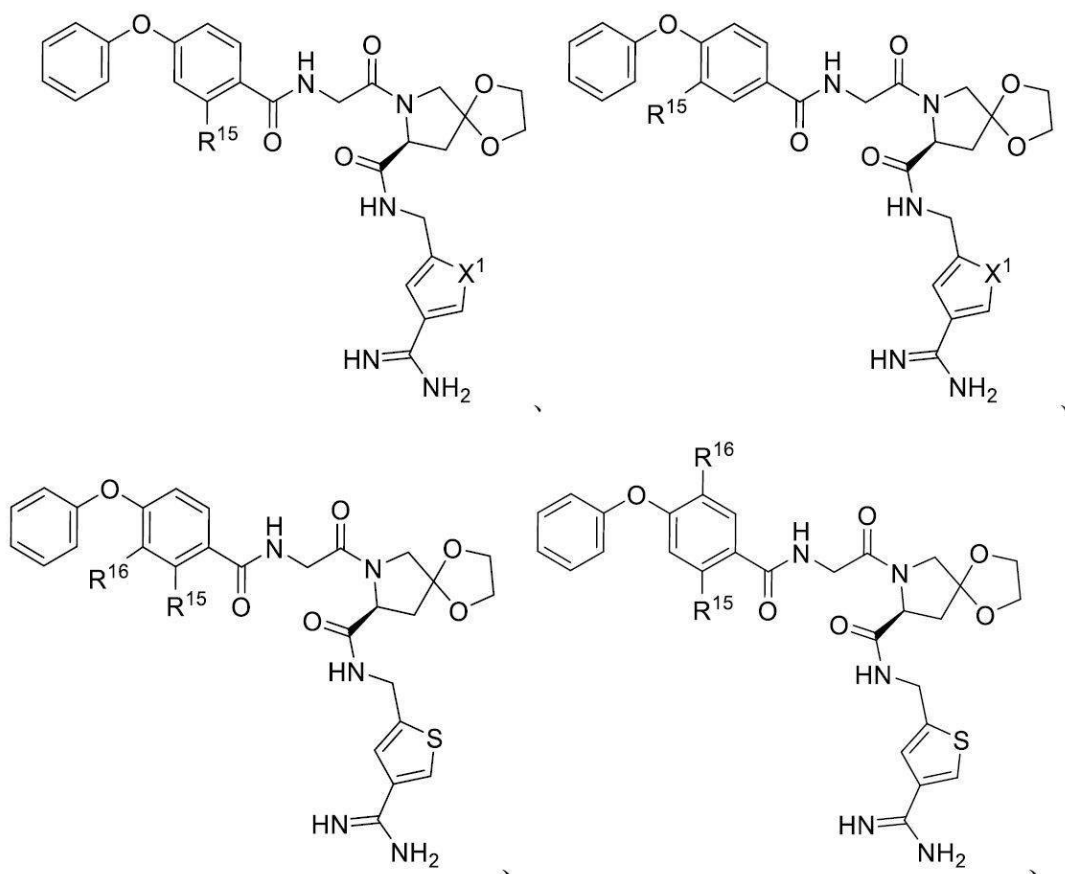
一態様において、以下から選択される式Ⅰの化合物が提供される：

30

40

50

【化 1 0 0】



10

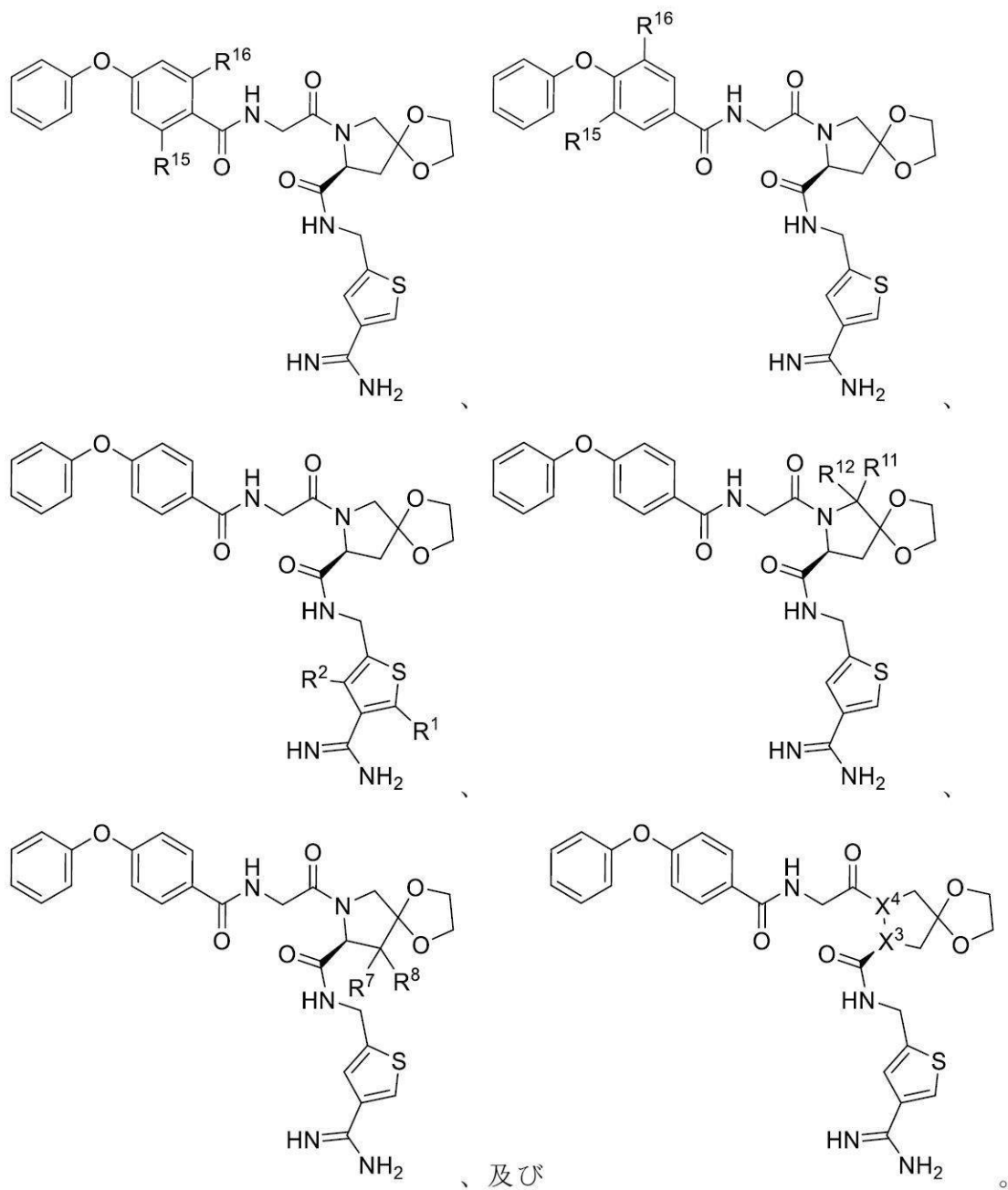
20

30

40

50

【化 1 0 1】



【 0 1 5 5】

一態様において、以下から選択される式 I の化合物が提供される：

10

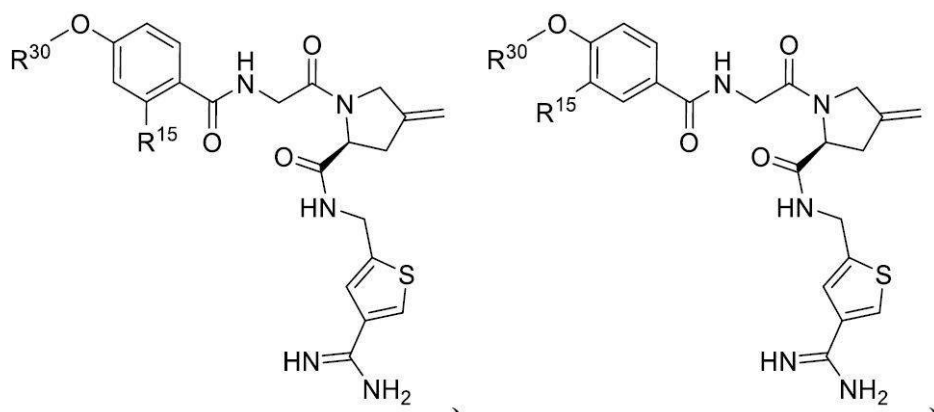
20

30

40

50

【化 1 0 2】



10

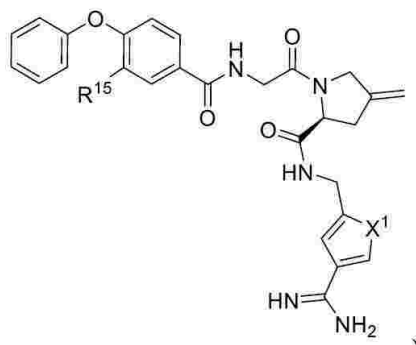
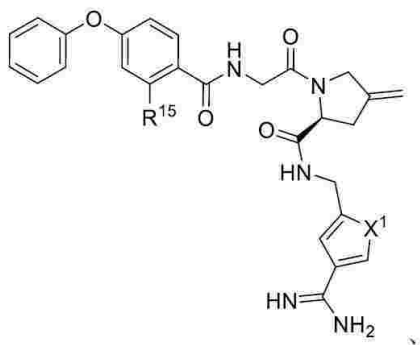
20

30

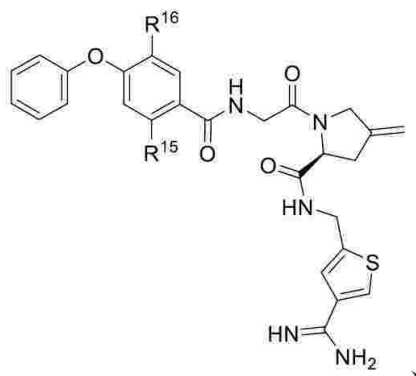
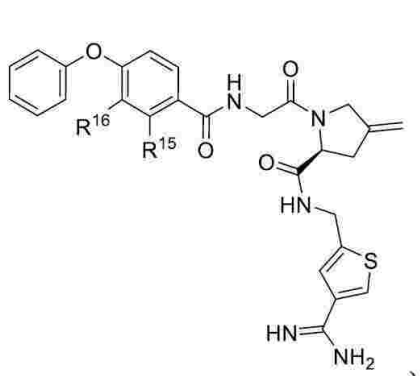
40

50

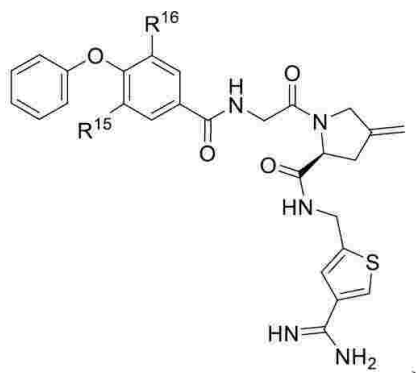
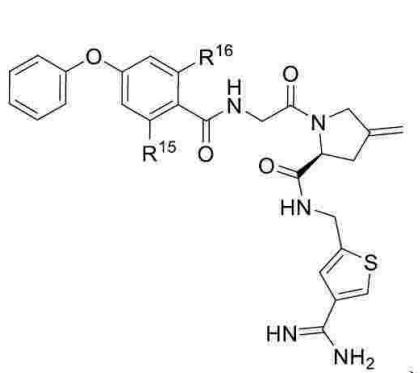
【化 1 0 3】



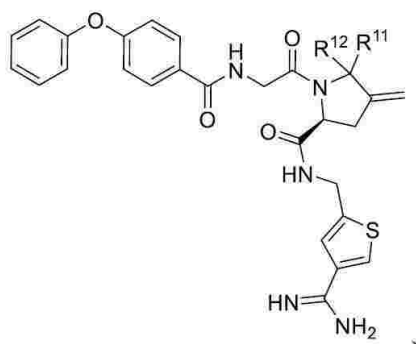
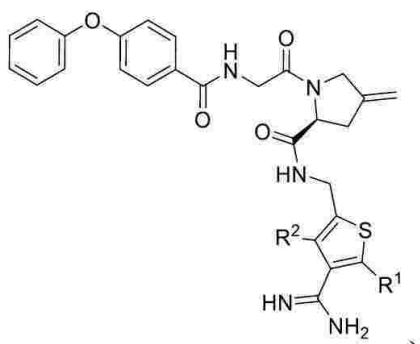
10



20



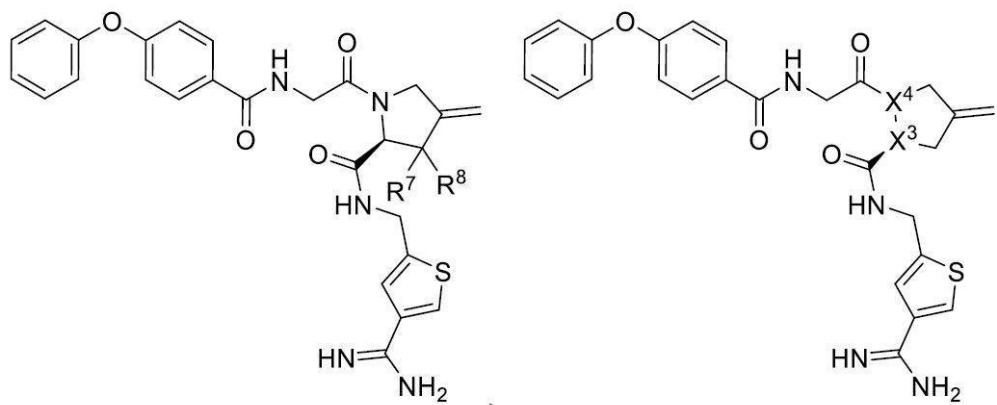
30



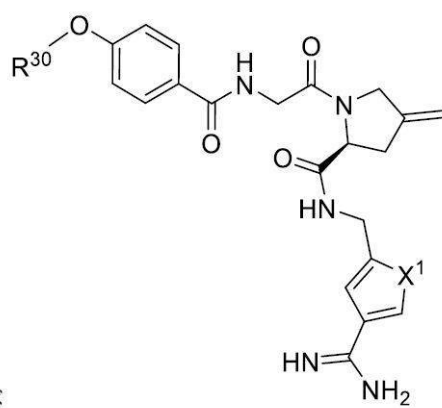
40

50

【化 1 0 4】



10



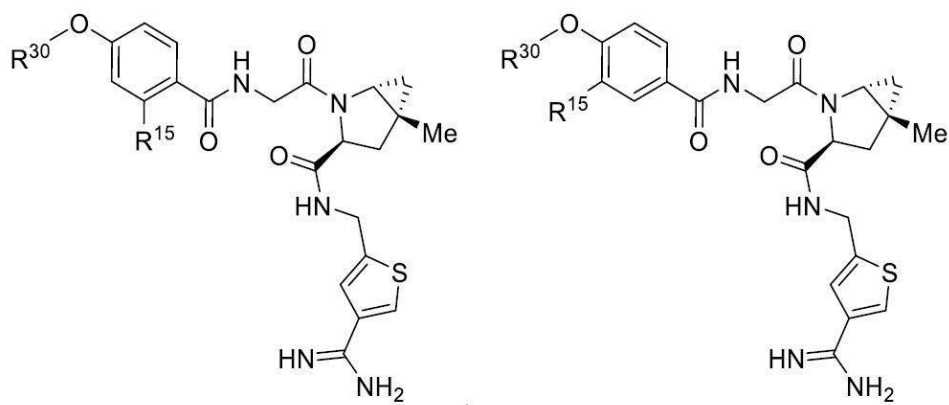
20

及び

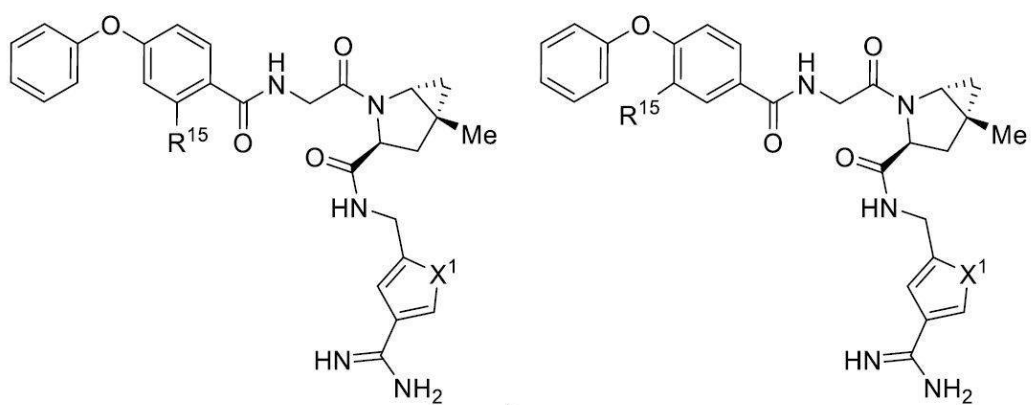
【 0 1 5 6】

一態様において、本開示の化合物は、以下から選択される：

【化 1 0 5】



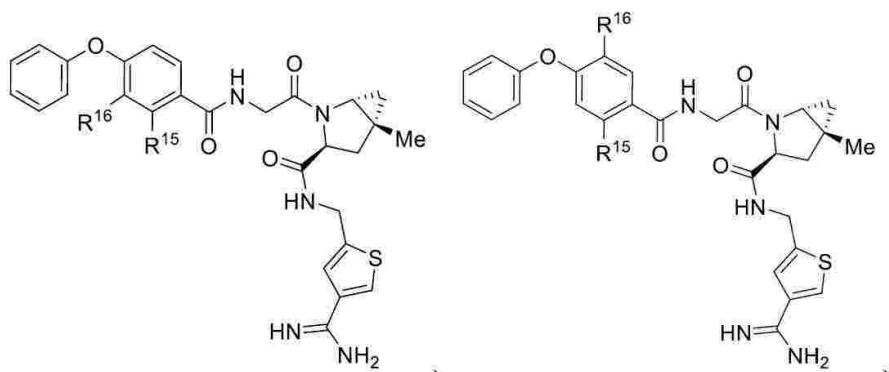
30



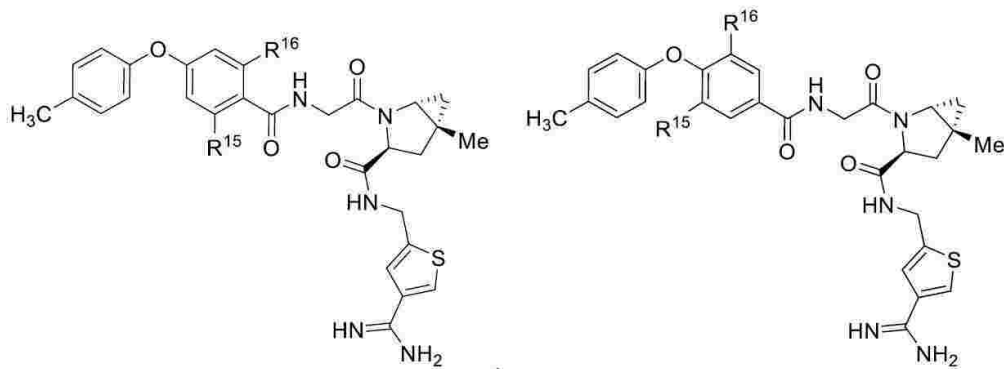
40

50

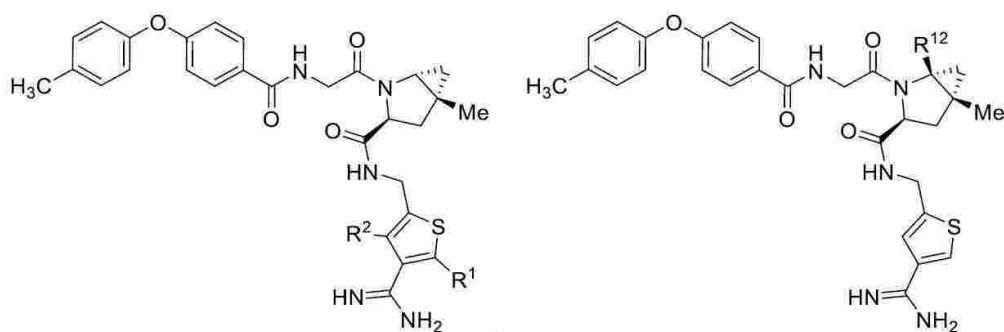
【化 106】



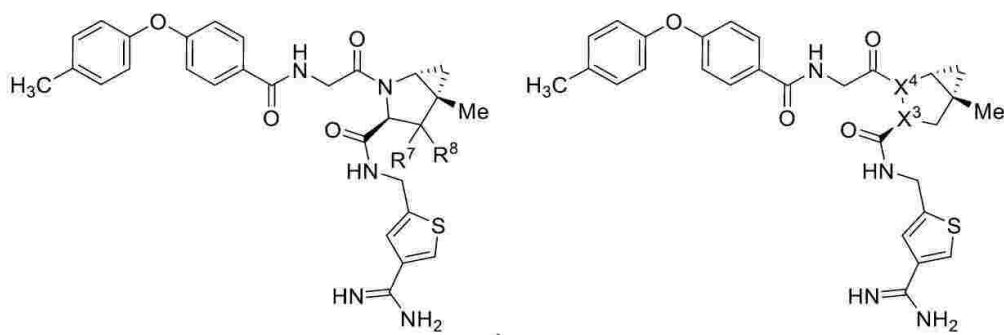
10



20



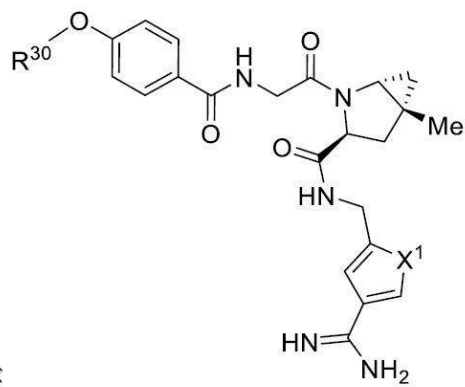
30



40

50

【化 1 0 7】



及び

【 0 1 5 7】

一態様において、本開示の化合物は、以下から選択される：

10

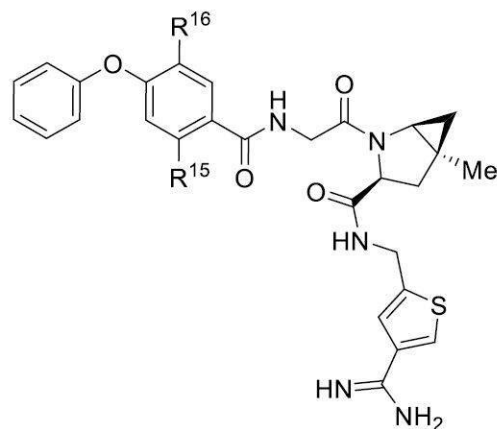
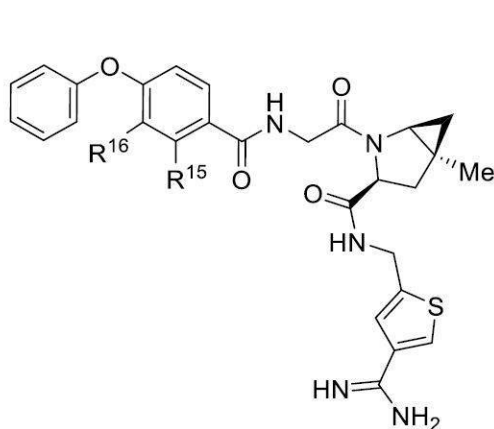
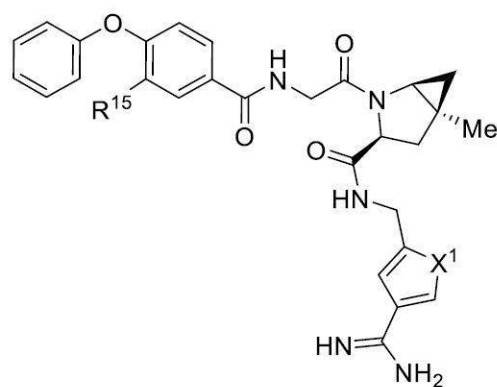
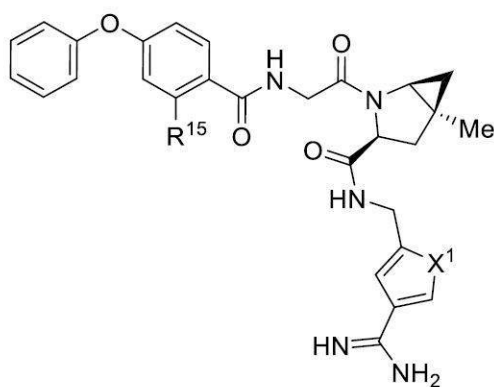
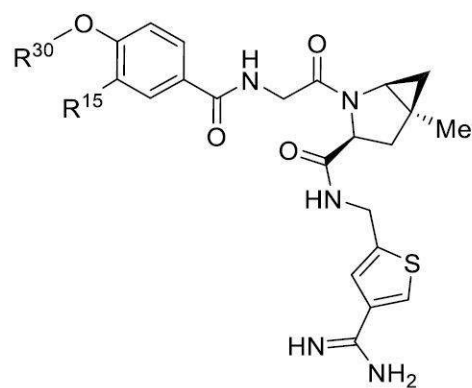
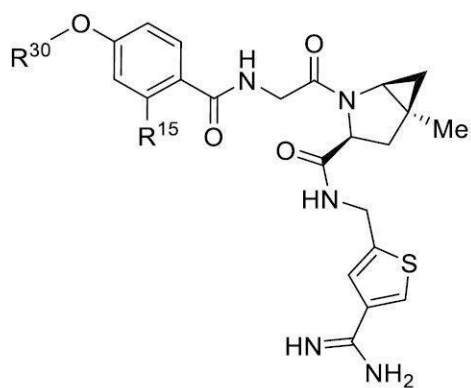
20

30

40

50

【化 108】



10

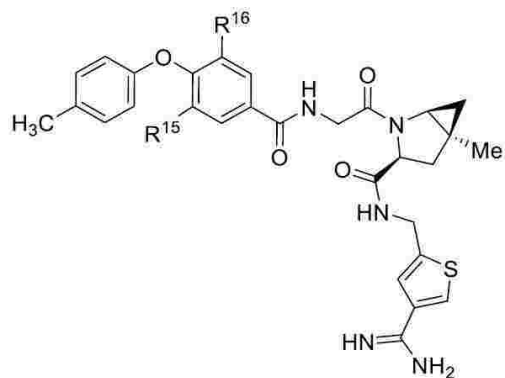
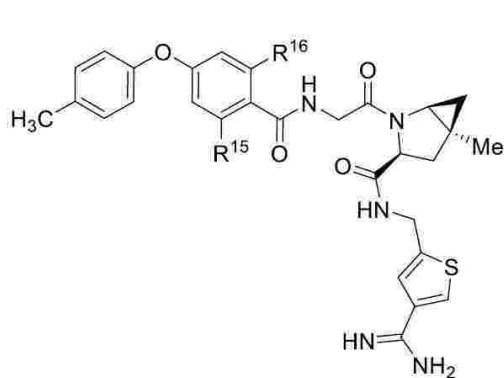
20

30

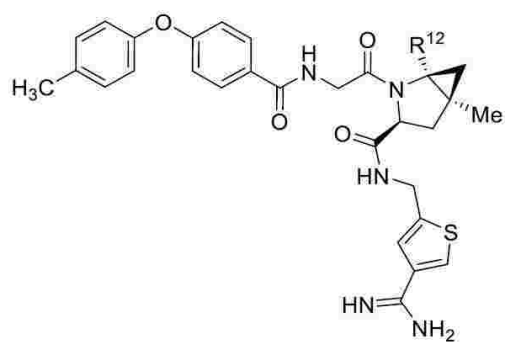
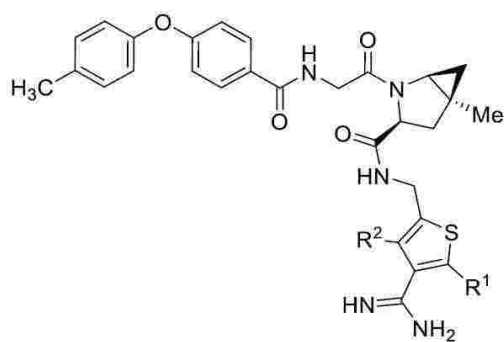
40

50

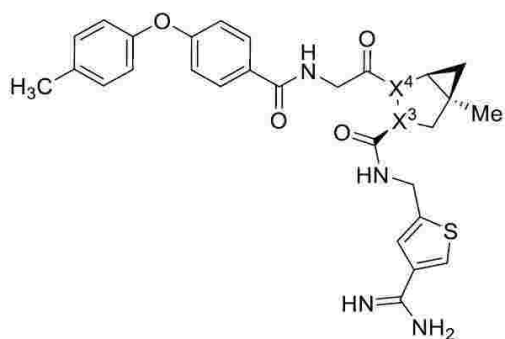
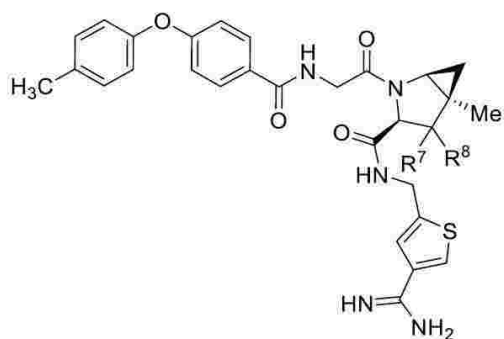
【化 1 0 9】



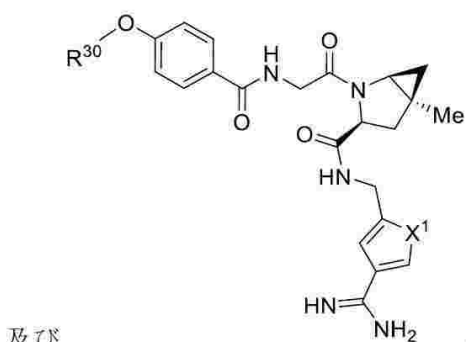
10



20



30



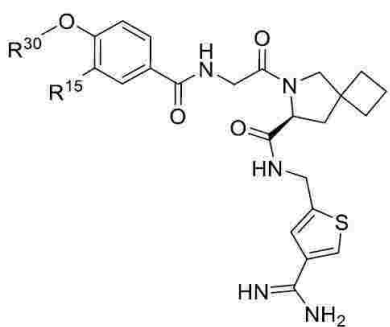
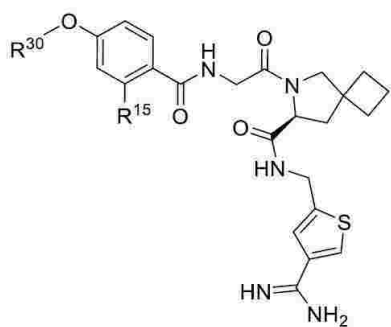
及び

40

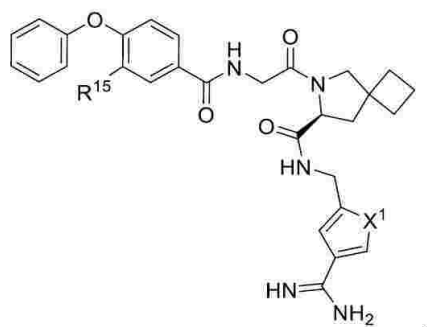
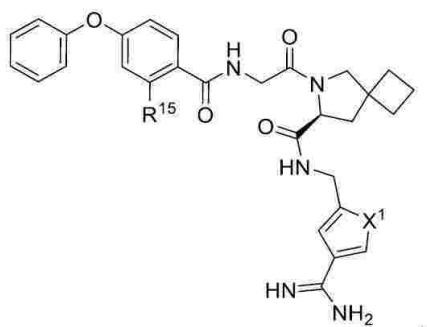
【 0 1 5 8】

一態様において、以下から選択される式 I の化合物が提供される：

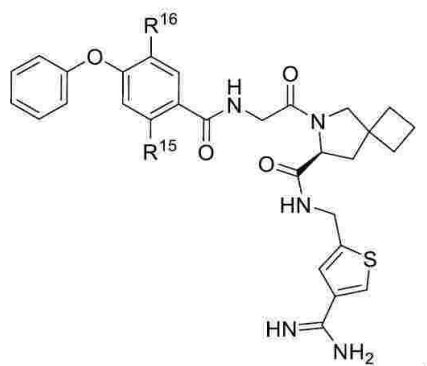
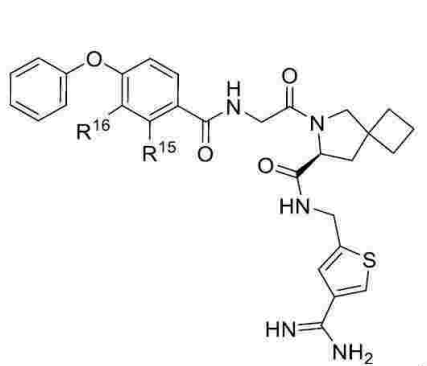
【化 1 1 0】



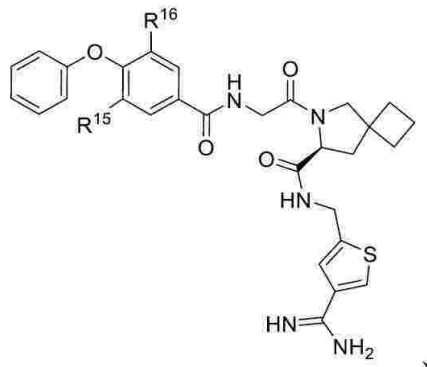
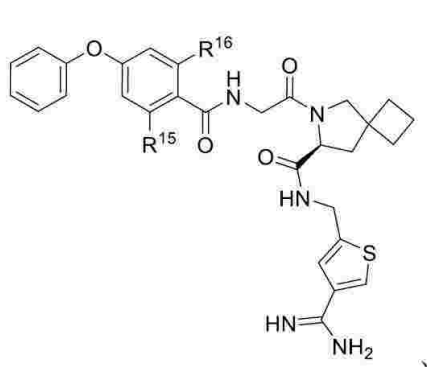
10



20



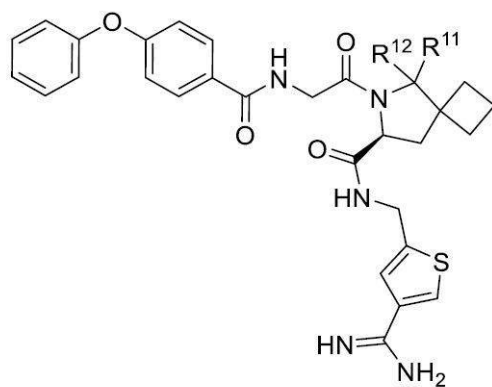
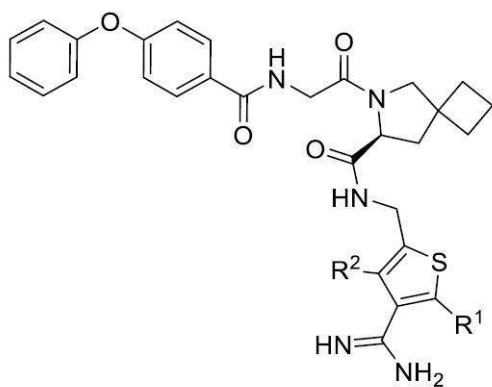
30



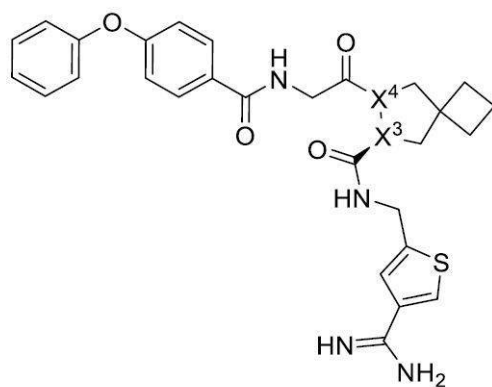
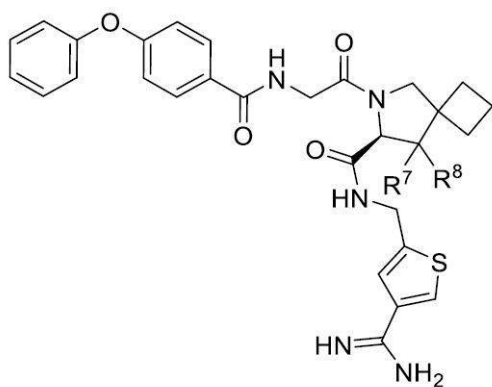
40

50

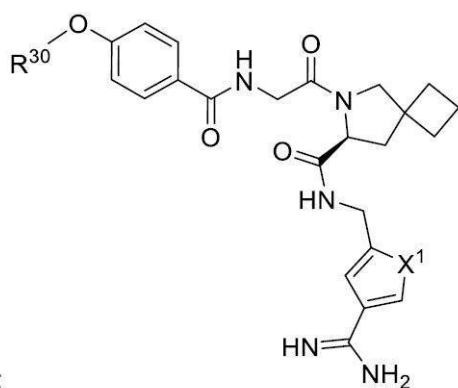
【化 1 1 1】



10



20



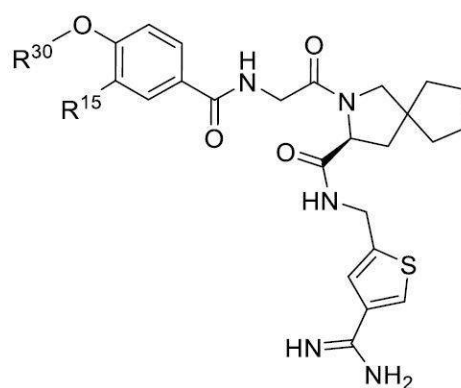
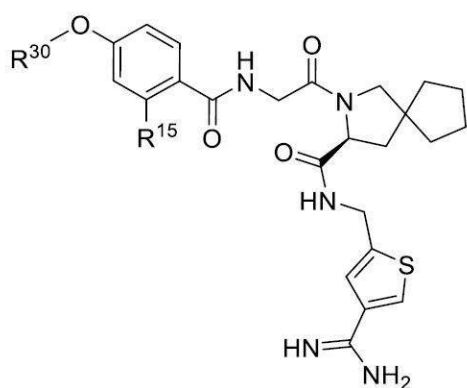
30

及び

【 0 1 5 9】

一態様において、以下から選択される式 I の化合物が提供される：

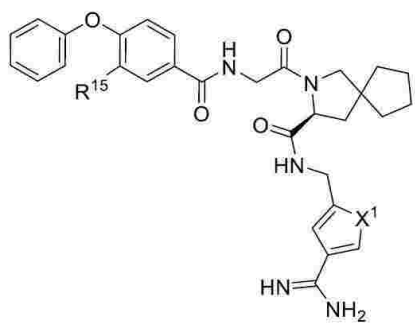
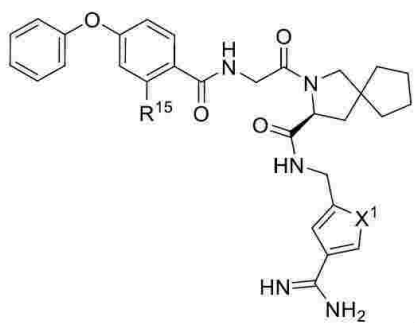
【化 1 1 2】



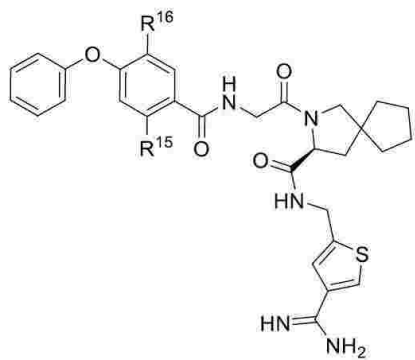
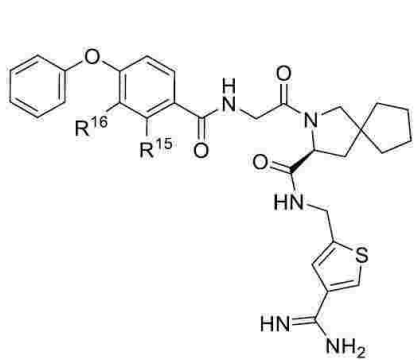
40

50

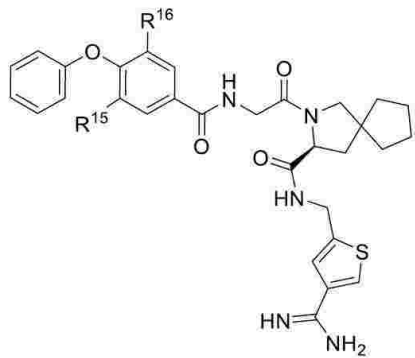
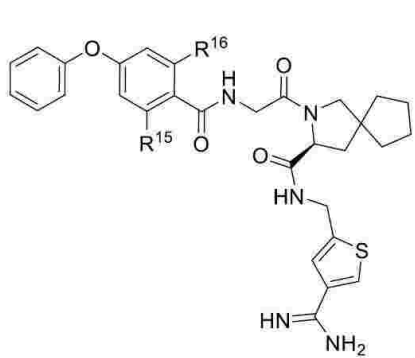
【化 1 1 3】



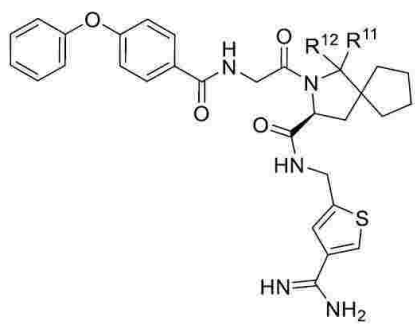
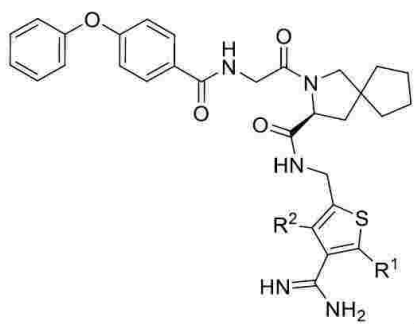
10



20



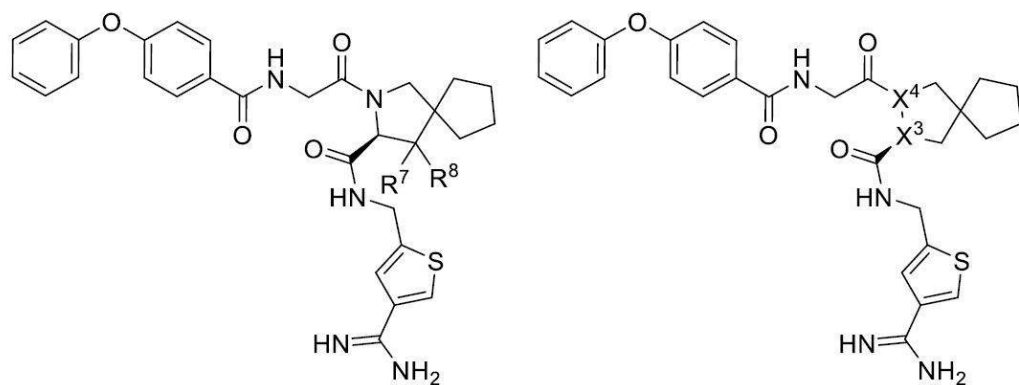
30



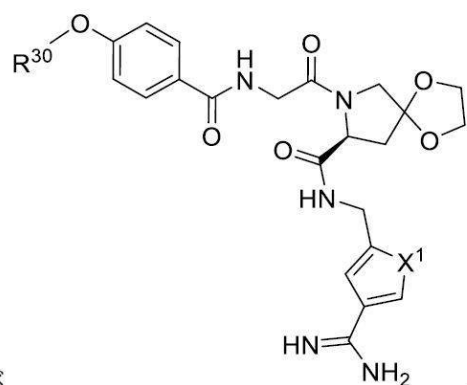
40

50

【化 1 1 4】



10



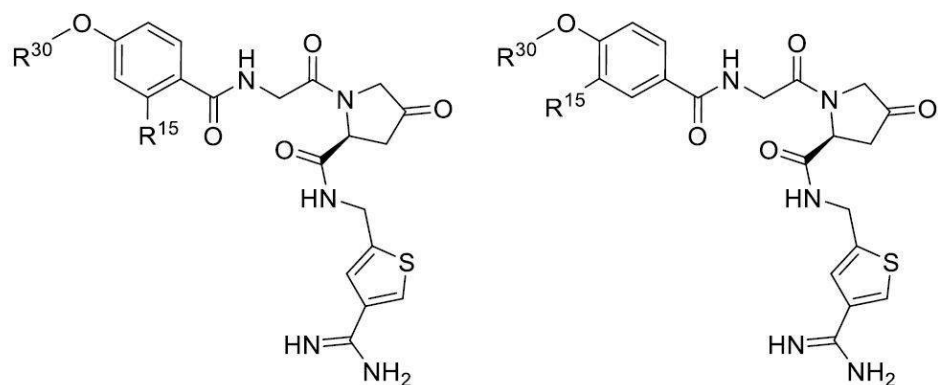
20

及び

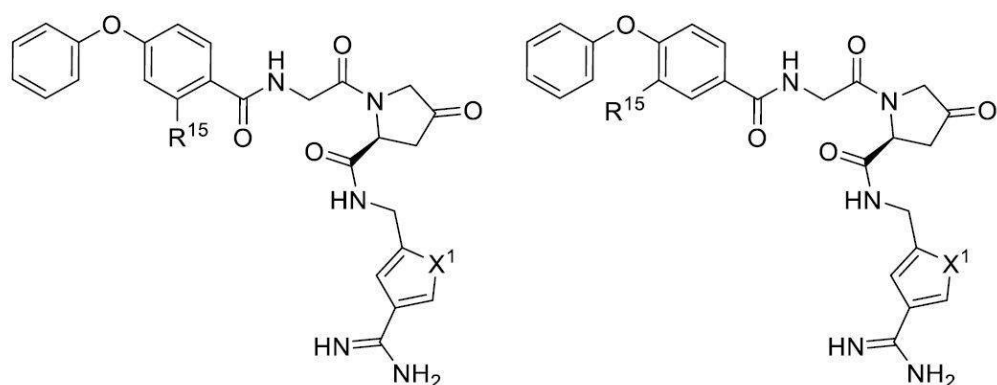
【 0 1 6 0】

一態様において、以下から選択される式Ⅰの化合物が提供される：

【化 1 1 5】



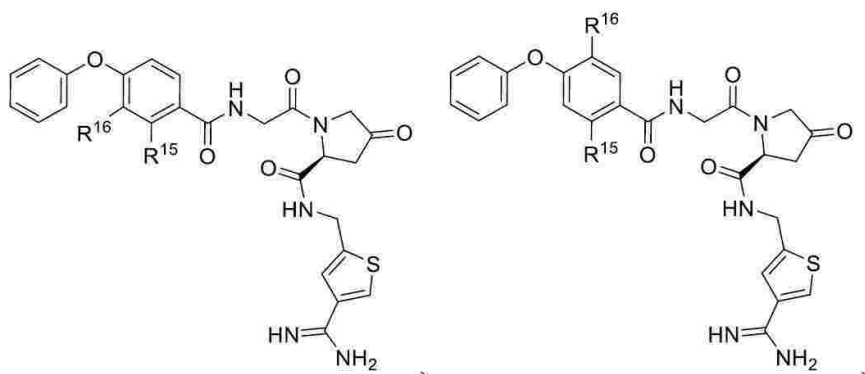
30



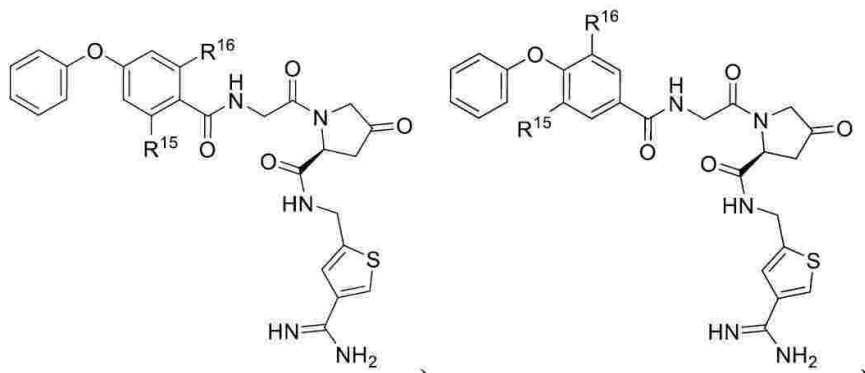
40

50

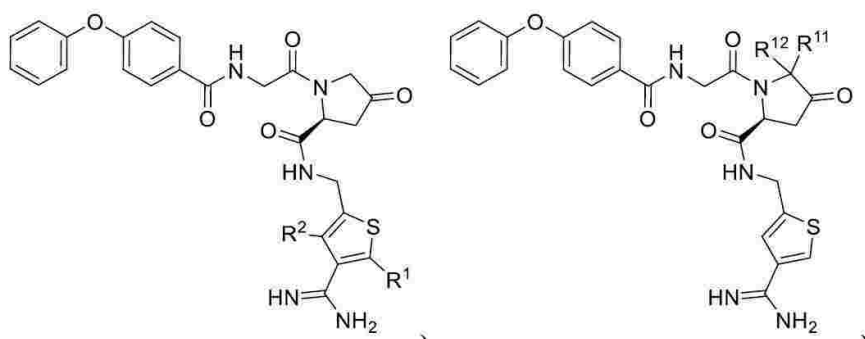
【化 1 1 6】



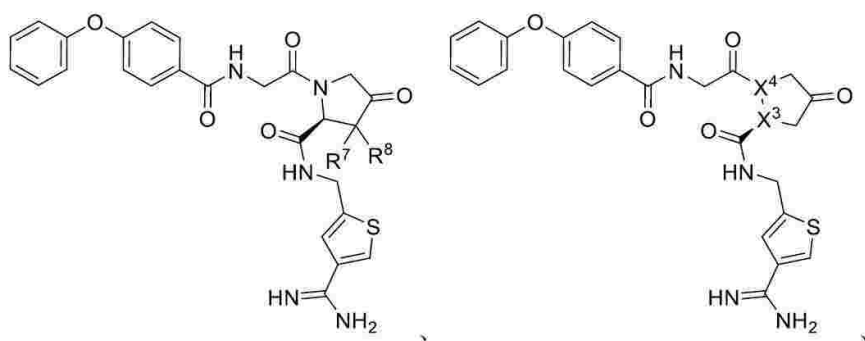
10



20



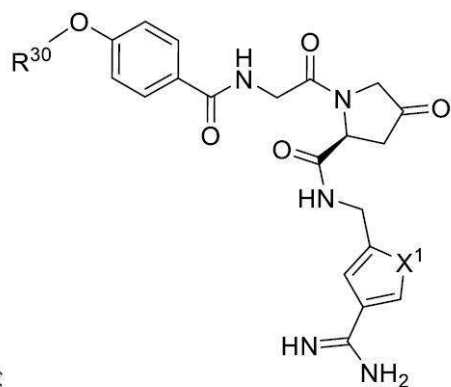
30



40

50

【化 1 1 7】

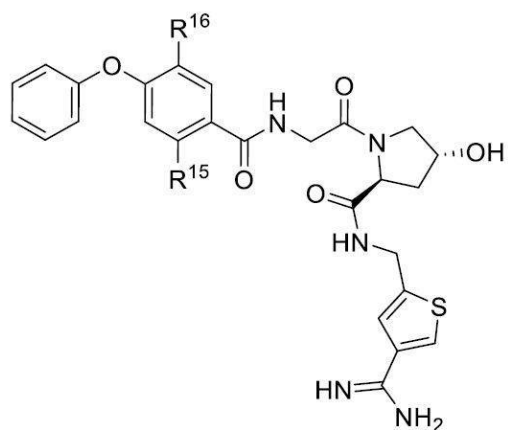
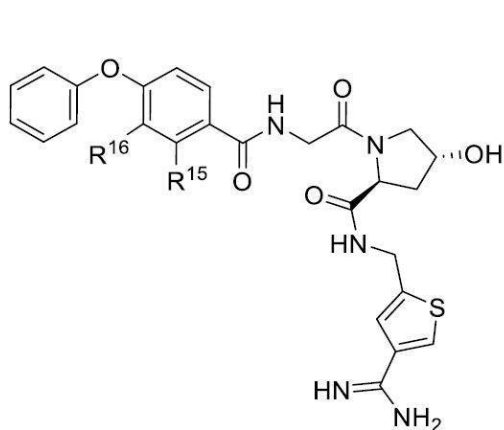
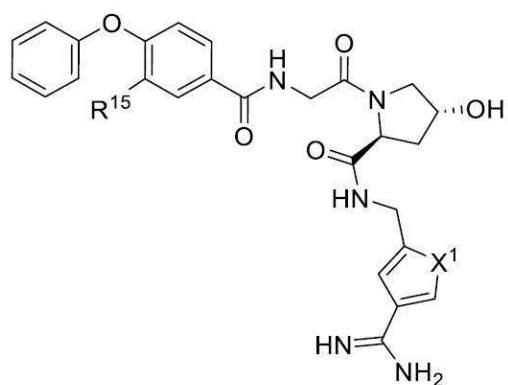
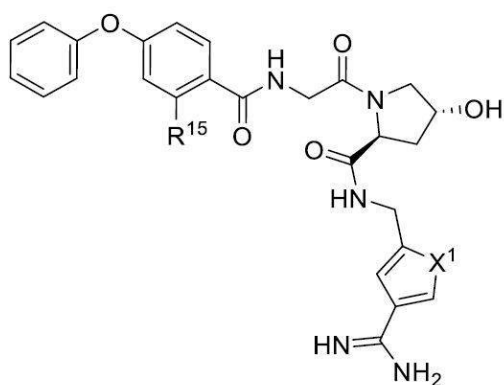
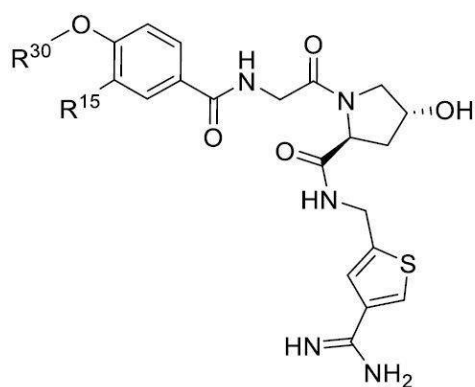
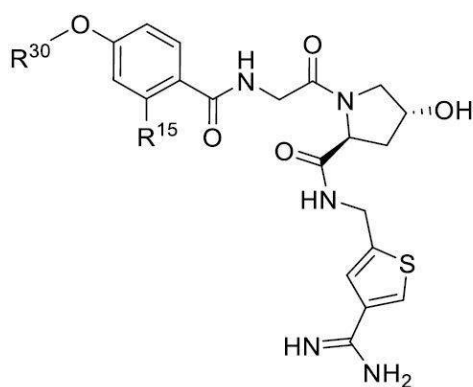


及び

【0 1 6 1】

一態様において、以下から選択される式 I の化合物が提供される：

【化 1 1 8】



10

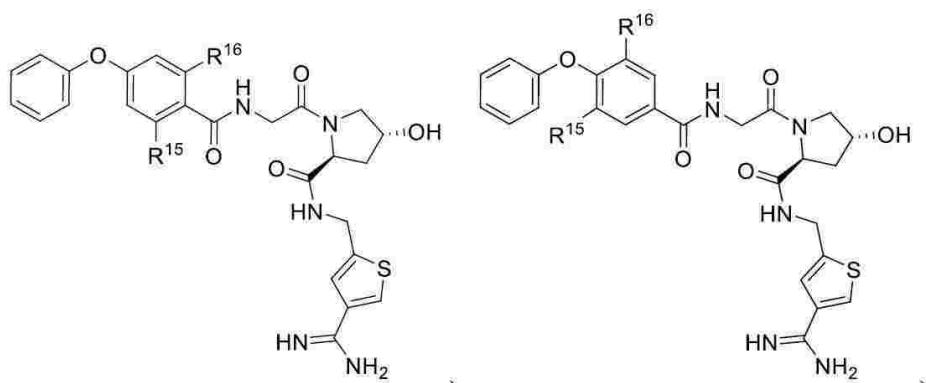
20

30

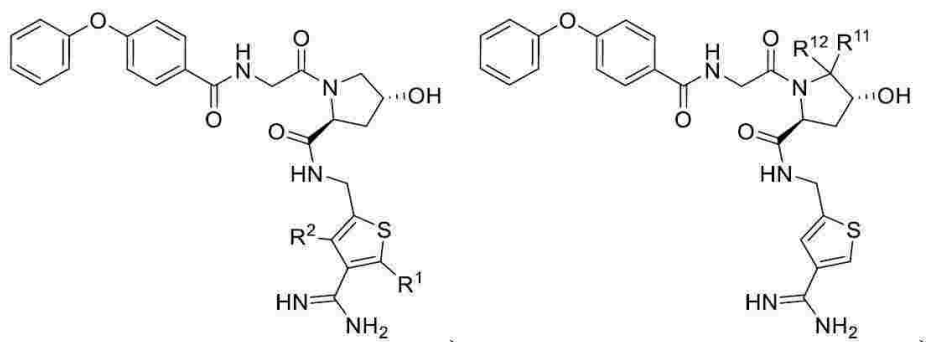
40

50

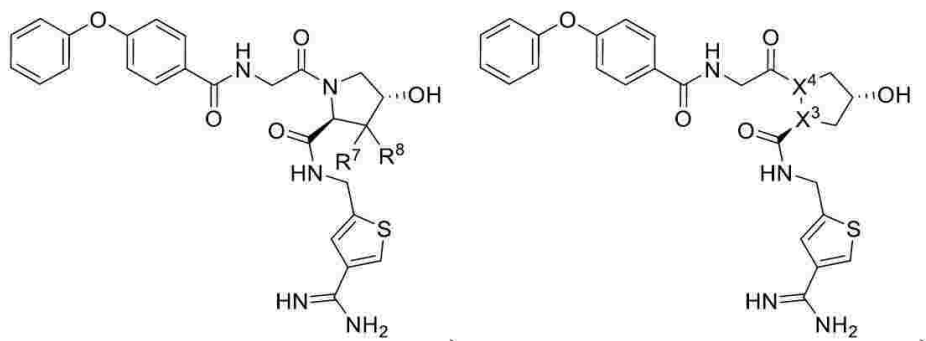
【化 1 1 9】



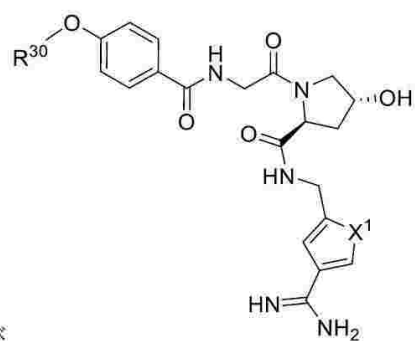
10



20



30



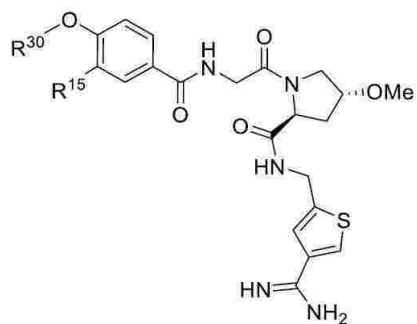
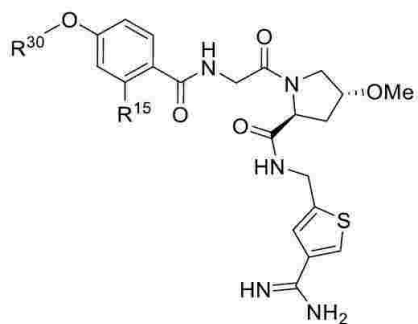
及び

40

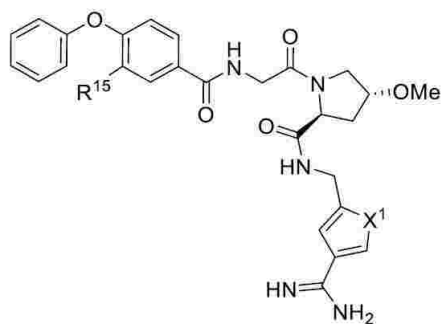
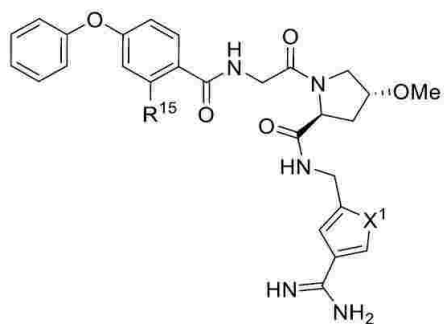
【 0 1 6 2】

一態様において、以下から選択される式 I の化合物が提供される：

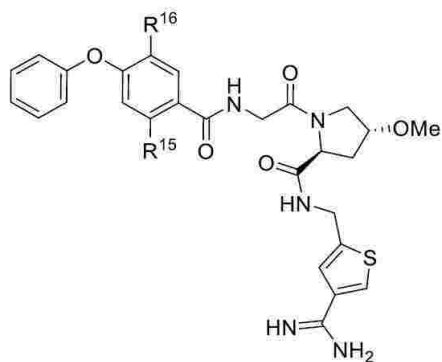
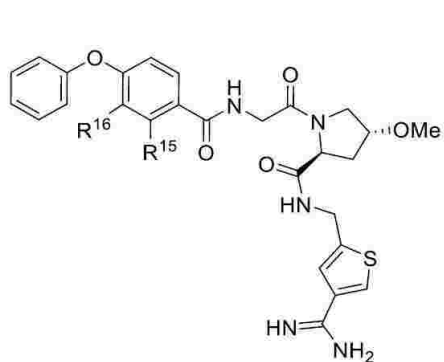
【化 1 2 0】



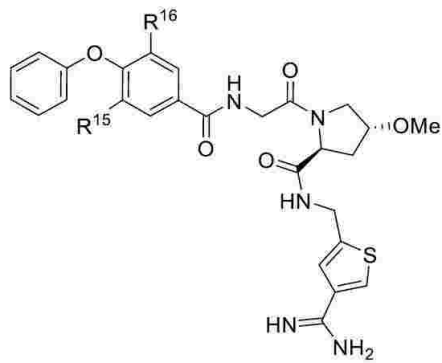
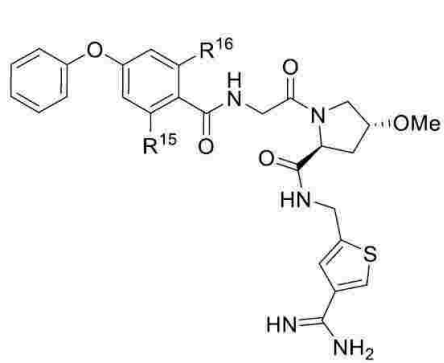
10



20



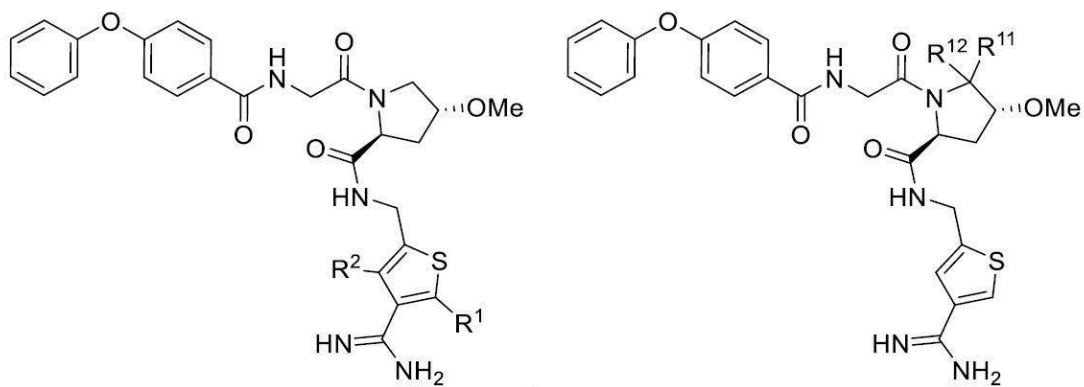
30



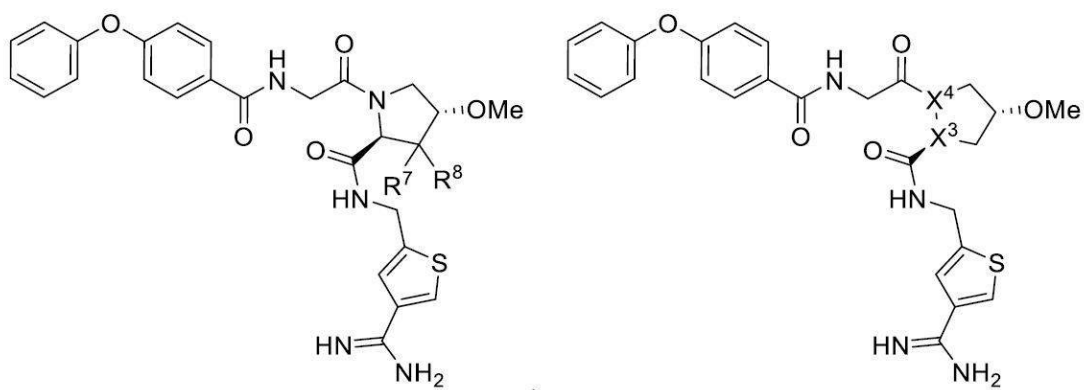
40

50

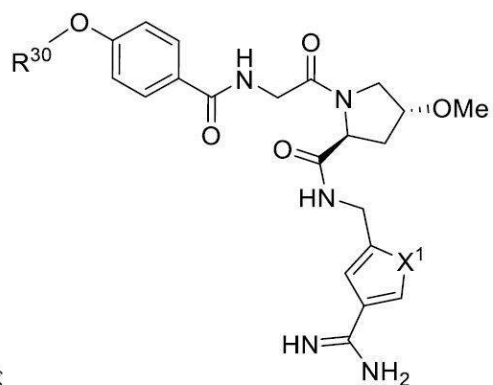
【化 1 2 1】



10



20



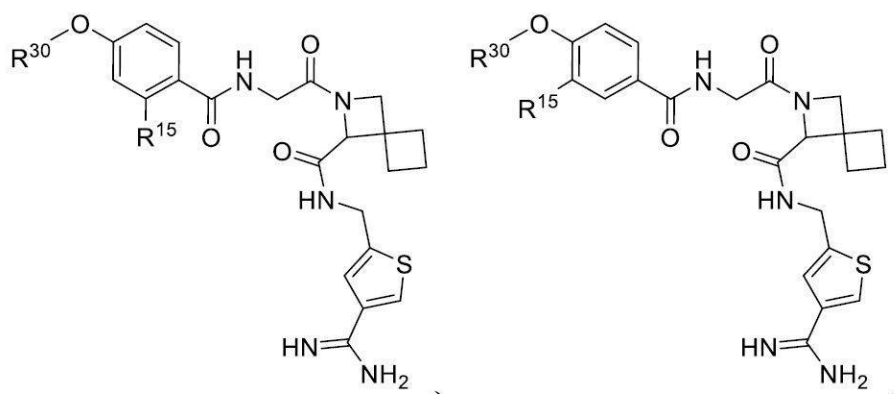
30

及び

【 0 1 6 3】

一態様において、以下から選択される式 I V の化合物が提供される：

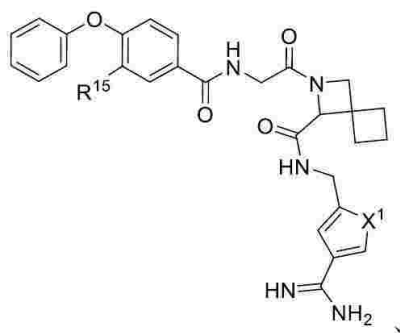
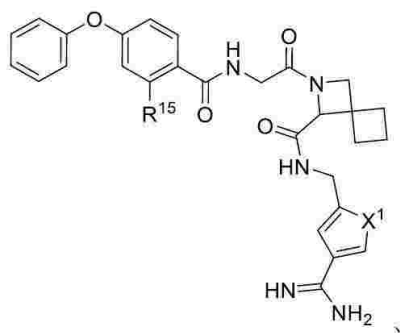
【化 1 2 2】



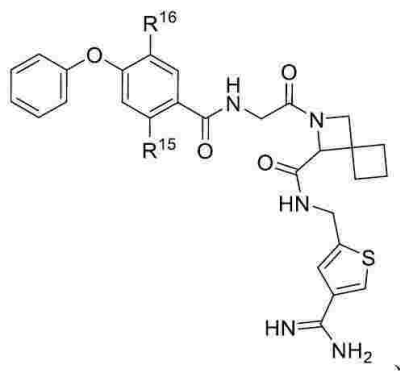
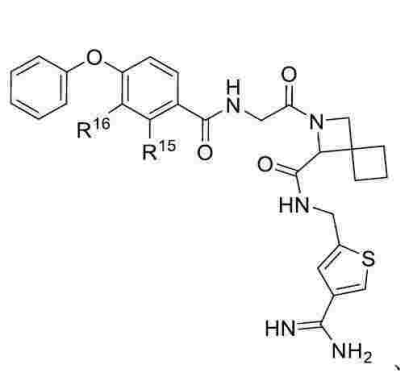
40

50

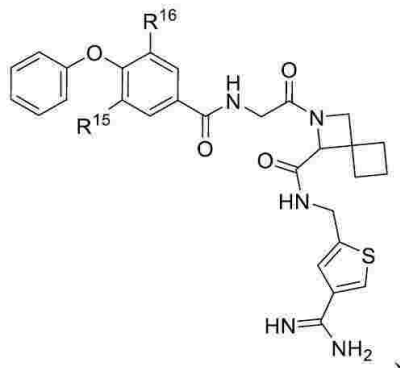
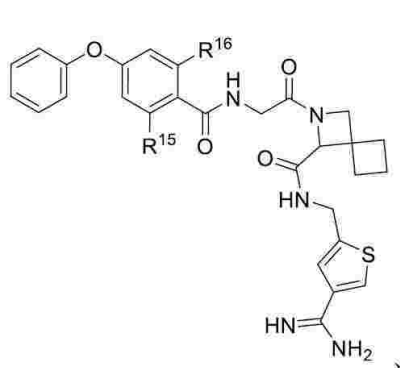
【化 1 2 3】



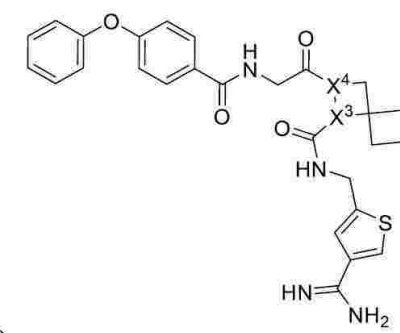
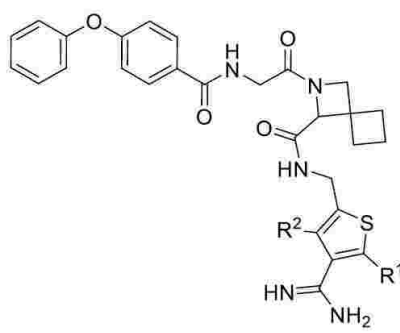
10



20



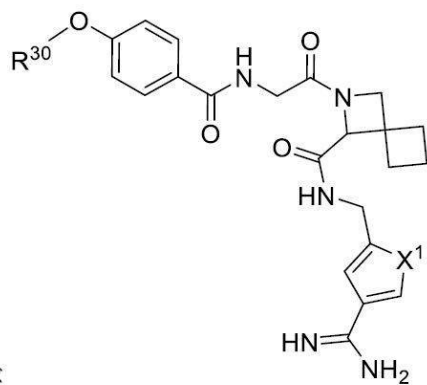
30



40

50

【化 1 2 4】



及び

【 0 1 6 4】

一態様において、以下から選択される式 V の化合物が提供される：

10

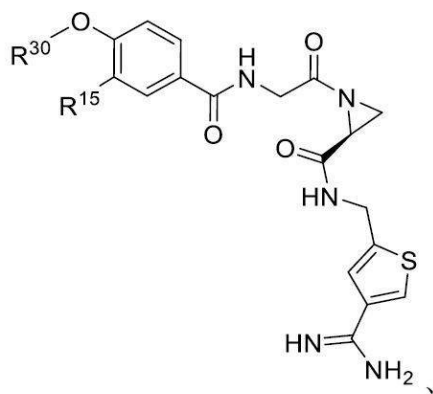
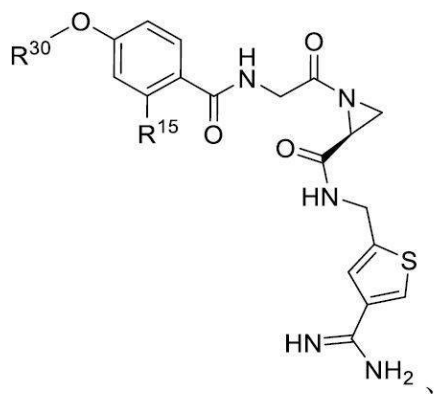
20

30

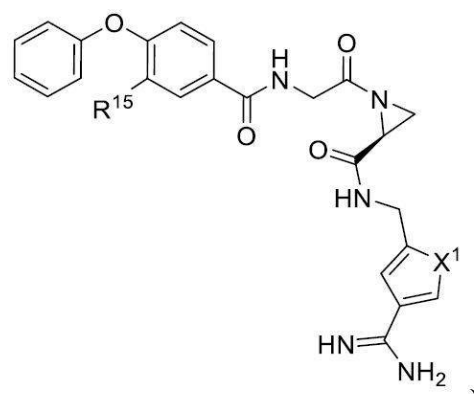
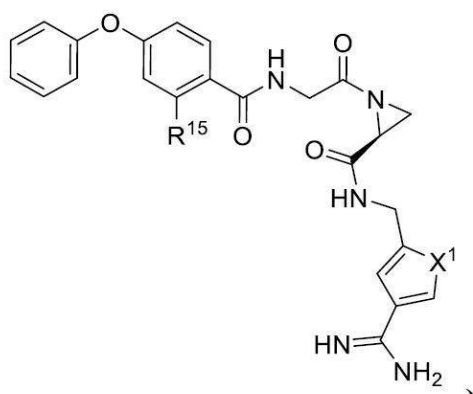
40

50

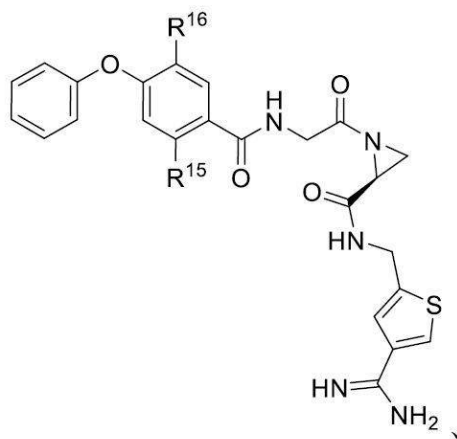
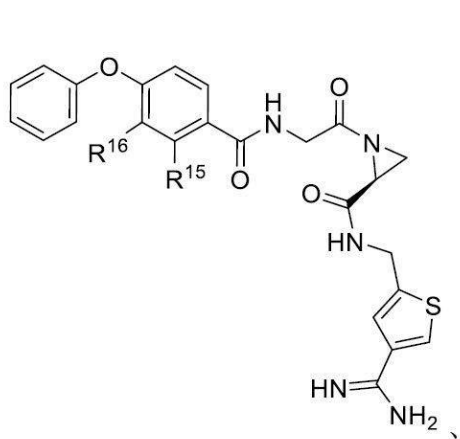
【化 1 2 5】



10



20

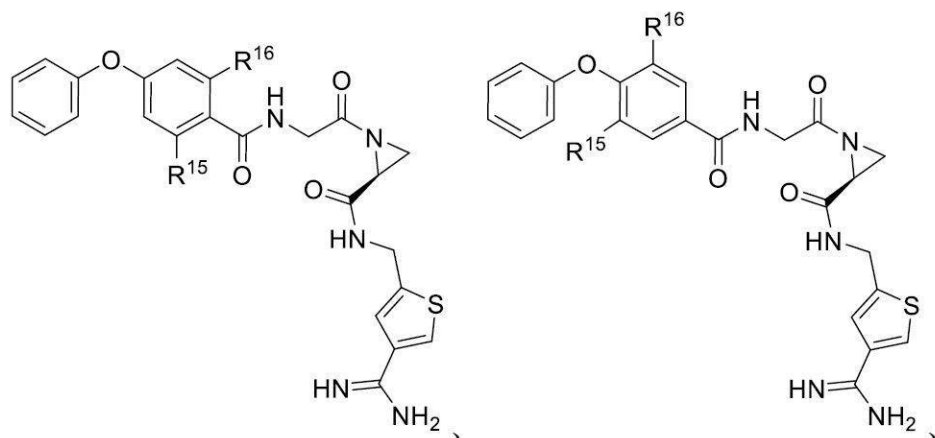


30

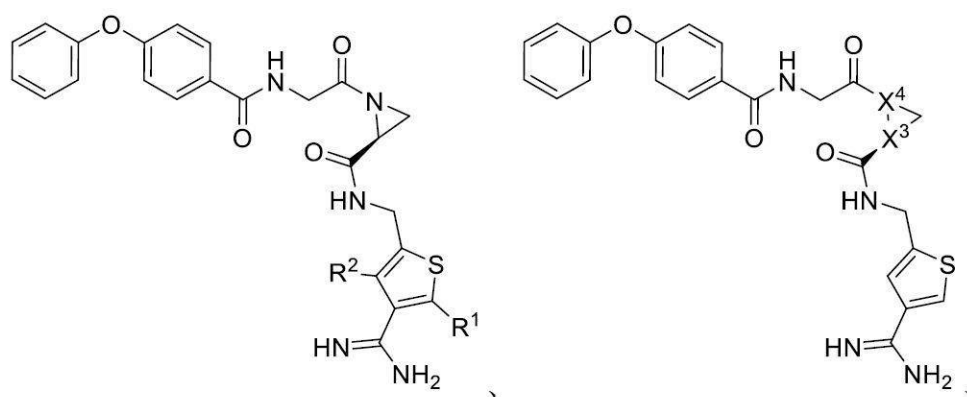
40

50

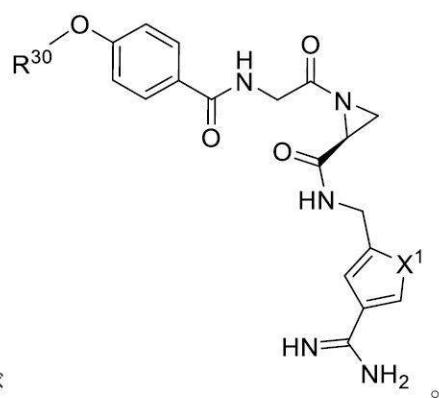
【化 1 2 6】



10



20



30

及び

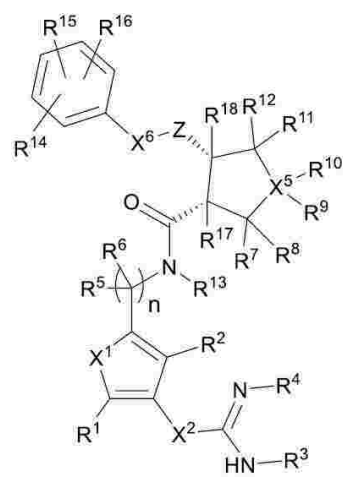
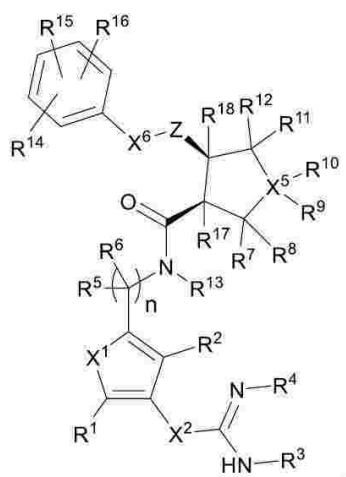
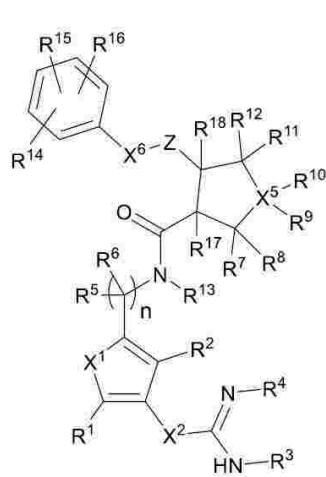
【 0 1 6 5】

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式 I の化合物は、以下から選択される：

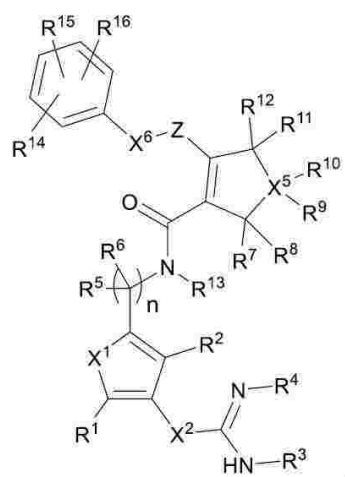
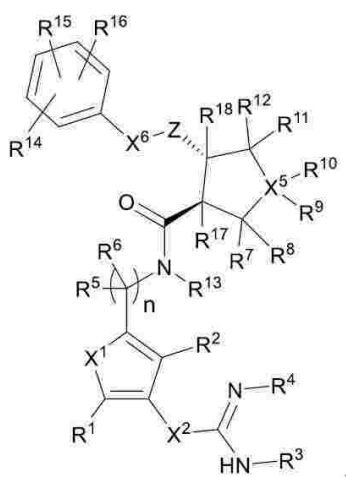
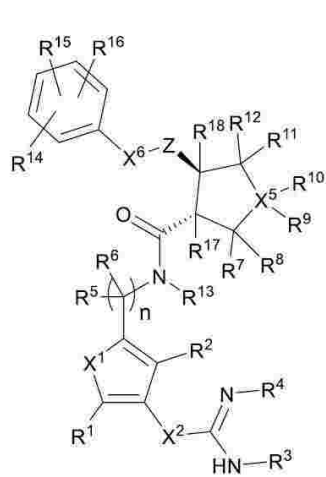
40

50

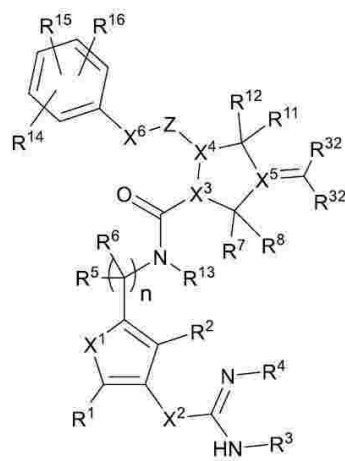
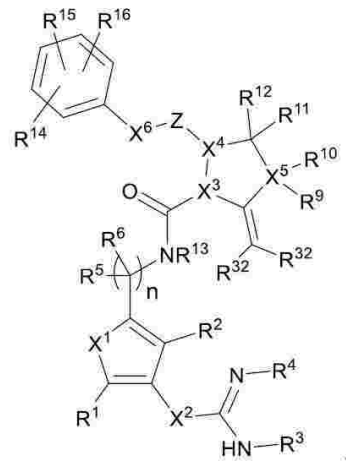
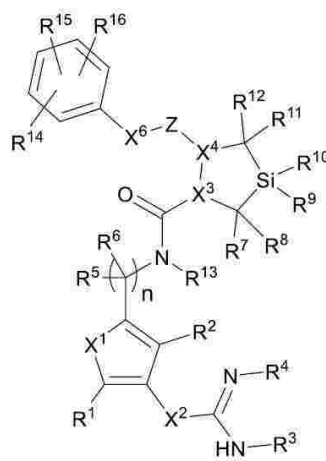
【化 1 2 7】



10



20

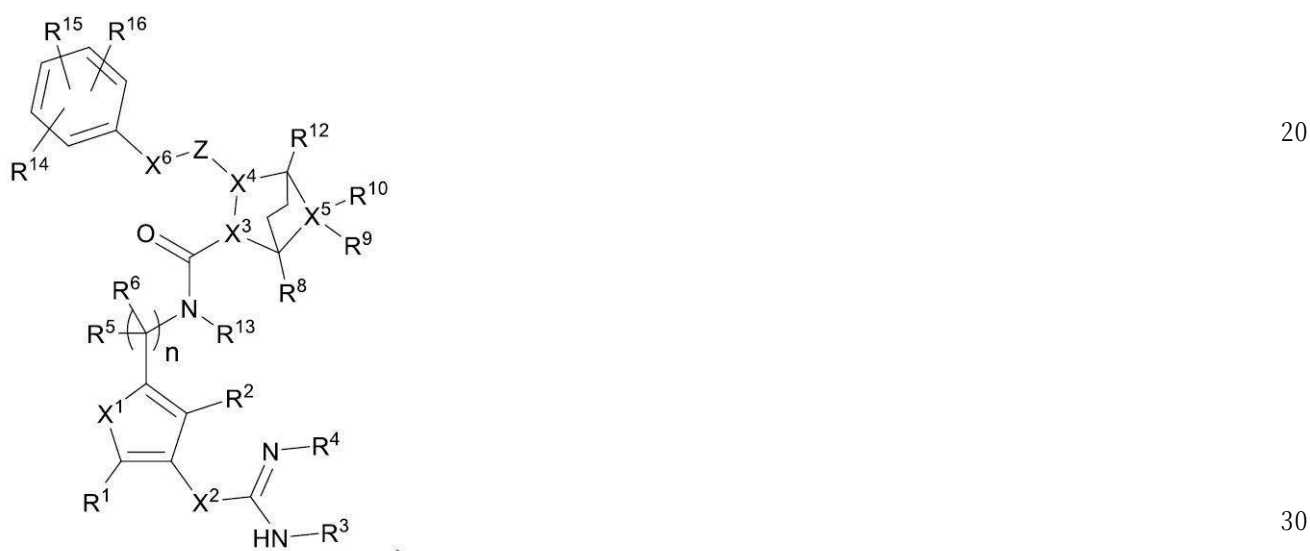
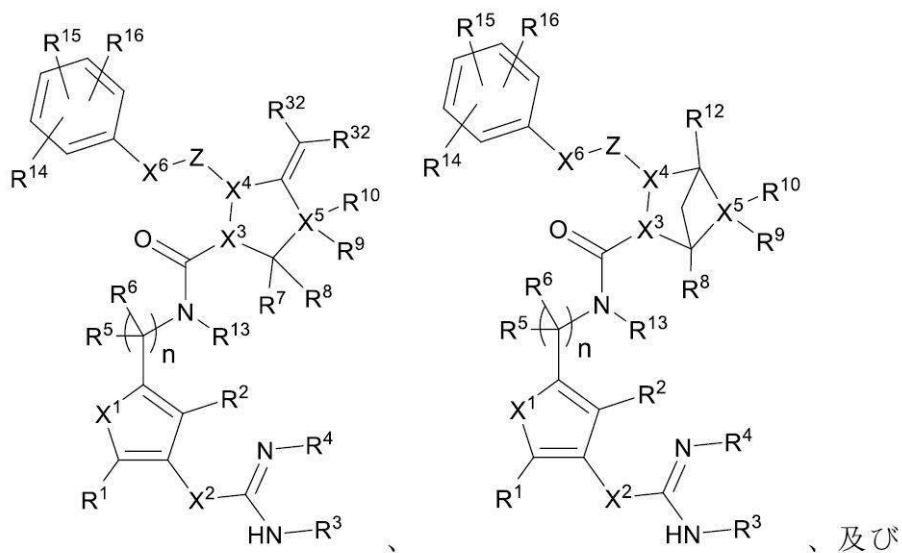


30

40

50

【化 1 2 8】

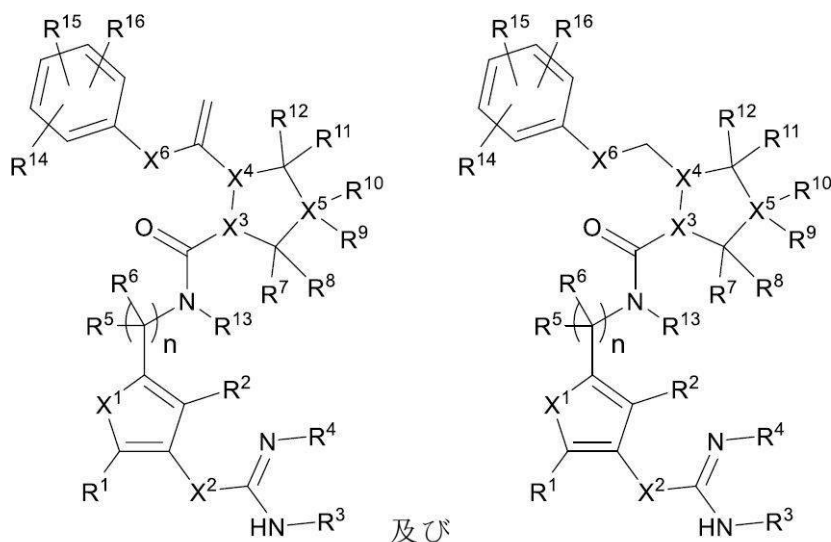


またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、もしくは単離された異性体（ここで、全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである）。

【0 1 6 6】

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式 I の化合物は、以下から選択される：

【化 1 2 9】



10

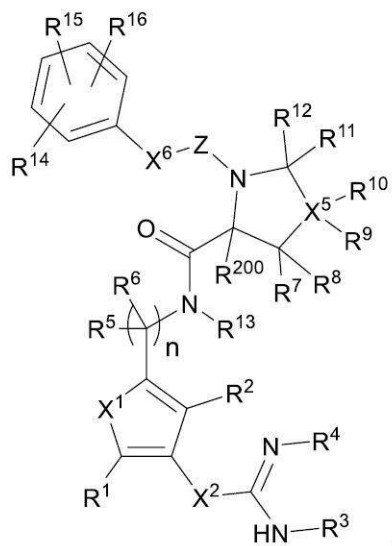
またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、もしくは単離された異性体（ここで、全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである）。

【0 1 6 7】

20

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式 I の化合物は、以下から選択される：

【化 1 3 0】



30

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

40

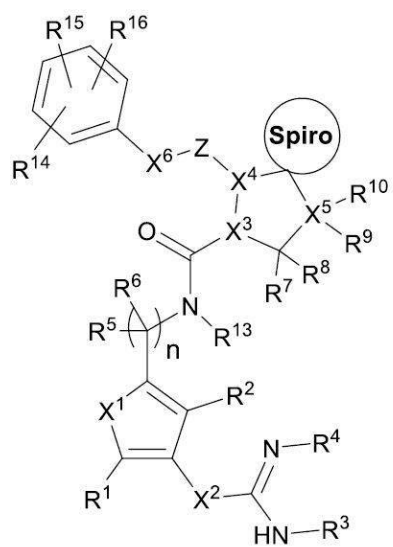
（式中、

R²⁰⁰ は、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、-OR³⁰、及び-N(R³⁰)から選択され、全ての他の変数は、本明細書に定義されるとおりである）。

【0 1 6 8】

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式 I の化合物は、以下から選択される：

50



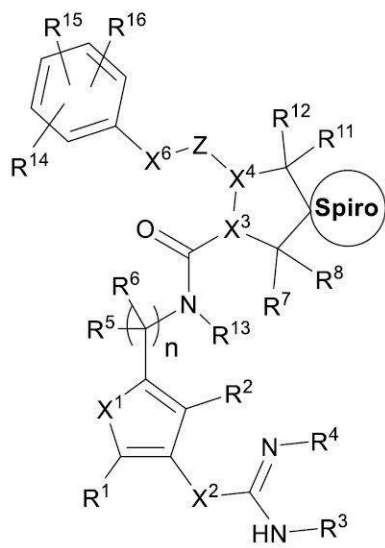
30

【化 1 3 2】

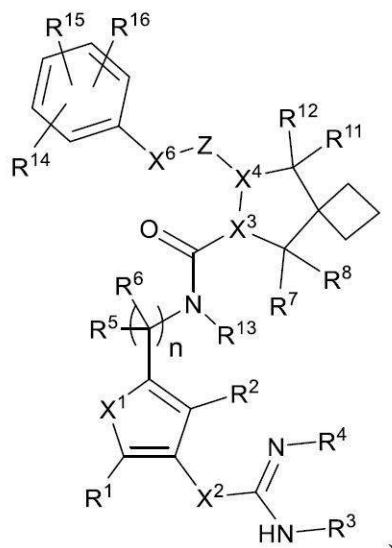


は、3～6員の炭素環式環、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式環から選択され；例えば、

【化 1 3 3】

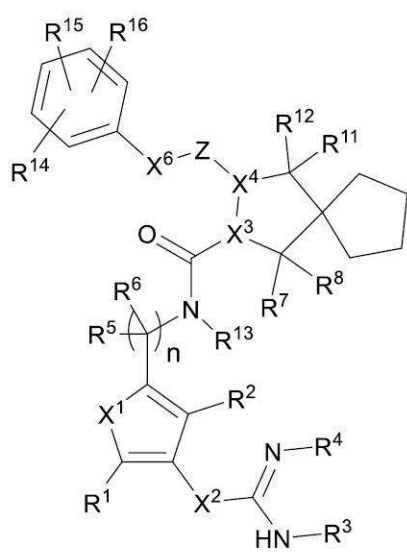


は、

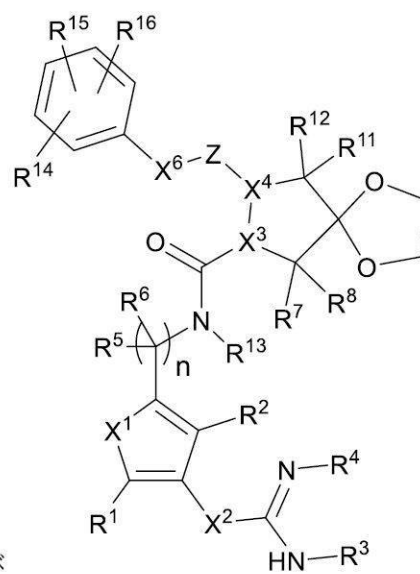


1

10



、及び



20

30

から選択され得、

代替的な実施形態において、

【化 1 3 4】



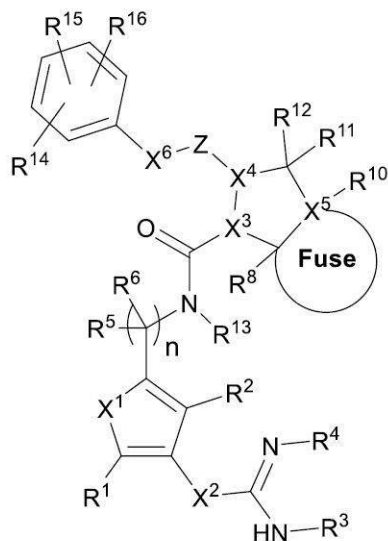
は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

他の全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである）。

【 0 1 6 9 】

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式Iの化合物は、以下から選択される：

【化 1 3 5】



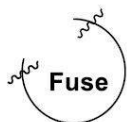
10

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

(式中、

20

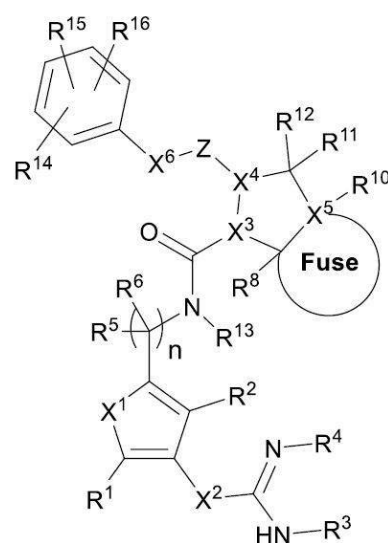
【化 1 3 6】



は、3～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環であり、例えば、一実施形態において、

【化 1 3 7】

30

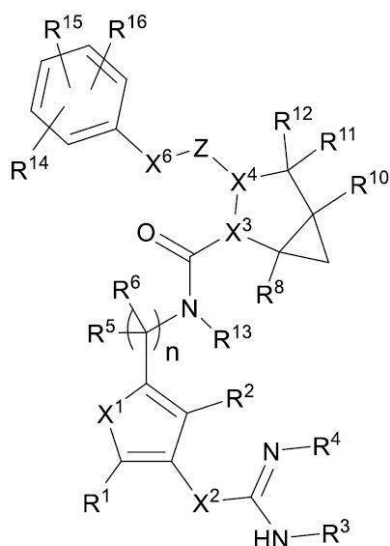


40

は、

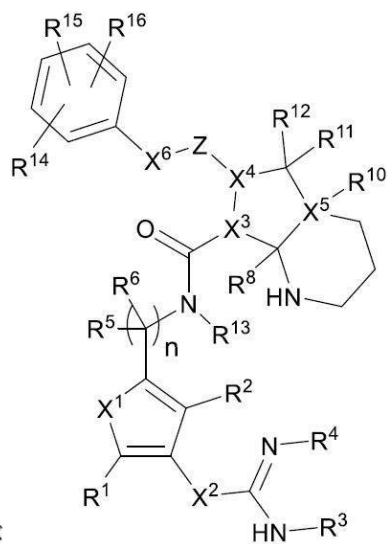
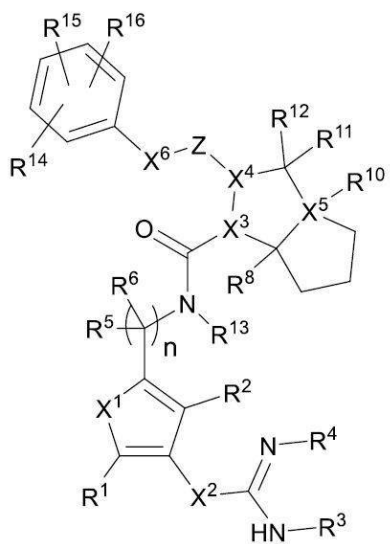
50

【化 1 3 8】



10

【化 1 3 9】



、及び

から選択され得、

この態様において、 R^8 及び R^{10} のうちの少なくとも1つは、水素ではなく、他の全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである）。

【0 1 7 0】

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式 I の化合物は、以下から選択される：

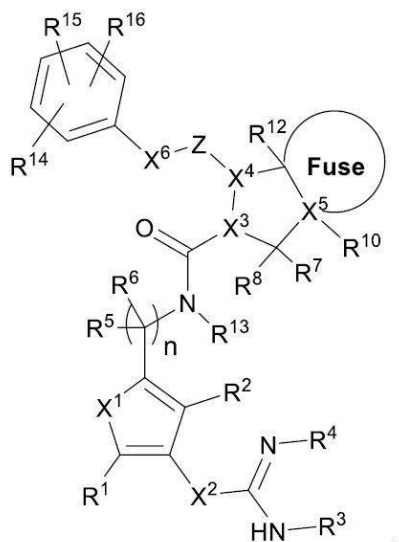
20

30

40

50

【化 1 4 0】



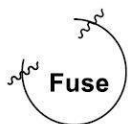
10

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

(式中、

20

【化 1 4 1】



は、3～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環であり、例えば、一実施形態において、

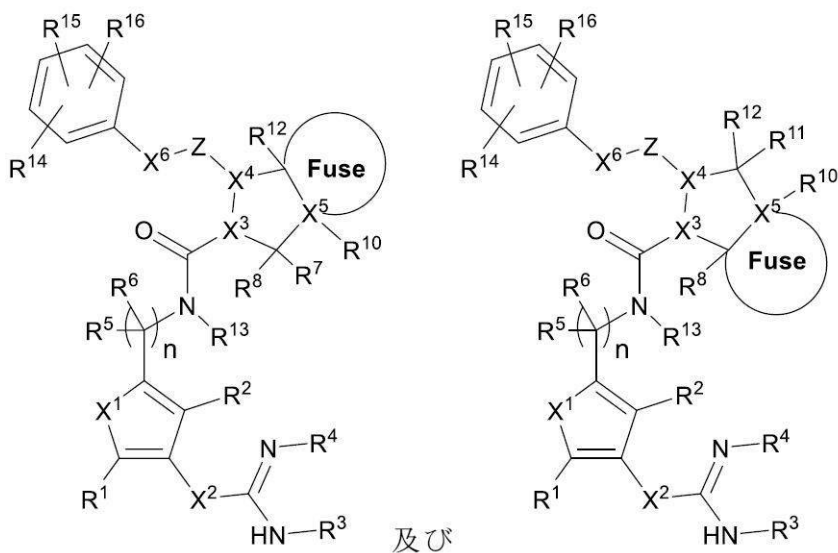
この態様において、 R^{10} 及び R^{12} のうちの少なくとも1つは、水素ではなく、他の全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである)。

30

【0 1 7 1】

代替的な実施形態において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、本開示の化合物は、以下から選択される：

【化 1 4 2】



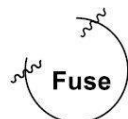
40

50

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

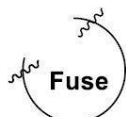
(式中、

【化143】



は、3～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環であり、ここで、

【化144】



は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から選択される1、2、3、または4つの置換基で置換され、

他の全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである)。

【0172】

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式Xの化合物は、以下から選択される：

10

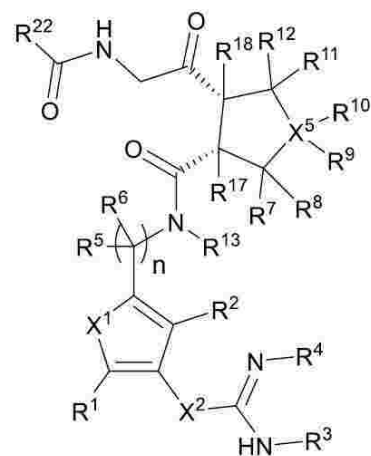
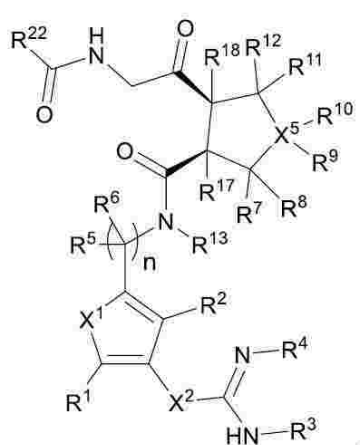
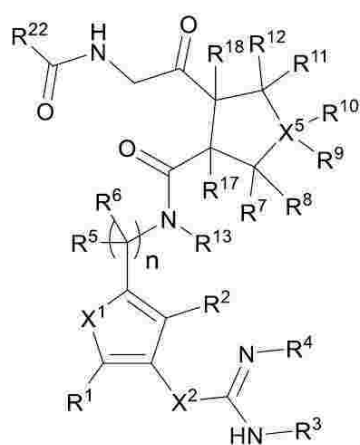
20

30

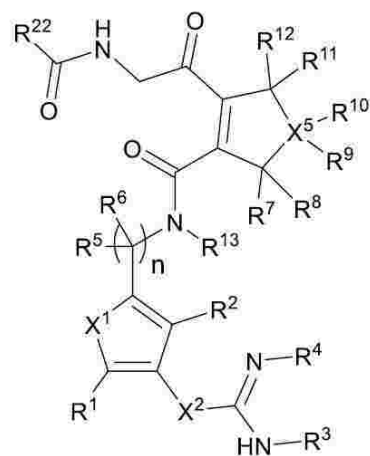
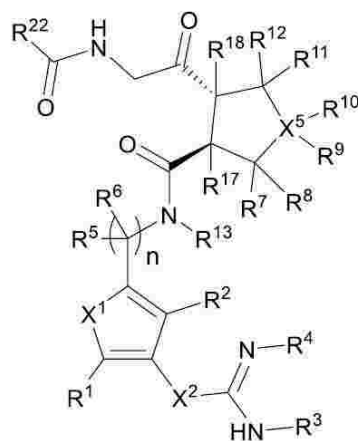
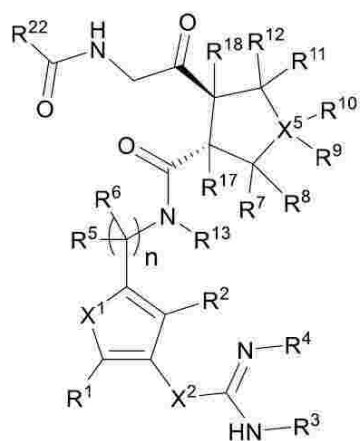
40

50

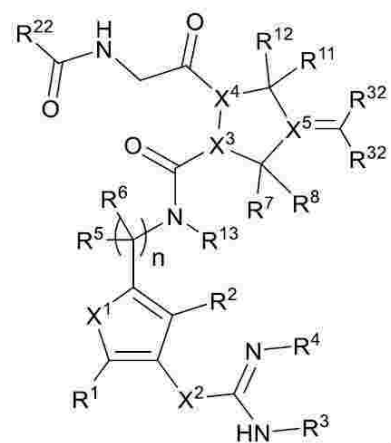
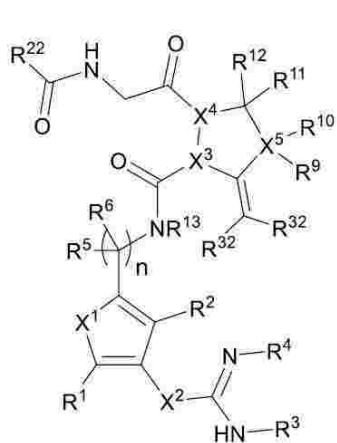
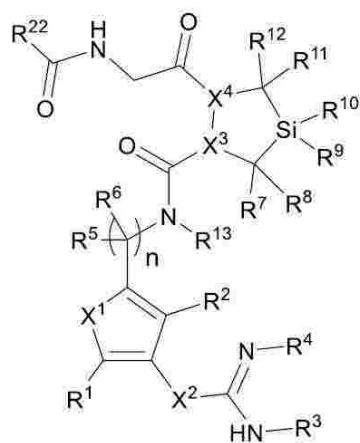
【化 1 4 5】



10



20

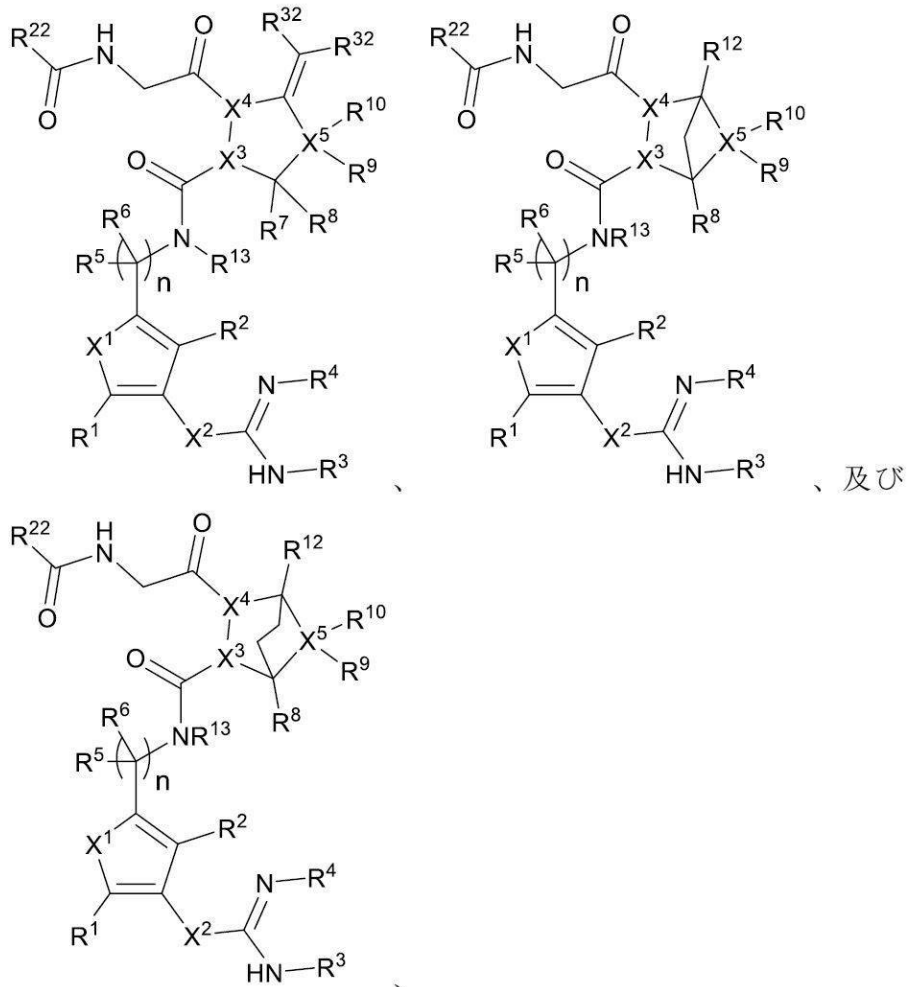


30

40

50

【化 1 4 6】

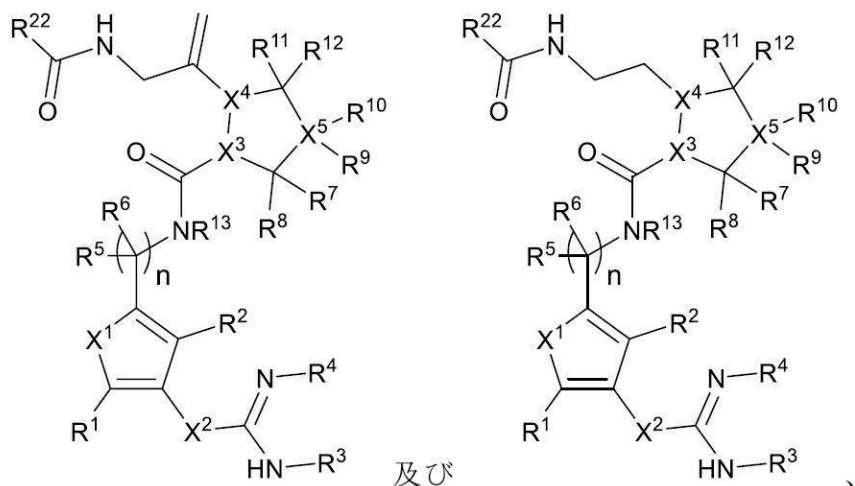


またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、もしくは単離された異性体（ここで、全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである）。

【0 1 7 3】

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式 X の化合物は、以下から選択される：

【化 1 4 7】

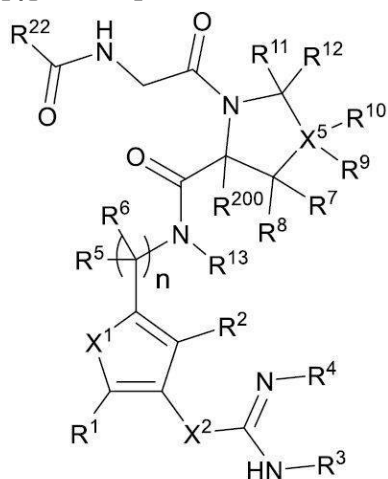


またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、もしくは単離された異性体（ここで、全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである）。

【0174】

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式Xの化合物は、以下から選択される：

【化148】



10

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

20

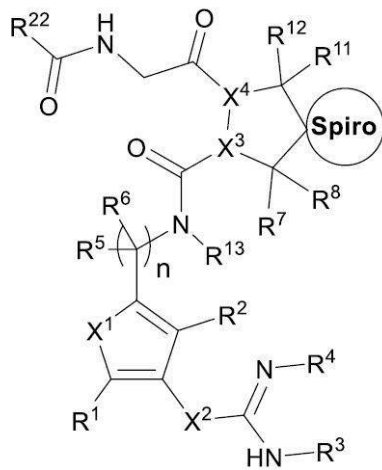
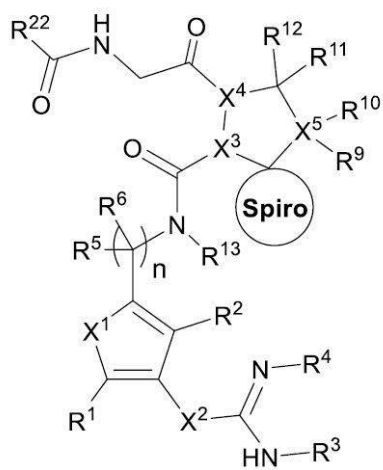
(式中、

R^{200} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})$ から選択され、全ての他の変数は、本明細書に定義されるとおりである)。

【0175】

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式Xの化合物は、以下から選択される：

【化149】



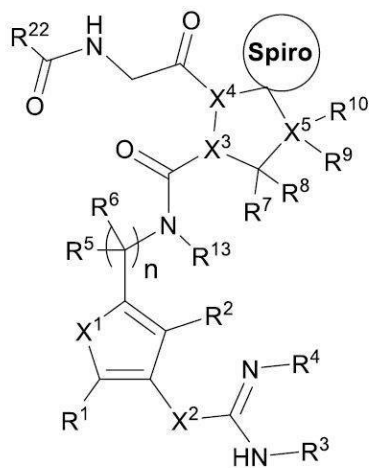
30

40

、及び

50

【化 1 5 0】



10

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

(式中、

【化 1 5 1】



20

は、3～6員の炭素環式環、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式環から選択され、

代替的な実施形態において、

【化 1 5 2】



は、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、-OR³⁰、及び-N(R³⁰)₂から独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

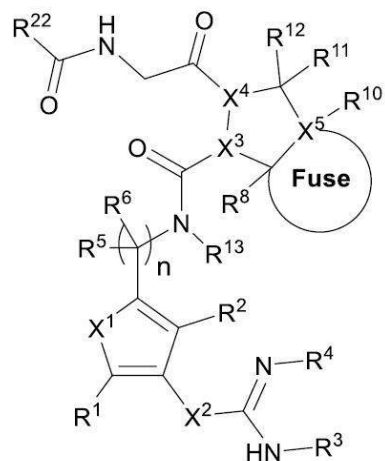
30

他の全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである)。

【0 1 7 6】

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式Xの化合物は、以下から選択される：

【化 1 5 3】



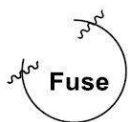
40

50

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

(式中、

【化154】



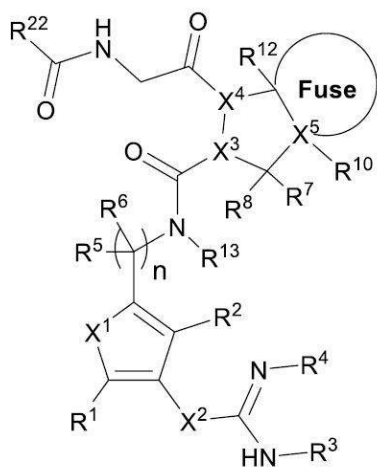
は、3～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環であり、

この態様において、 R^8 及び R^{10} のうちの少なくとも1つは、水素ではなく、他の全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである)。

【0177】

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式Xの化合物は、以下から選択される：

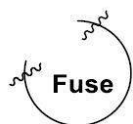
【化155】



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

(式中、

【化156】



は、3～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環であり、例えば、一実施形態において、

この態様において、 R^{10} 及び R^{12} のうちの少なくとも1つは、水素ではなく、他の全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである)。

【0178】

代替的な実施形態において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、本開示の化合物は、以下から選択される：

10

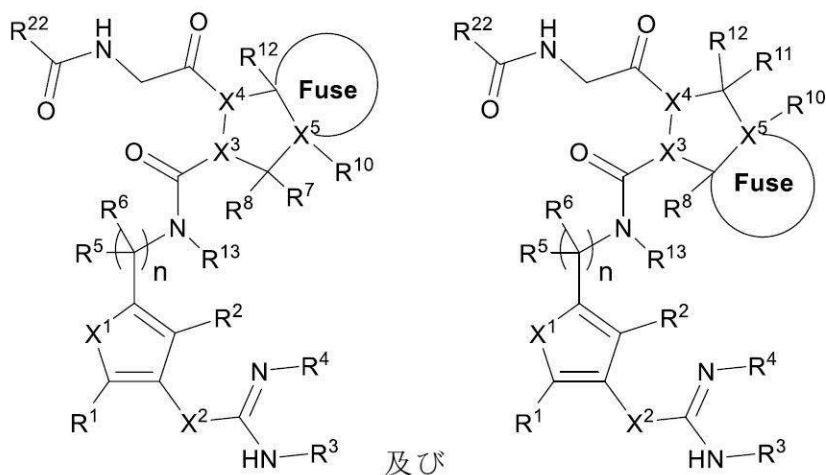
20

30

40

50

【化 1 5 7】

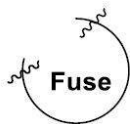


10

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

(式中、

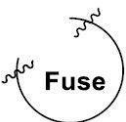
【化 1 5 8】



20

は、3～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環であり、ここで、

【化 1 5 9】



30

は、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、-OR³⁰、及び-N(R³⁰)₂から選択される1、2、3、または4つの置換基で置換され、

他の全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである)。

【0 1 7 9】

一実施形態において、3～8員の炭素環は、4～8員の炭素環である。別の実施形態において、3～8員の炭素環は、4～8員の炭素環である。

【0 1 8 0】

一実施形態において、R⁷及びR⁹は、それらが結合している原子と一緒に、4～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成する。

40

【0 1 8 1】

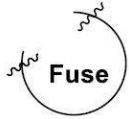
一実施形態において、R⁹及びR¹¹は、それらが結合している原子と一緒に、4～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成する。

【0 1 8 2】

一実施形態において、

50

【化 1 6 0】

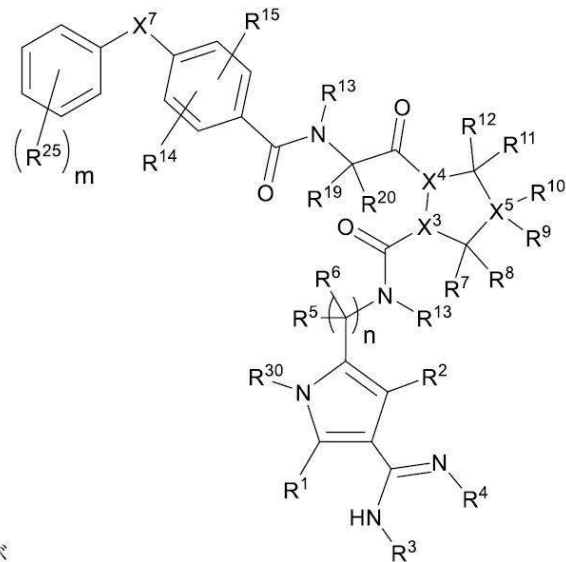
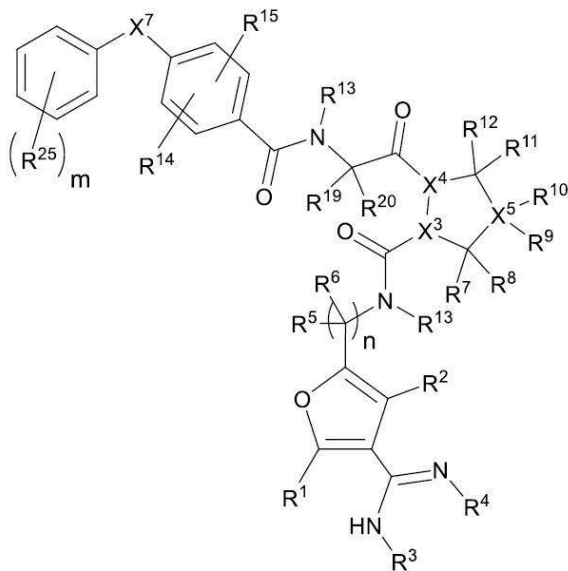


は、4～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環である。

【0 1 8 3】

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式XIVの化合物は、以下から選択される：

【化 1 6 1】



及び

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（ここで、全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである）。

【0 1 8 4】

別の態様において、任意選択により薬学的に許容される担体中の、式XIVの化合物は、以下から選択される：

10

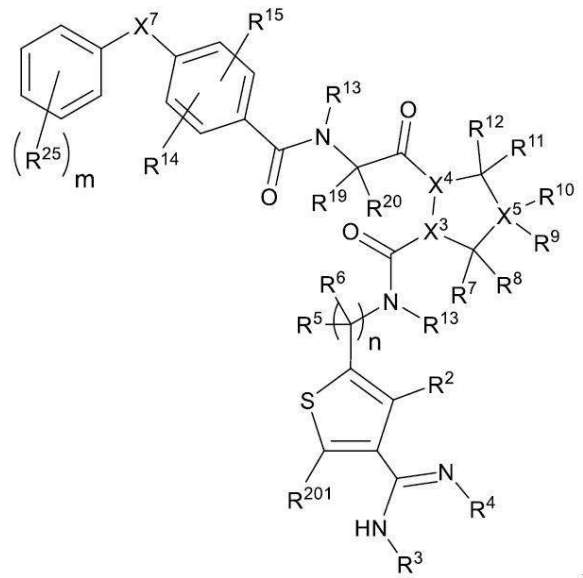
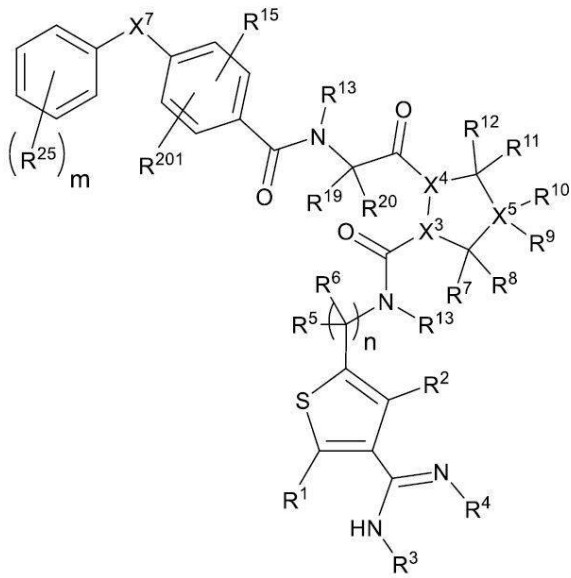
20

30

40

50

【化 1 6 2】



10

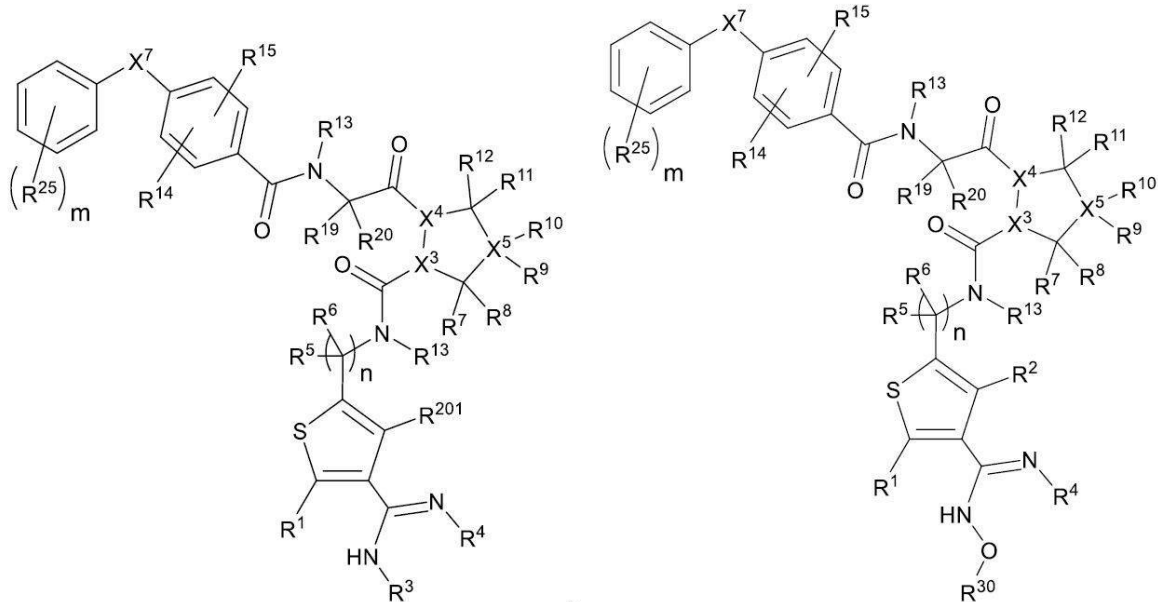
20

30

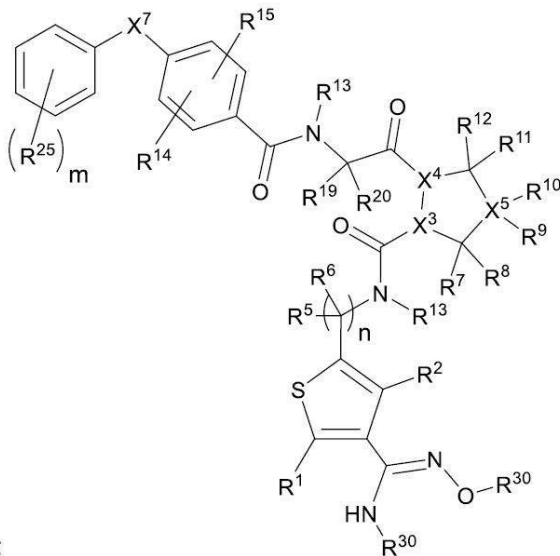
40

50

【化 1 6 3】



10



20

及び

30

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

(式中、

R^{201} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、及びヘテロアリールから選択され、ハロゲン以外の R^{201} 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換され、

40

他の全ての変数は、本明細書に定義されるとおりである)。

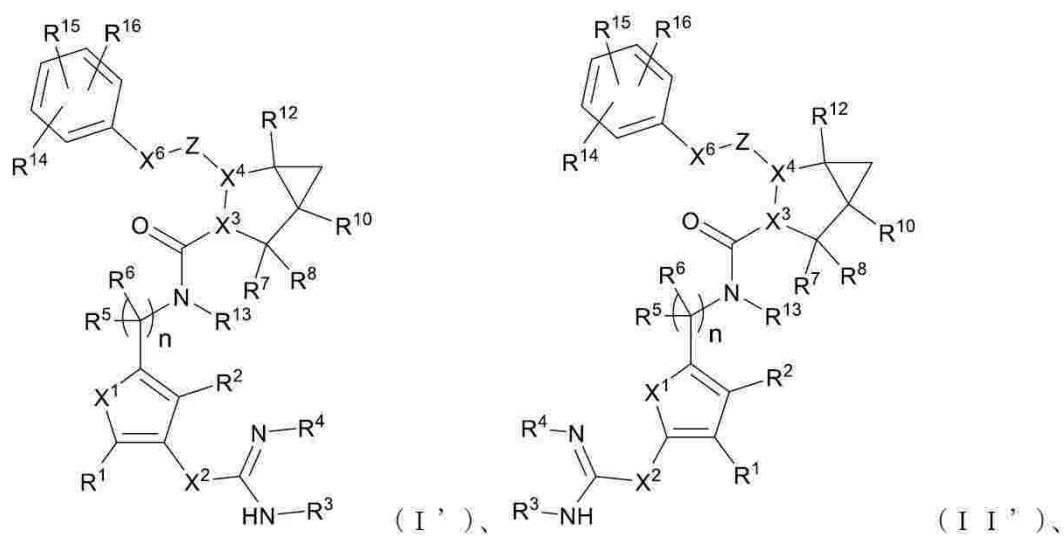
【0185】

本開示の特定の態様において、 R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒になって、シクロプロパンを形成する。

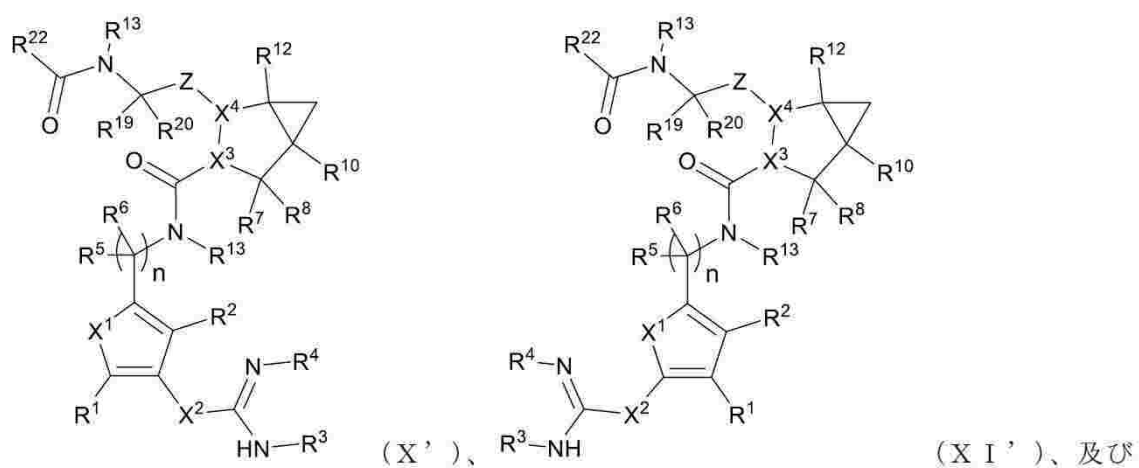
【0186】

50

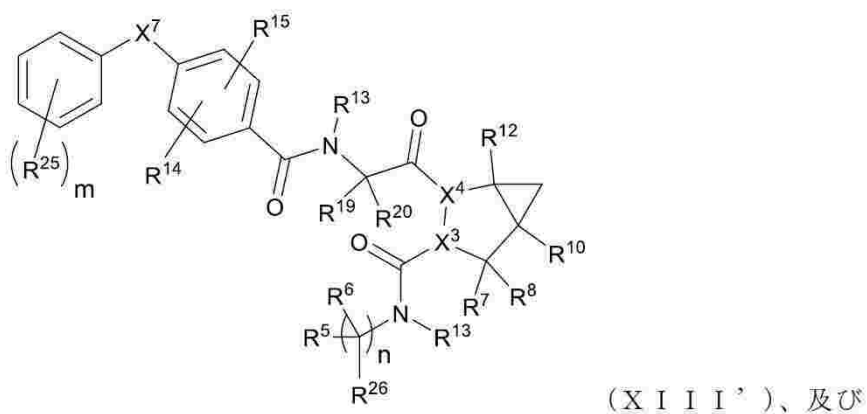
一実施形態において、本開示の化合物は、以下から選択される：
【化 1 6 4】



10



20



30

(XII'), 及び

40

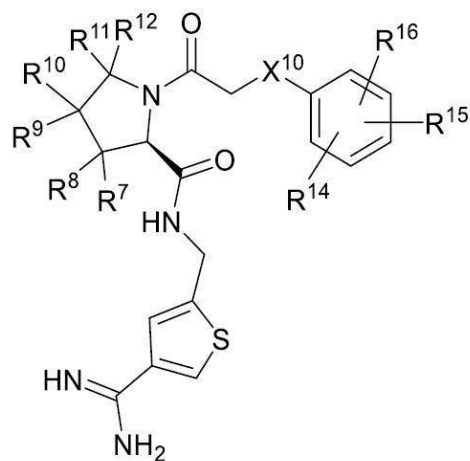
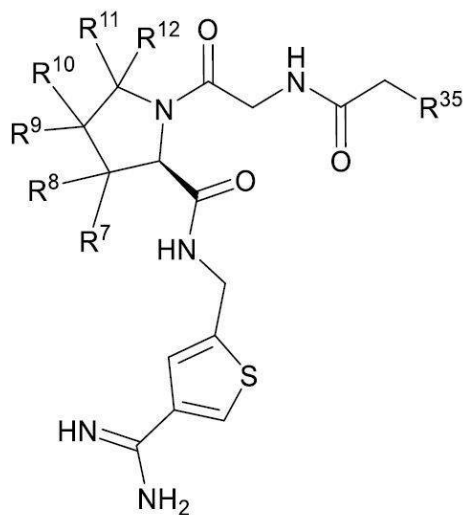
50

[illegible]

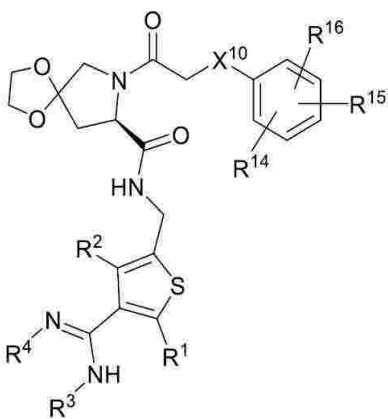
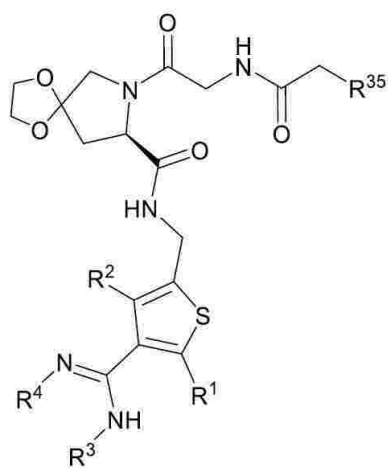
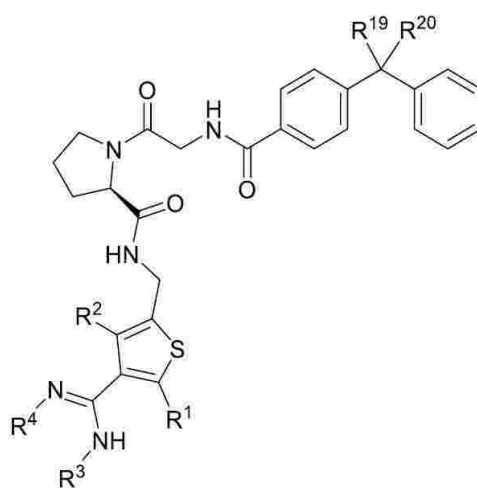
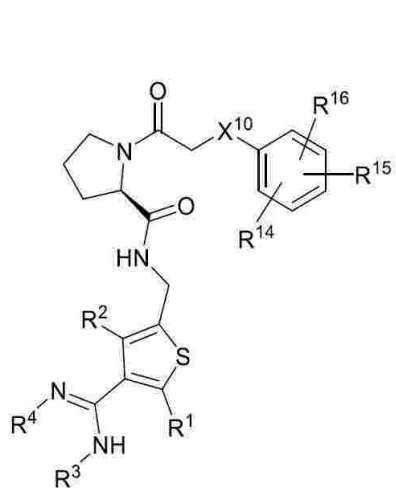
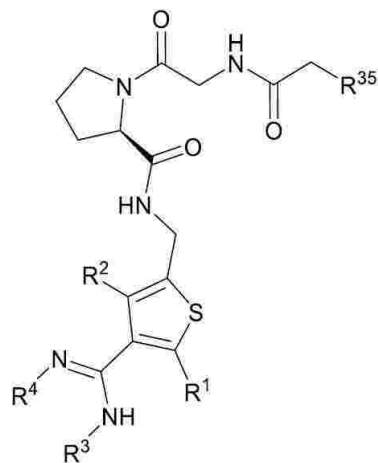
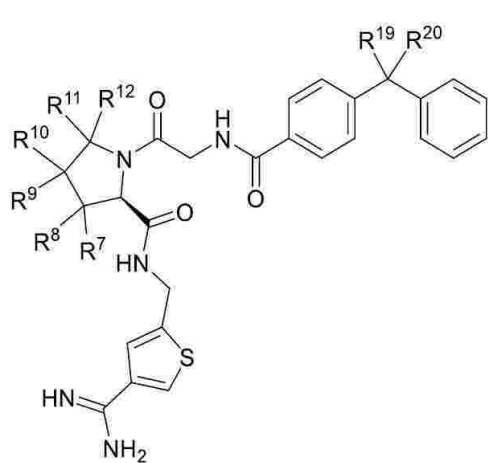
(X I V')

【 0 1 8 7 】

【化 1 6 6】



【化 1 6 7】



10

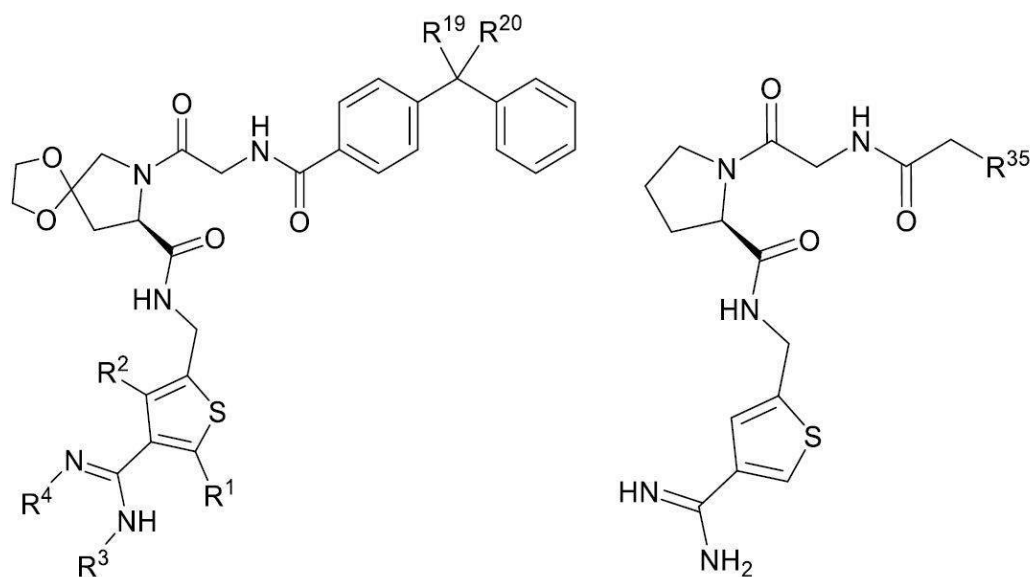
20

30

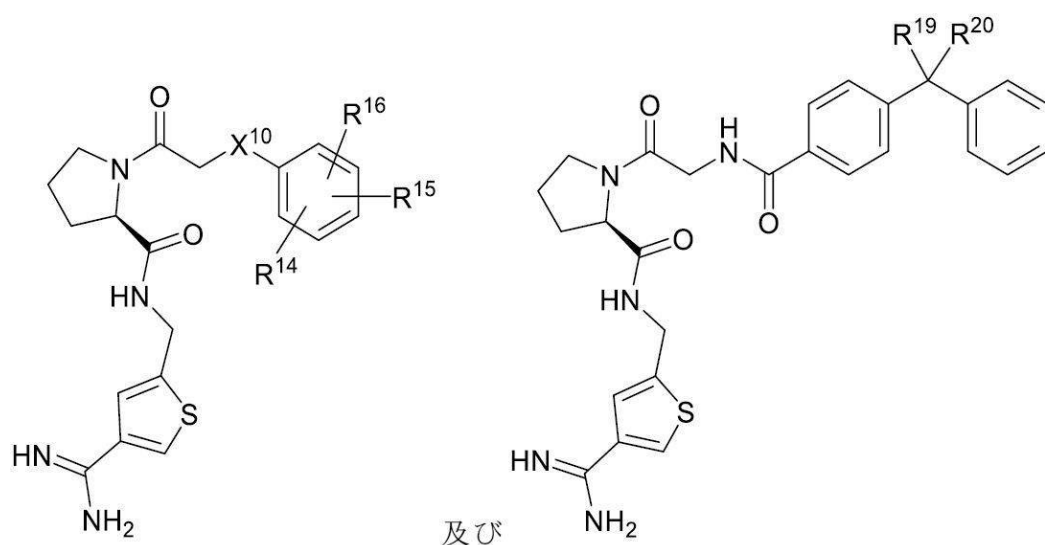
40

50

【化 1 6 8】



10



20

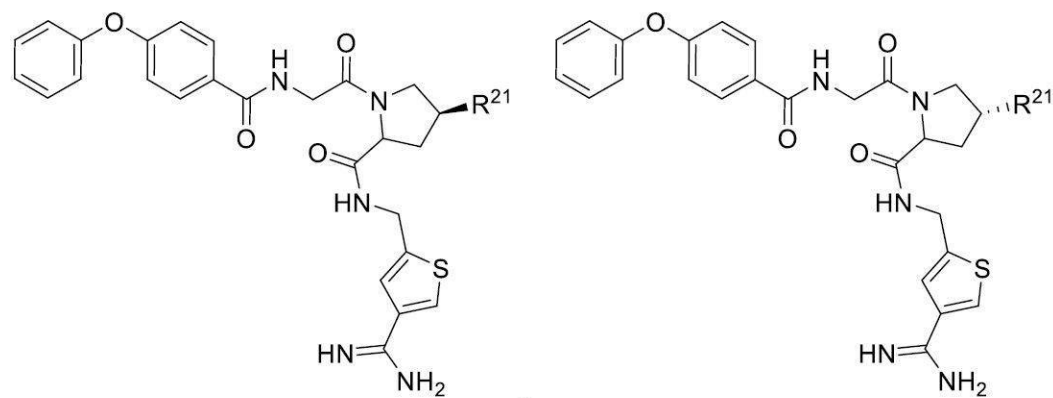
30

またはその薬学的に許容される塩。

【0 1 8 8】

特定の実施形態において、本開示の化合物は、以下から選択される：

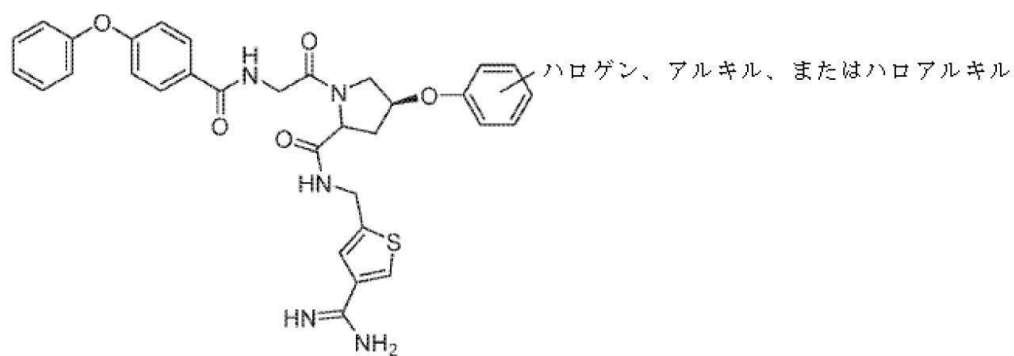
【化 1 6 9】



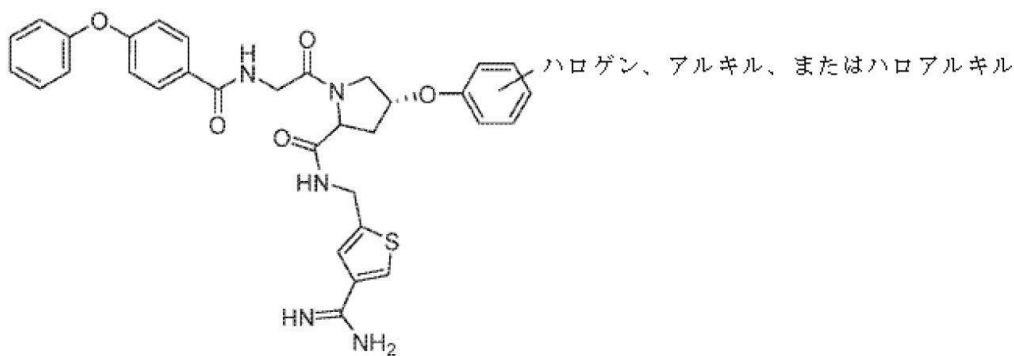
40

50

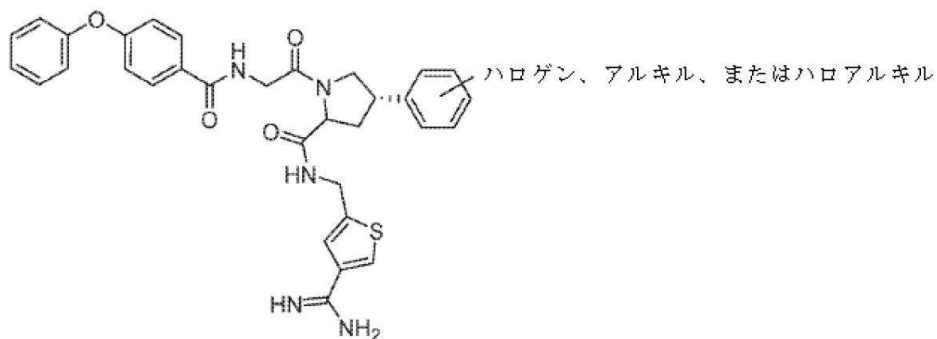
【化 1 7 0】



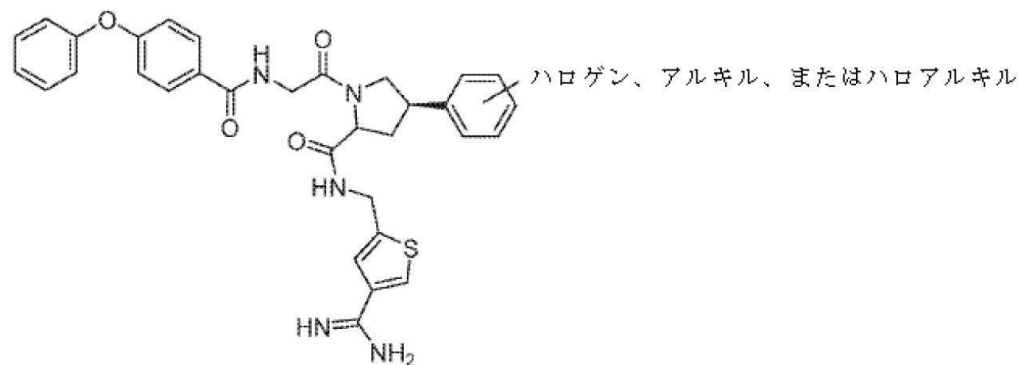
10



20



30



40

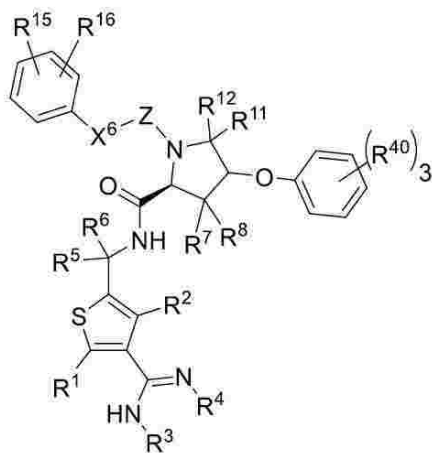
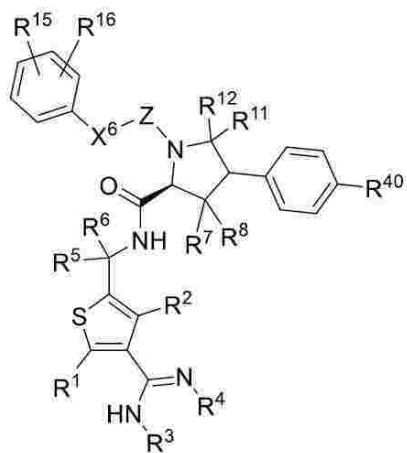
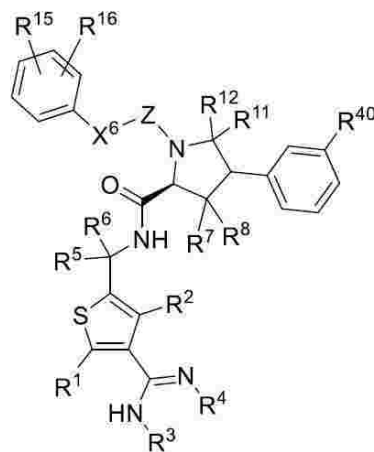
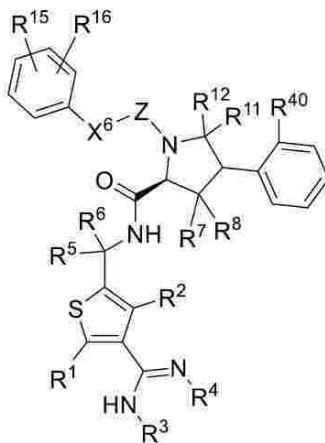
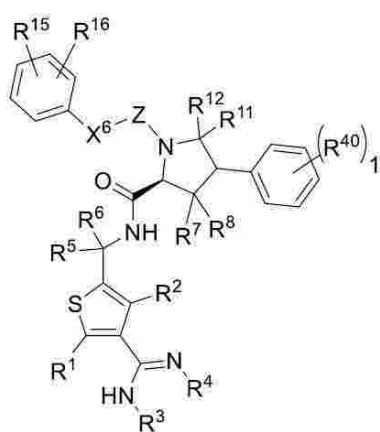
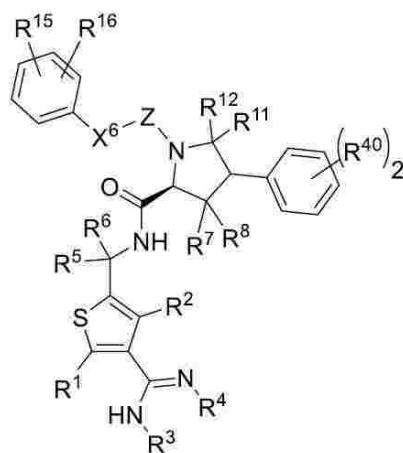
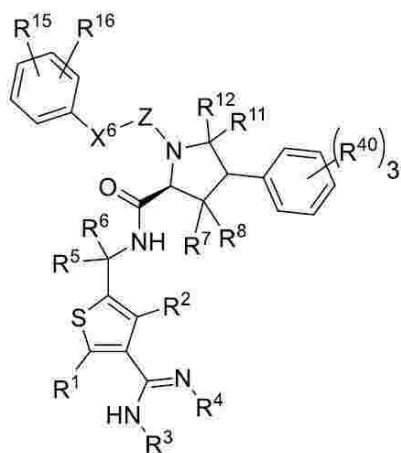
、
またはその薬学的に許容される塩。

【 0 1 8 9】

特定の実施形態において、本開示の化合物は、以下から選択される：

50

【化 1 7 1】



10

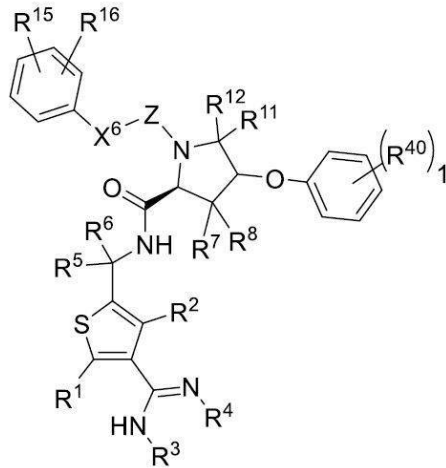
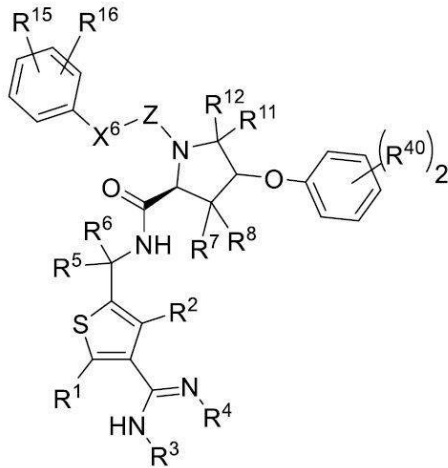
20

30

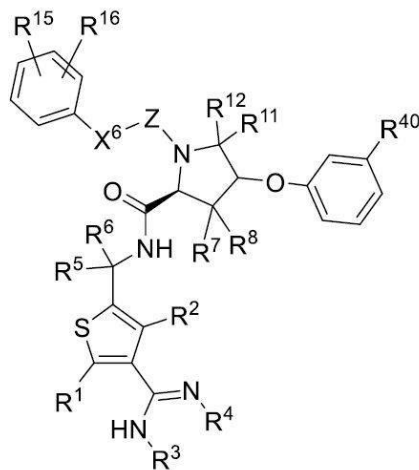
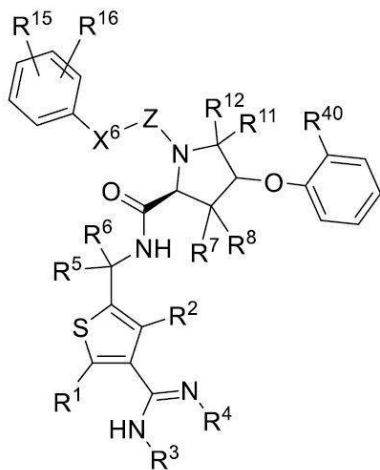
40

50

【化 1 7 2】

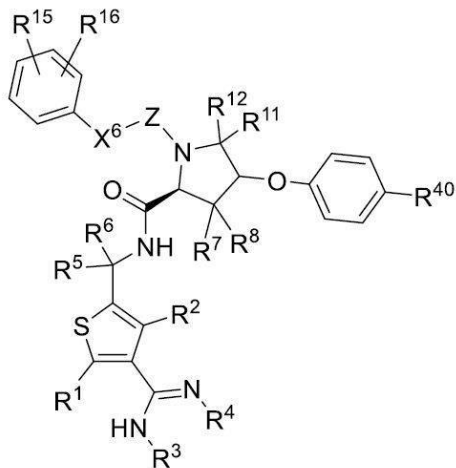


10



20

、及び



30

またはその薬学的に許容される塩

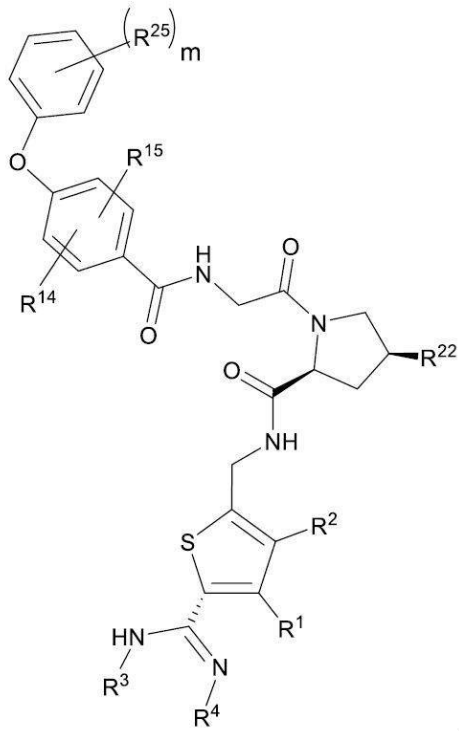
(式中、各 R^{40} は、独立して、 SF_5 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される)。

【0190】

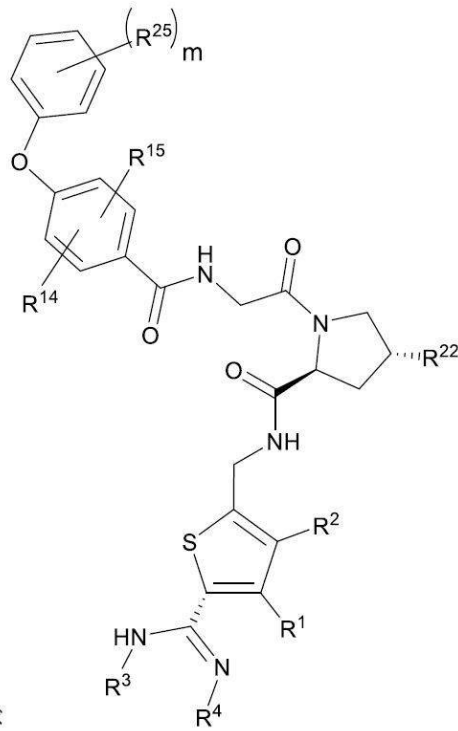
特定の実施形態において、本開示の化合物は、以下から選択される：

40

【化 1 7 3】



及び



10

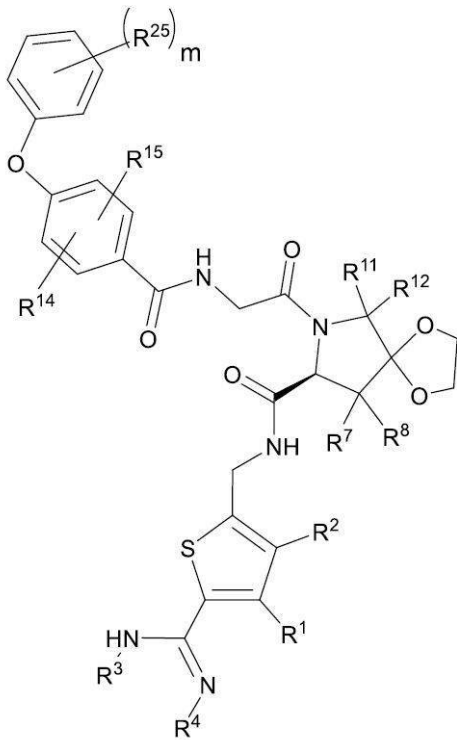
20

またはその薬学的に許容される塩。

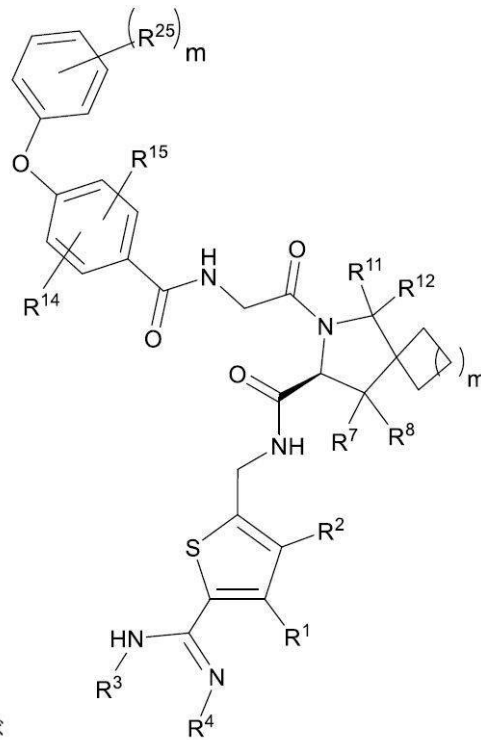
【0 1 9 1】

特定の実施形態において、本開示の化合物は、以下から選択される：

【化 1 7 4】



及び



30

40

またはその薬学的に許容される塩。

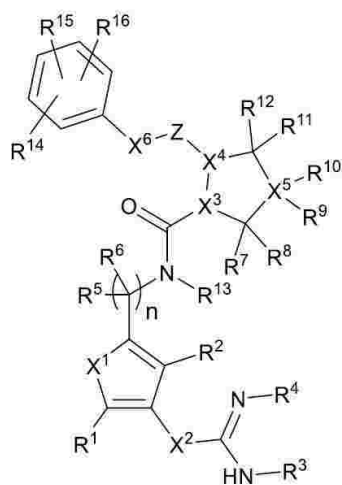
【0 1 9 2】

更なる実施形態

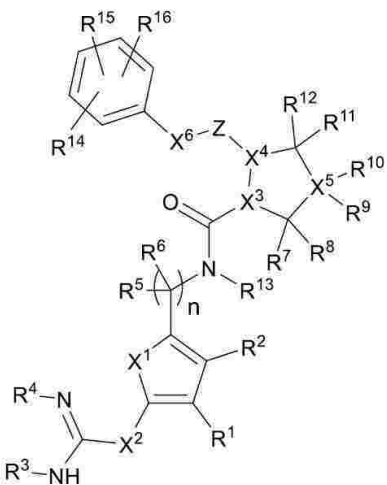
1. (実施形態 1) 特定の実施形態において、本開示の化合物は、以下から選択される：

50

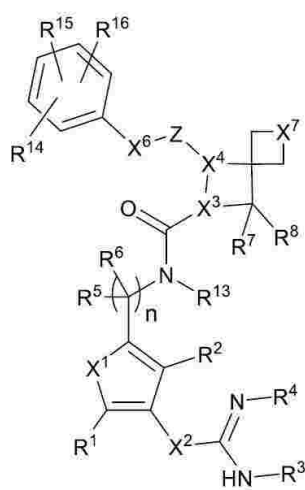
【化 1 7 5】



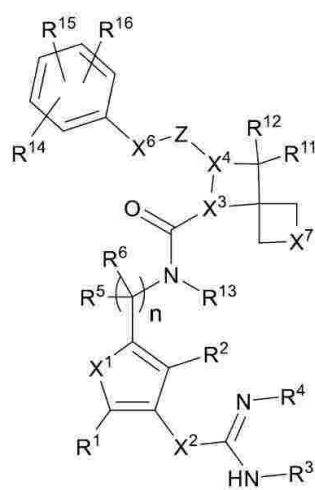
(I)、



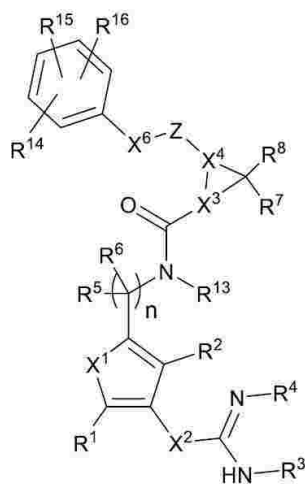
(II)、



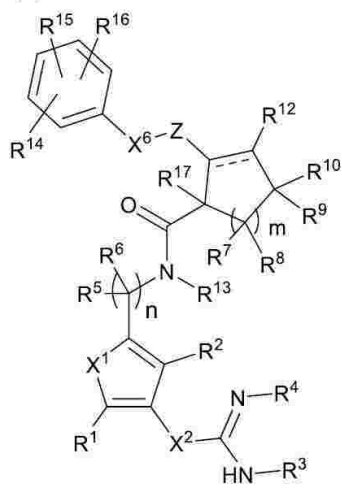
(III)、



(IV)、



(V)、



(VI)、

10

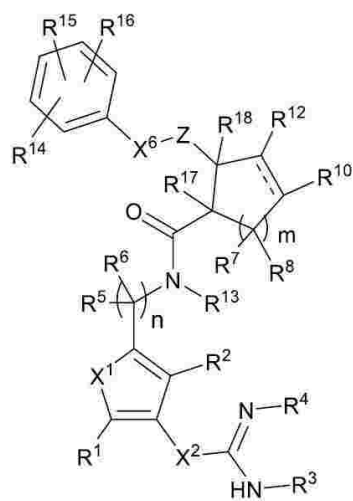
20

30

40

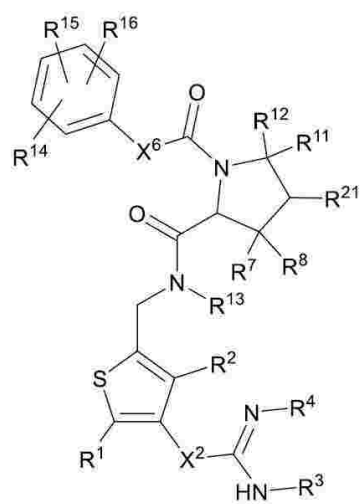
50

(V I I),

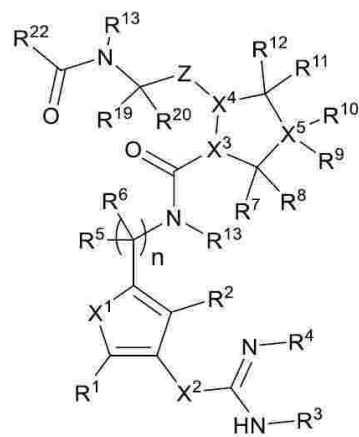


(V I I I),

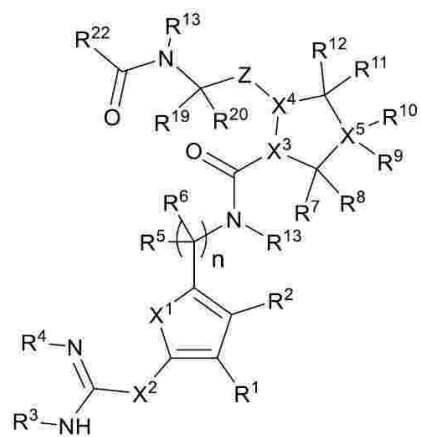
10



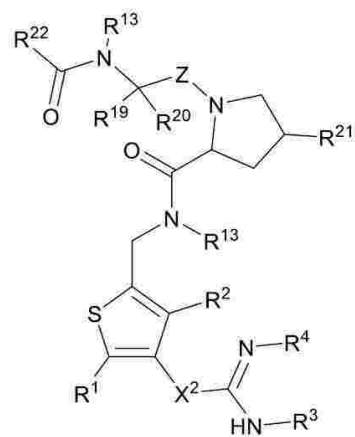
(IX),


$$(X)_*$$

20



(X I)、

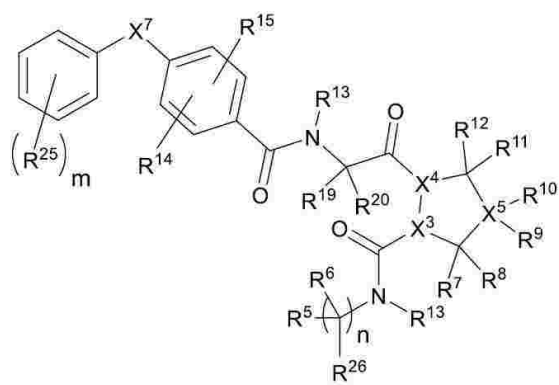


(X I I),

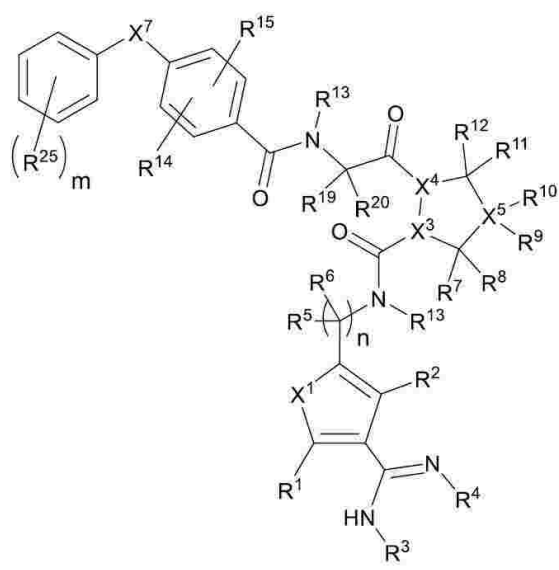
30

40

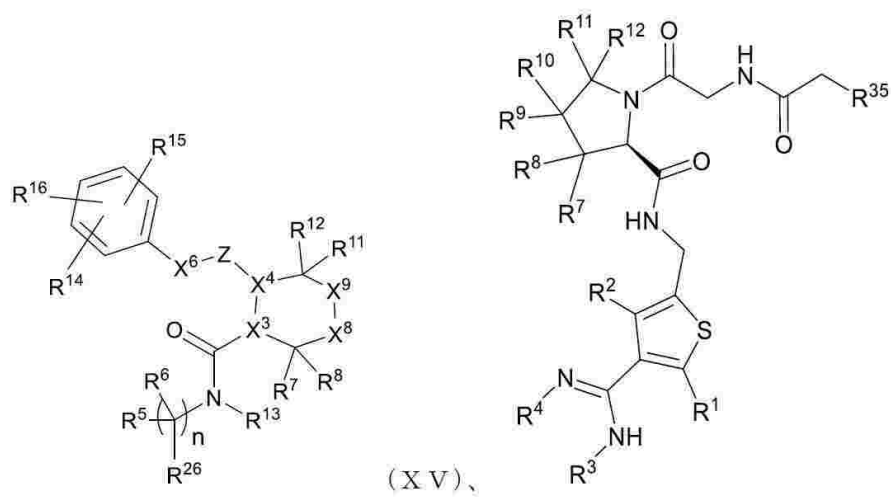
【化 1 7 7】



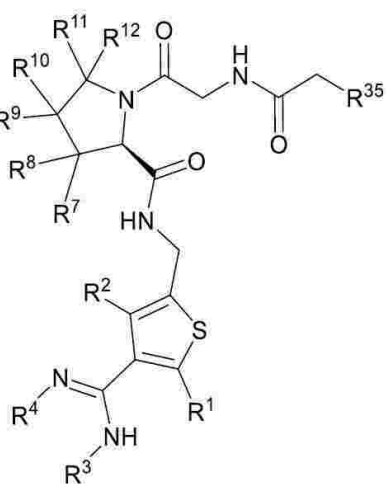
10



20



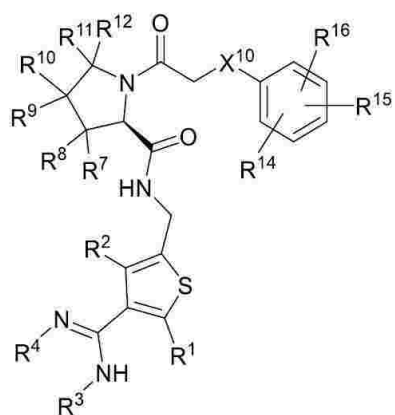
30



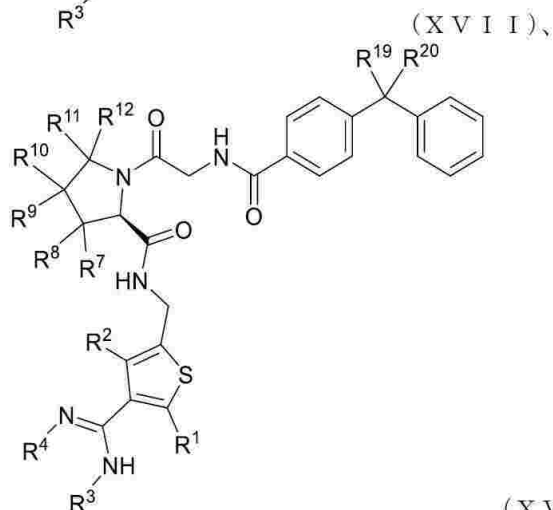
40

50

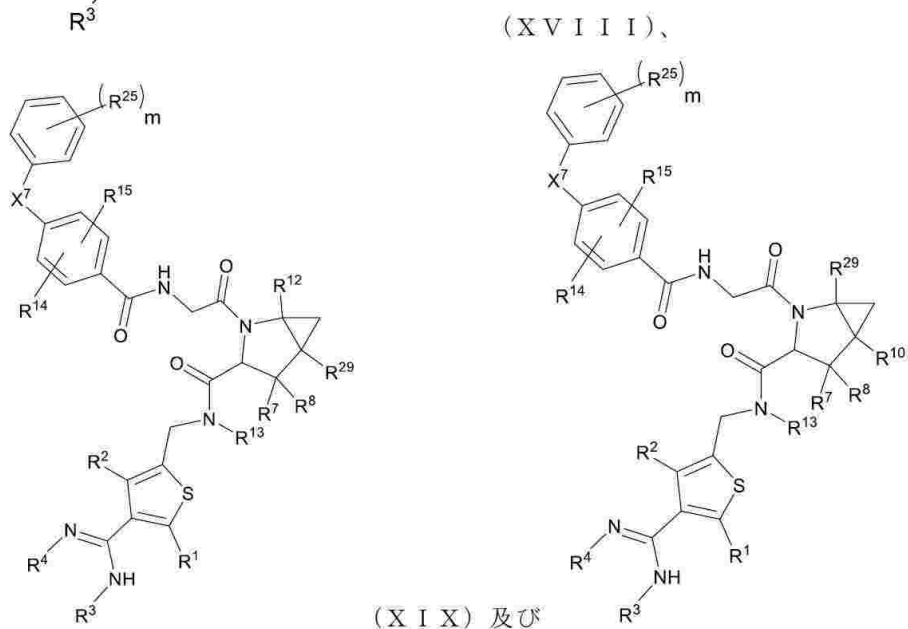
【化 1 7 8】



10



20



30

(XIX) 及び

(XX),

40

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

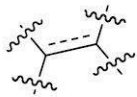
(式中、

各 n は、独立して、1、2、または3であり、

各 m は、独立して、0、1、2、または3であり、

o は、0、1、または2であり、

【化 1 7 9】



は、単結合または二重結合のいずれかであり、

Z は、 CH_2 、 $\text{C}(\text{CH}_2)$ 、または $\text{C}(\text{O})$ であり、

X^1 は、S、O、及び $\text{N}(\text{R}^{30})$ から選択され、

X^2 は、結合、 $\text{N}(\text{R}^{30})$ 、及び $-\text{O}-\text{N}(\text{R}^{30})-$ から選択され、

X^3 は、N 及び $\text{C}(\text{R}^{17})$ から選択され、

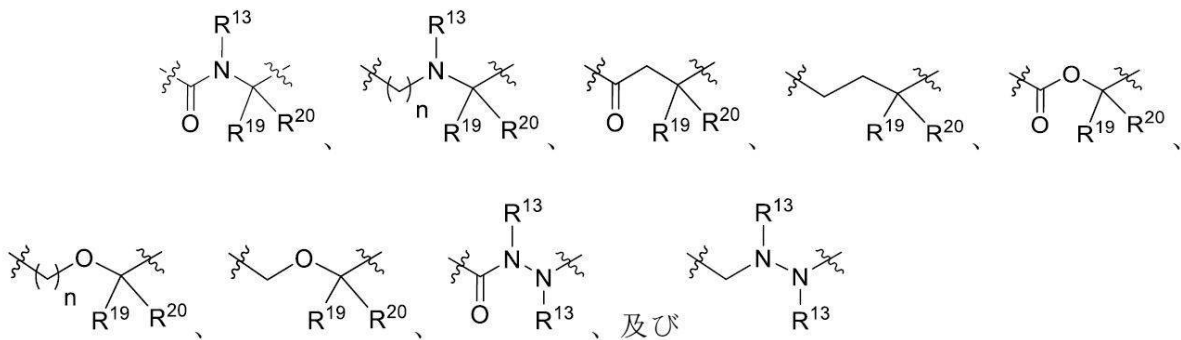
X^4 は、N 及び $\text{C}(\text{R}^{18})$ から選択され、

ここで、 X^3 及び X^4 は、一方のみが N であり得、

X^5 は、C または Si であり、

X^6 は、

【化 1 8 0】



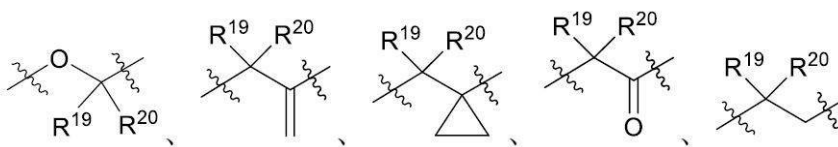
から選択され、

X^7 は、O、S、 $\text{N}(\text{R}^{30})$ 、及び CR^5R^6 から選択され、

各 X^8 及び X^9 は、O、S、 NR^{30} 、 CR^9R^{10} 、 CR^5R^6 及び CH_2 から独立して選択され、ここで、 X^8 及び X^9 は、両方とも同じ基ではあり得ず、

X^{10} は、

【化 1 8 1】



から選択され、

X^{11} は、N 及び CR^1 から選択され、

X^{12} は、N 及び CR^2 から選択され、

R^1 及び R^2 は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^1 基及び R^2 基のそれぞれは、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換され、

R^3 及び R^4 は、水素、CN、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、及び $-\text{OR}^{30}$ から独立して選択されるか、

あるいは、 R^3 及び R^4 は、代わりに結合して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及びオキソから独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で任意選択により置換されるオキサジアゾールを形成し、

各 R^5 及び R^6 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から独立して選択され、ここで、 R^5 基及び R^6 基は、互いに隣接する炭素上にある場合、炭素-炭素二重結合によって任意選択により置き換えられてもよく、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択され、水素及びハロゲン以外の R^7 基、 R^8 基、 R^9 基、 R^{10} 基、 R^{11} 基、及び R^{12} 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換されるか、

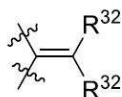
10

あるいは、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6 員の炭素環式スピロ環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環を形成し得るか、

あるいは、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒にあって、

20

【化 182】



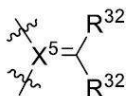
またはカルボニルを形成し得るか、

あるいは、 R^9 及び R^{10} は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6 員の炭素環式スピロ環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環を形成し得るか、

あるいは、 R^9 及び R^{10} は、それらが結合している原子と一緒にあって、

30

【化 183】



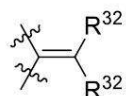
またはカルボニルを形成し得るか、

あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6 員の炭素環式スピロ環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環を形成し得るか、

あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、

40

【化 184】



またはカルボニルを形成し得るか、

あるいは、 R^7 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～8 員の炭素環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～8 員の複素環を形成するか、

あるいは、 R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～8 員の炭

50

素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成するか、

あるいは、 R^7 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、1または2つの炭素架橋を形成し、

各 R^{13} は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、

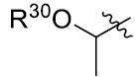
R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} は、水素、ハロゲン、 SF_5 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} 基のそれぞれは、 SF_5 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

R^{17} 及び R^{18} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から独立して選択されるか、

あるいは、 R^{17} 及び R^{18} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、二重結合を形成し、

R^{19} 及び R^{20} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式炭素環、 $C_4 \sim C_6$ 複素環、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(CH_2)_n-R^{33}$ 、及び

【化185】



から独立して選択され、

R^{21} は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、 $-O$ -アリール、ヘテロアリール、または $-O$ -ヘテロアリールから選択され、 R^{21} 基のそれぞれは、 SF_5 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

R^{22} は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- R^{23} 、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル- R^{23} 、 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル- R^{23} 及び二環式シクロアルキル- R^{23} から選択され、 R^{22} のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

R^{23} は、水素、糖、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、及び $-S(O)_2R^{31}$ から選択され、

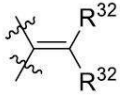
各 R^{25} は、水素、 SF_5 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^{25} 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$

d. Zは、C (CH₂) である；

e. Zは、CH₂である；

f. R⁷及びR⁸は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6員の炭素環式スピロ環、N、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環、

【化190】

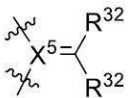


10

、またはカルボニルを形成する；

g. R⁹及びR¹⁰は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6員の炭素環式スピロ環、N、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環、

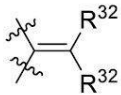
【化191】



、またはカルボニルを形成する；

h. R¹¹及びR¹²は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6員の炭素環式スピロ環、N、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環、

【化192】



、またはカルボニルを形成する；

i. R⁷及びR⁹は、それらが結合している原子と一緒に、3～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成し、R⁸またはR¹⁰は、水素ではない；

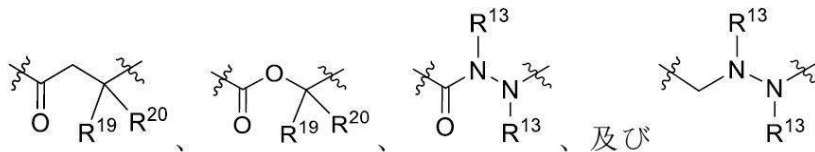
30

j. R⁹及びR¹¹は、それらが結合している原子と一緒に、3～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成し、R¹⁰またはR¹²は、水素ではない；

k. R⁷及びR¹¹は、それらが結合している原子と一緒に、1または2つの炭素架橋を形成する；

l. X⁶は、

【化193】



40

から選択される；

m. R³及びR⁴のうちの少なくとも一方は、CN、-SR³⁰またはC(O)R³¹である；あるいは

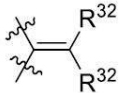
n. R³及びR⁴は、結合して、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、-OR³⁰、及びオキソから独立して選択される1、2、または3つの置換基で任意選択により置換されるオキサジアゾールを形成する；

50

ここで、式 X 及び式 X I の化合物については、以下のうちの少なくとも 1 つが満たされる：

- a. X^3 は $C(R^{17})$ であり、 X^4 は $C(R^{18})$ である；
- b. R^{17} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から選択される；
- c. X^5 は、Si である；
- d. Z は、 $C(CH_2)$ である；
- e. Z は、 CH_2 である；
- f. R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

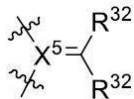
【化 194】



、またはカルボニルを形成する；

- g. R^9 及び R^{10} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

【化 195】

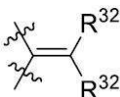


、またはカルボニルを形成する；

- h. R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、3～8 員の炭素環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～8 員の複素環を形成し、 R^{10} は、水素ではない；

- i. R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

【化 196】



、またはカルボニルを形成する；

- j. R^7 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒に、3～8 員の炭素環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～8 員の複素環を形成し、 R^{10} は、水素ではない；

- k. R^7 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、1 または 2 つの炭素架橋を形成する；

- l. R^{22} は、少なくとも 3 つの OR^{30} 基で置換される；

- m. R^{23} は、糖である；

- n. R^3 及び R^4 のうちの少なくとも一方は、 CN 、 $-SR^{30}$ または $C(O)R^{31}$ である；あるいは

- o. R^3 及び R^4 は、結合して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及びオキソから独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で任意選択により置換されるオキサジアゾールを形成する；

ここで、式 X IV の化合物については、以下のうちの少なくとも 1 つが満たされる：

10

20

30

40

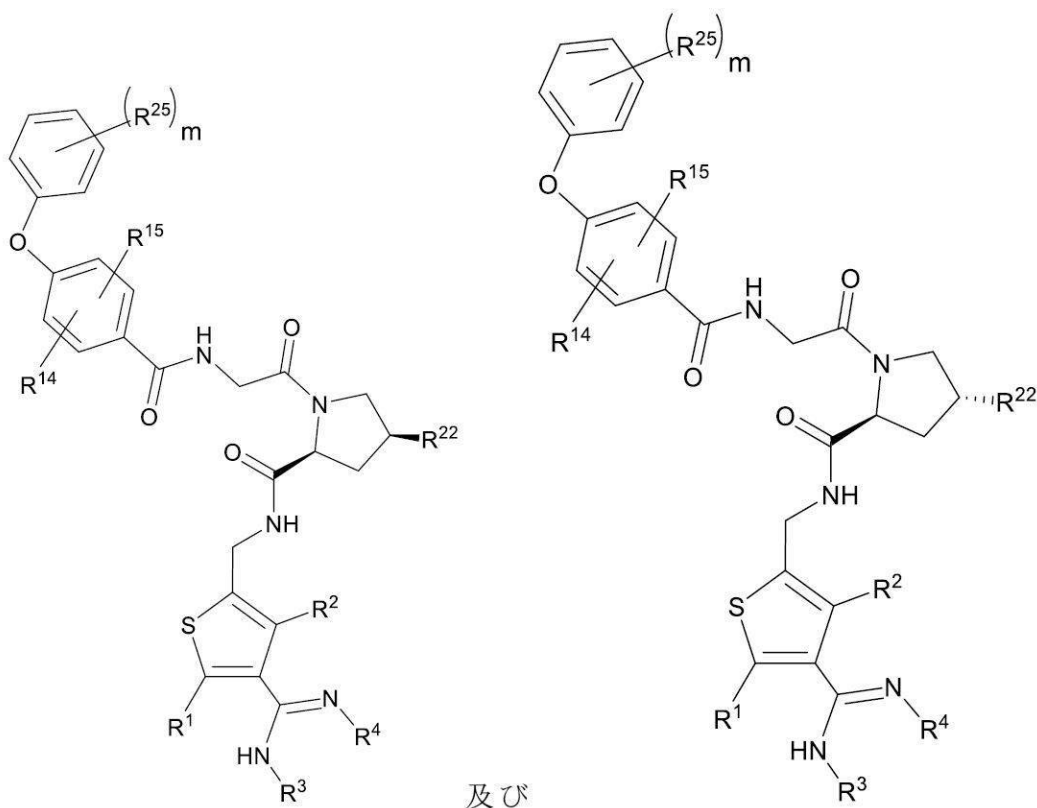
50

- a. X^1 は、O または N (R^{30}) である；
- b. R^{14} は、水素ではない；
- c. R^1 は、水素ではない；
- d. R^2 は、水素ではない；
- e. R^3 は、水素ではないか、あるいは、
- f. R^4 は、水素ではない）。

【0193】

2. 化合物が、

【化197】



から選択される、実施形態 1 に記載の化合物、

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。

【0194】

3. 化合物が、式：

10

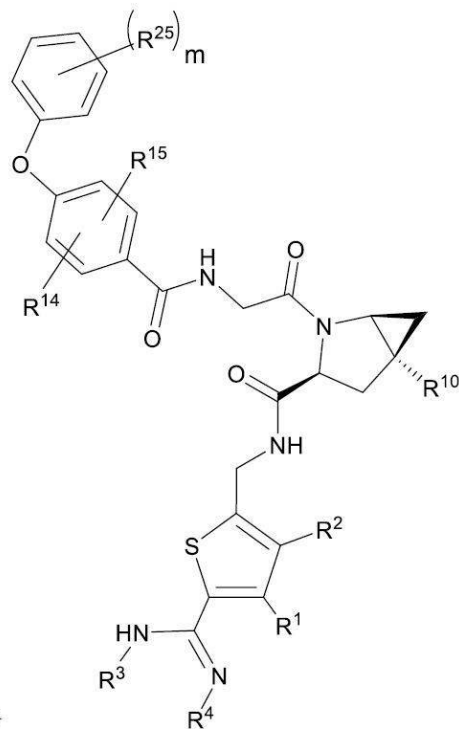
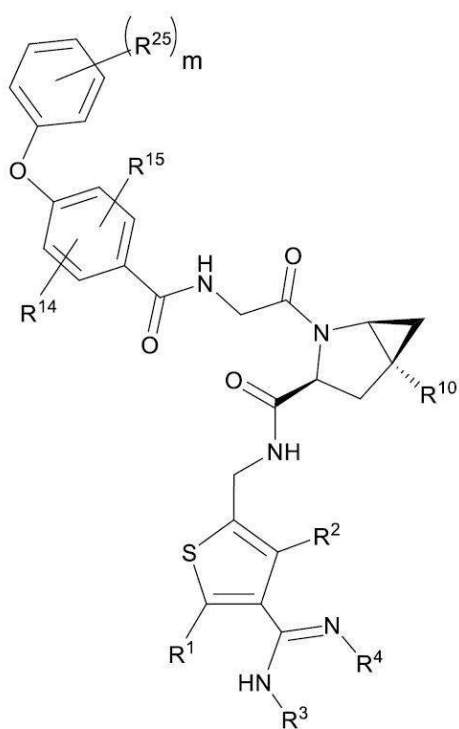
20

30

40

50

【化 1 9 8】



もしくは

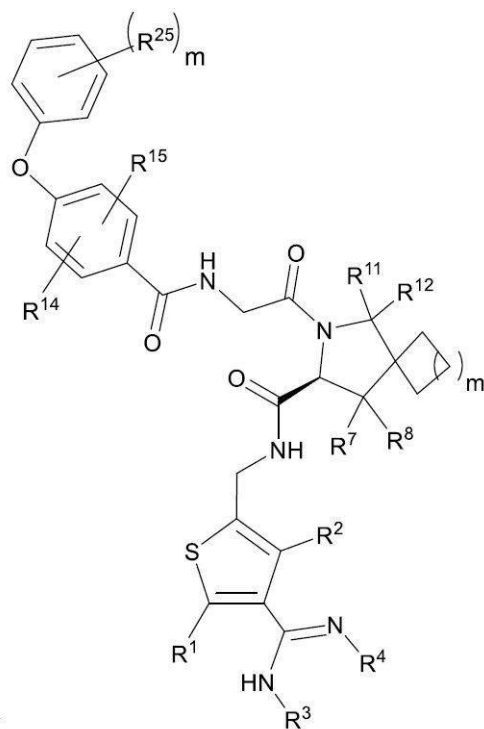
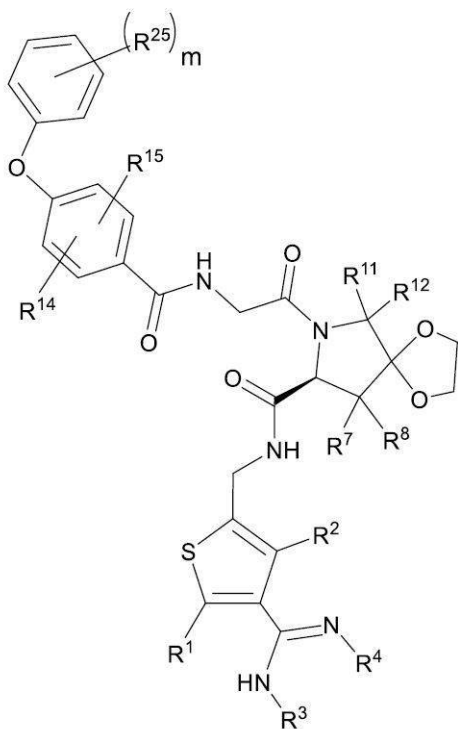
で表される、実施形態 1 に記載の化合物、

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。

【 0 1 9 5】

4. 式：

【化 1 9 9】



もしくは

で表される、実施形態 1 に記載の化合物、

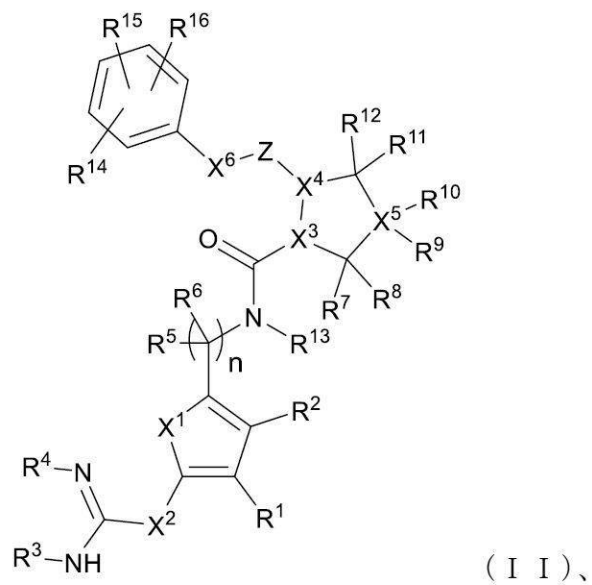
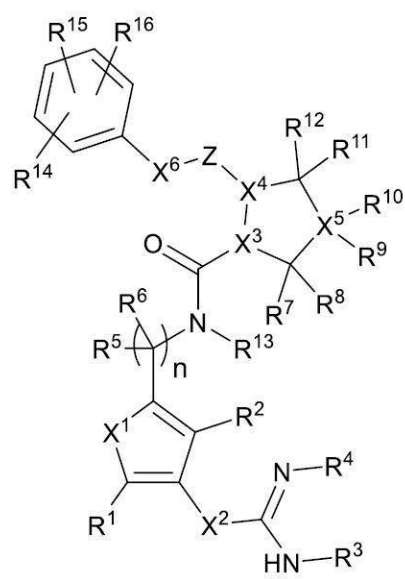
またはその薬学的に許容される塩、同位体類似体、プロドラッグ、もしくは単離された異

性体。

【 0 1 9 6 】

5. 以下から選択される、実施形態 1 に記載の化合物：

【 化 2 0 0 】



10

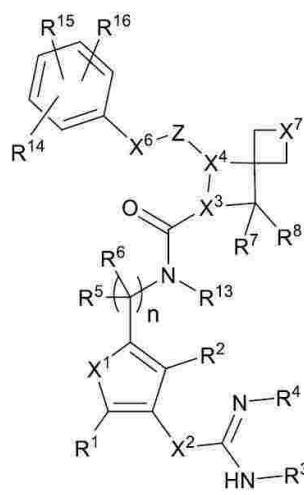
20

30

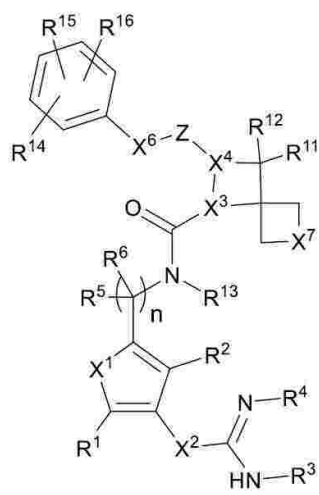
40

50

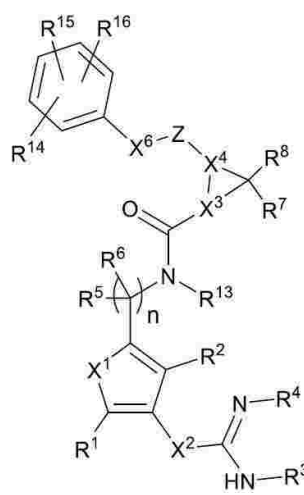
【化 2 0 1】



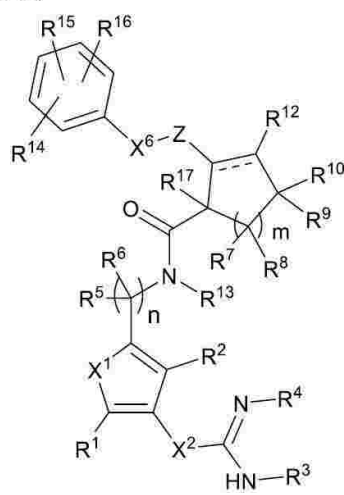
(III)、



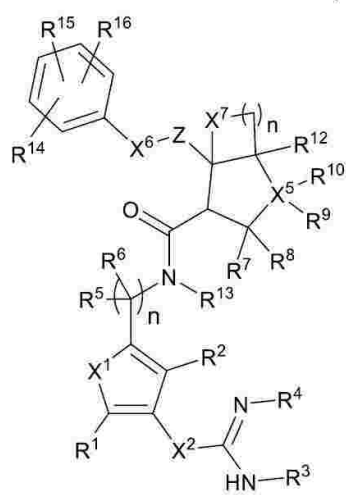
(IV)、



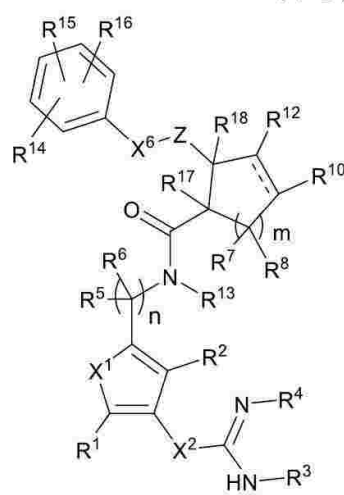
(V)、



(VI)、



(VII)、



(VIII)、

10

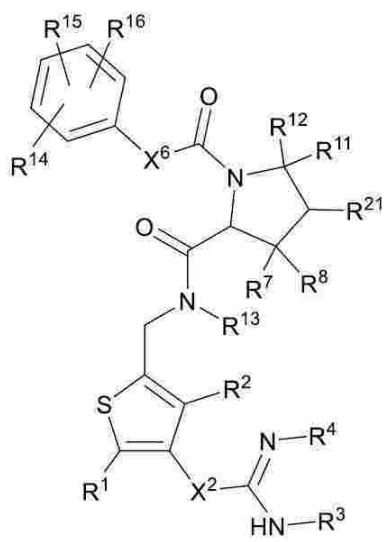
20

30

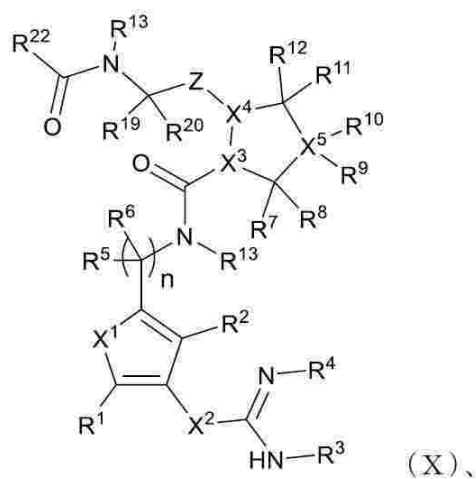
40

50

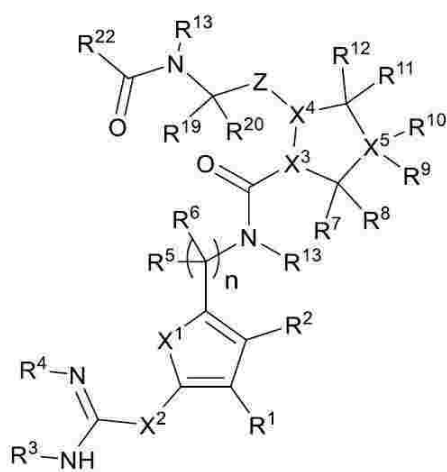
【化 2 0 2】



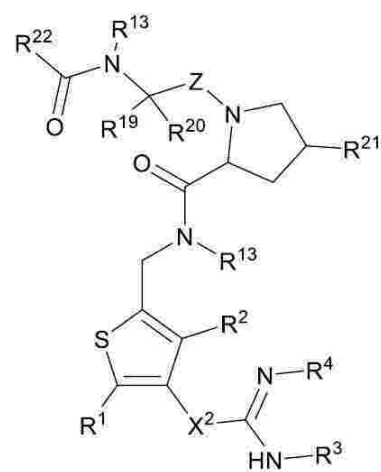
(IX)、



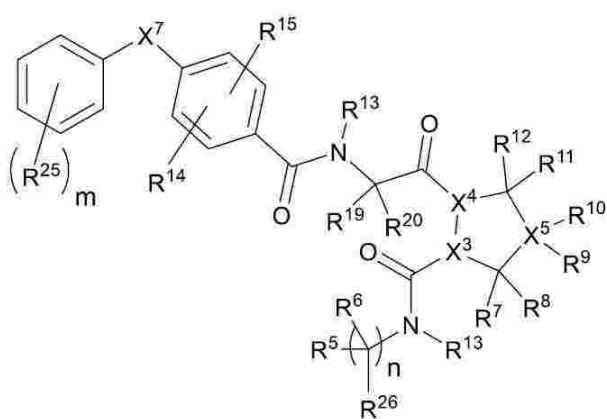
(X)、



(XI)、



(XII)、



(XIII)、

10

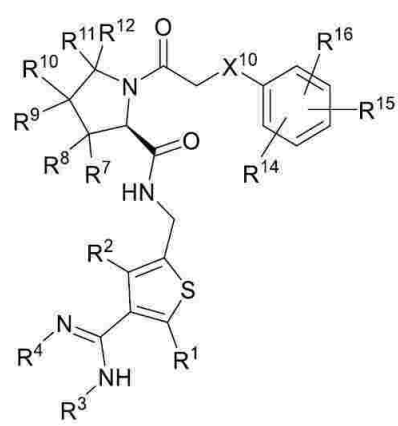
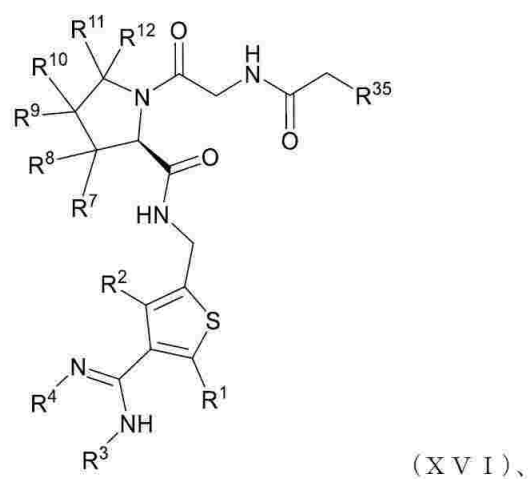
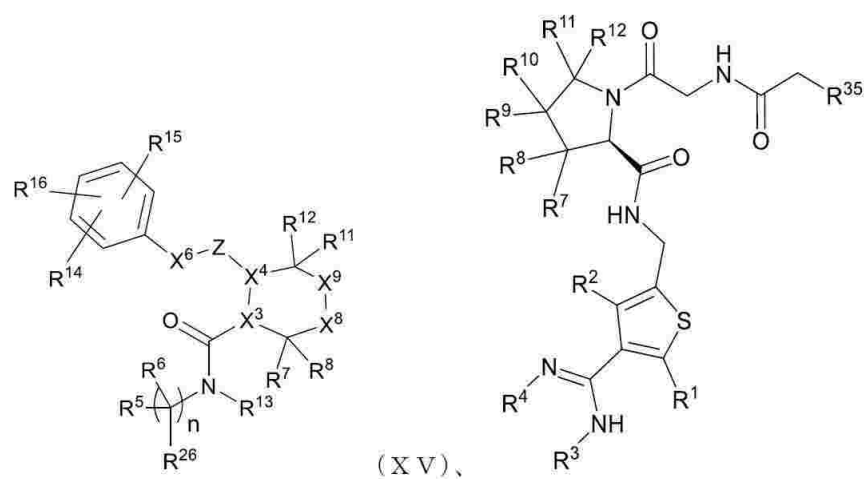
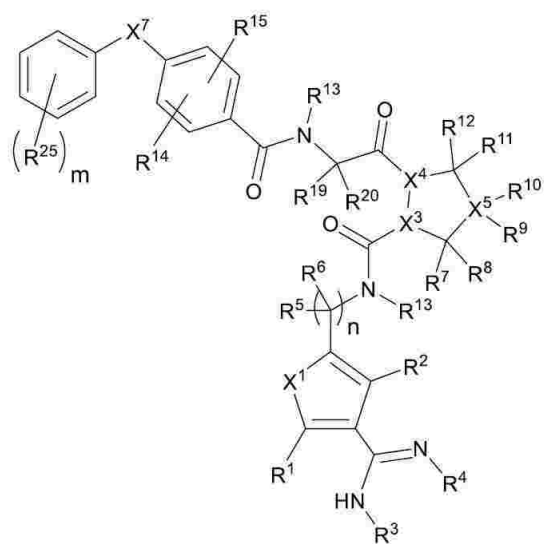
20

30

40

50

【化 2 0 3】



10

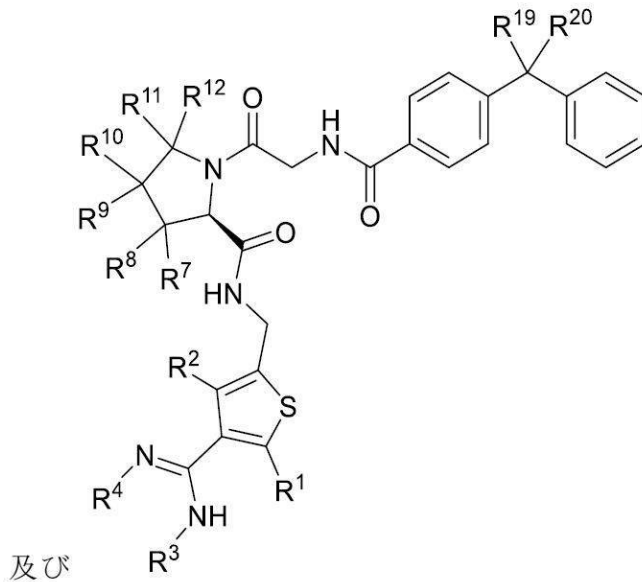
20

30

40

50

【化 2 0 4】



(式中、

 R^{21} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

各 R^{25} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^1 及び R^2 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換される)。

【0197】

6. 特定の実施形態において、本開示の化合物は、以下から選択される：

10

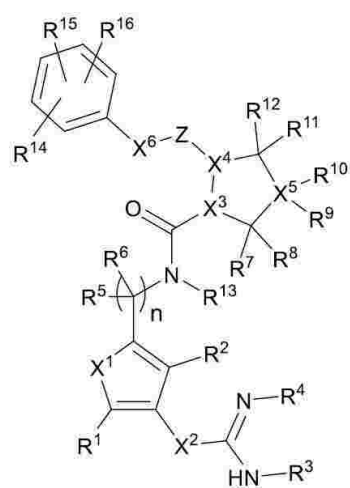
20

30

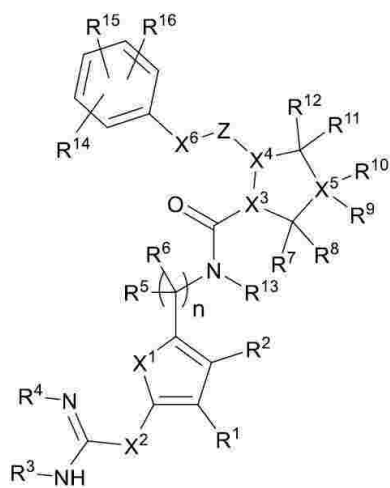
40

50

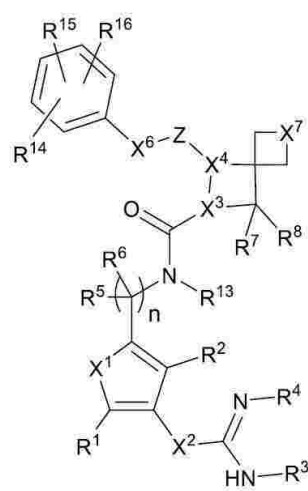
【化 2 0 5】



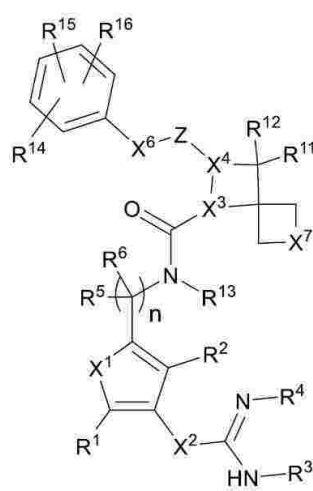
(I)、



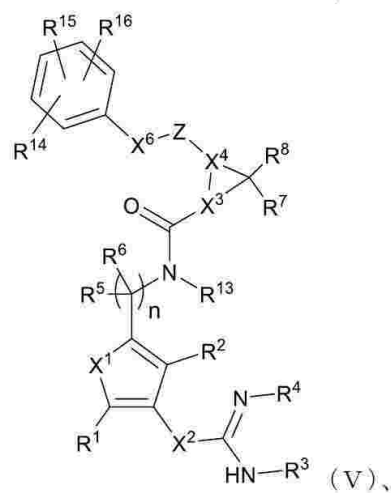
(II)、



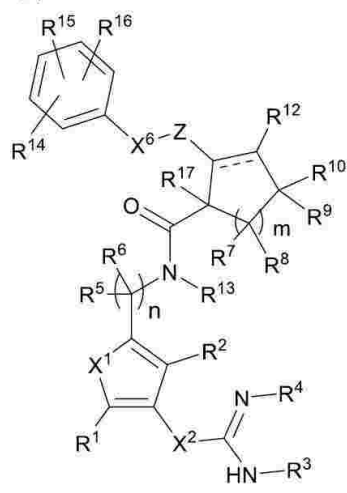
(III)、



(IV)、



(V)、



(VI)、

10

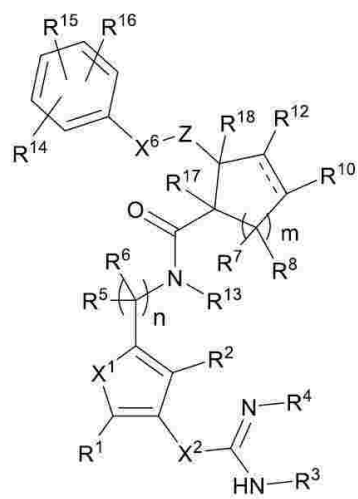
20

30

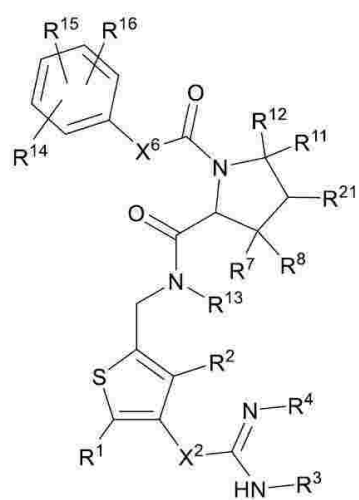
40

50

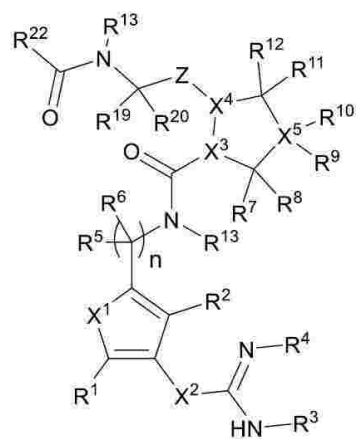
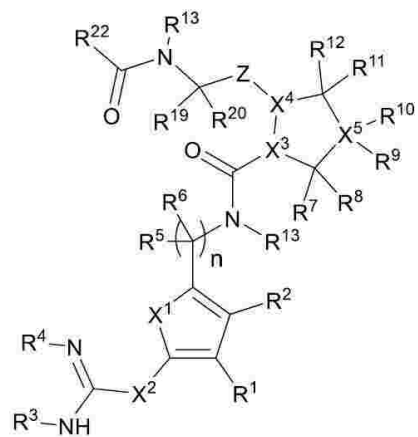
(V I I) 、



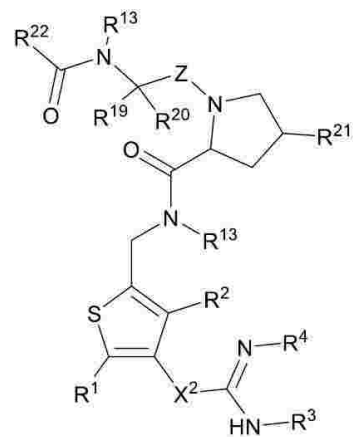
(V I I I)、



(IX),

 $(X)_*$ 

(X I)、



(X I I),

10

 $(X \vee),$

20

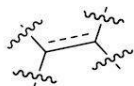
30

40

50

α は、0、1、または2であり、

【化208】



は、単結合または二重結合のいずれかであり、

Zは、 CH_2 、 $\text{C}(\text{CH}_2)$ 、または $\text{C}(\text{O})$ であり、

X^1 は、S、O、及び $\text{N}(\text{R}^{30})$ から選択され、

X^2 は、結合、 $\text{N}(\text{R}^{30})$ 、及び $-\text{O}-\text{N}(\text{R}^{30})-$ から選択され、

X^3 は、N及び $\text{C}(\text{R}^{17})$ から選択され、

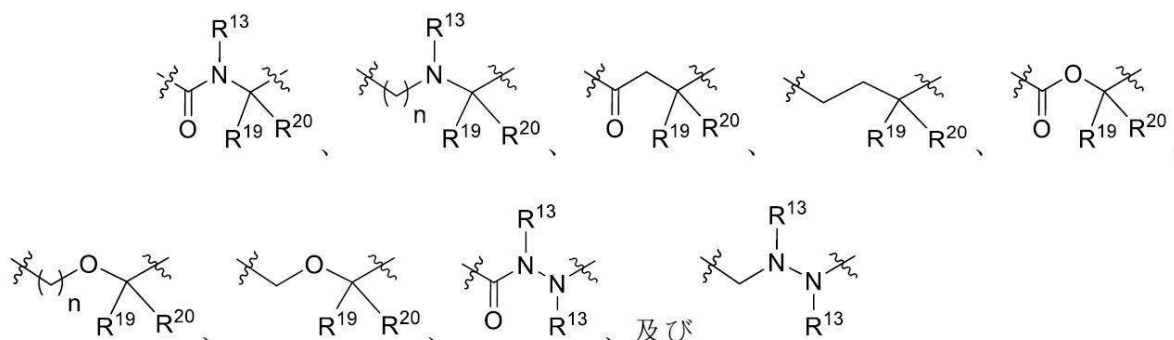
X^4 は、N及び $\text{C}(\text{R}^{18})$ から選択され、

ここで、 X^3 及び X^4 は、一方のみがNであり得、

X^5 は、CまたはSiであり、

X^6 は、

【化209】



から選択され、

X^7 は、O、S、 $\text{N}(\text{R}^{30})$ 、及び CR^5R^6 から選択され、

各 X^8 及び X^9 は、O、S、 NR^{30} 、 CR^9R^{10} 、 CR^5R^6 及び CH_2 から独立して選択され、ここで、 X^8 及び X^9 は、両方とも同じ基ではあり得ず、

X^{11} は、N及び CR^1 から選択され、

X^{12} は、N及び CR^2 から選択され、

R^1 及び R^2 は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^1 基及び R^2 基のそれぞれは、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

R^3 及び R^4 は、水素、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{31}$ 、 $-\text{SR}^{30}$ 、及び $-\text{OR}^{30}$ から独立して選択されるか、

あるいは、 R^3 及び R^4 は、代わりに結合して、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^{30}$ 、及びオキソから独立して選択される1、2、または3つの置換基で任意選択により置換されるオキサジアゾールを形成し、

各 R^5 及び R^6 は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $-\text{OR}^{30}$ 、及び $-\text{N}(\text{R}^{30})_2$ から独立して選択され、ここで、 R^5 基及び R^6 基は、互いに隣接する炭素上にある場合、炭素-炭素二重結合によって任意選択により置き換えられてもよく、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は、水素、ハロゲン、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル

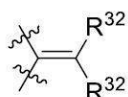
、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択され、水素及びハロゲン以外の R^7 基、 R^8 基、 R^9 基、 R^{10} 基、 R^{11} 基、及び R^{12} 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換されるか、

あるいは、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環式スピロ環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環を形成し得るか、

10

あるいは、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒にあって、

【化210】



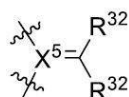
またはカルボニルを形成し得るか、

あるいは、 R^9 及び R^{10} は、それらが結合している原子と一緒にあって、3～6員の炭素環式スピロ環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環を形成し得るか、

20

あるいは、 R^9 及び R^{10} は、それらが結合している原子と一緒にあって、

【化211】



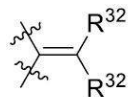
またはカルボニルを形成し得るか、

あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環式スピロ環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環を形成し得るか、

30

あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、

【化212】



またはカルボニルを形成し得るか、

あるいは、 R^7 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒にあって、4～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成するか、

40

あるいは、 R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、4～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成するか、

あるいは、 R^7 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、1または2つの炭素架橋を形成し、

各 R^{13} は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、

R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、-

50

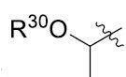
$S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

R^{17} 及び R^{18} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から独立して選択されるか、

あるいは、 R^{17} 及び R^{18} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、二重結合を形成し、

R^{19} 及び R^{20} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式炭素環、 $C_4 \sim C_6$ 複素環、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(CH_2)_n-R^{33}$ 、及び

【化213】



から独立して選択され、

R^{21} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

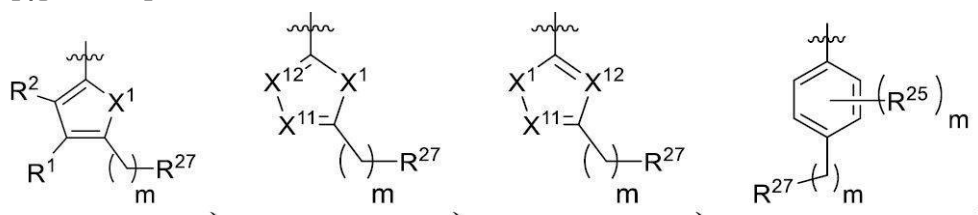
R^{22} は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- R^{23} 、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル- R^{23} 、 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル- R^{23} 及び二環式シクロアルキル- R^{23} から選択され、 R^{22} のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

R^{23} は、水素、糖、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、及び $-S(O)_2R^{31}$ から選択され、

各 R^{25} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^1 及び R^2 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

R^{26} は、

【化214】



10

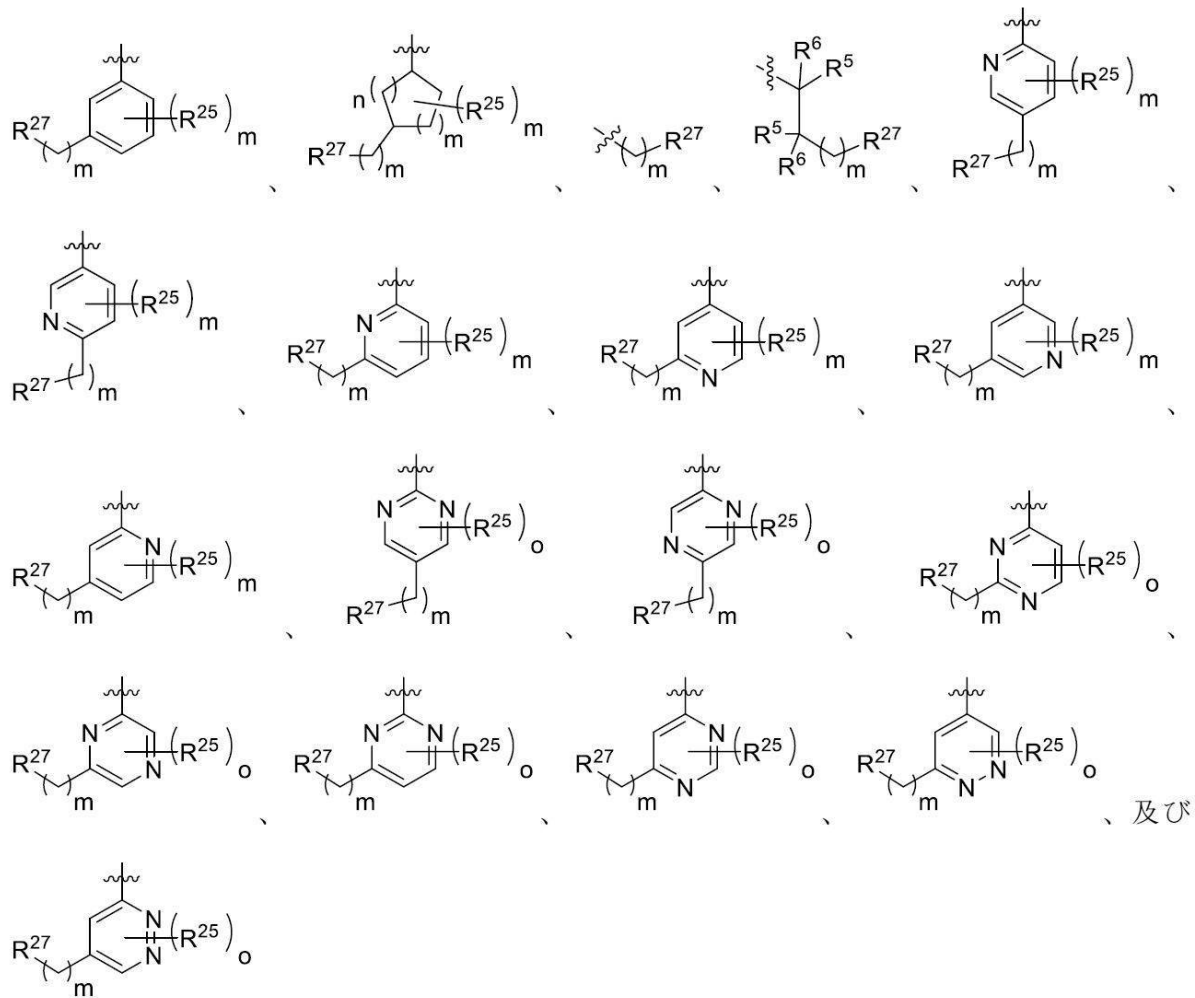
20

30

40

50

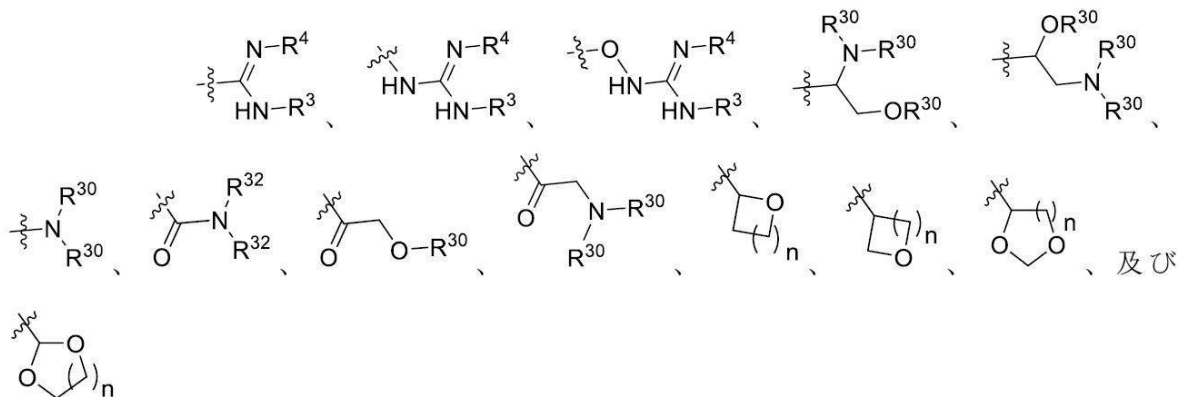
【化 2 1 5】



から選択され、

R²⁷は、

【化 2 1 6】



から選択され、

各 R³⁰は、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、及びC(O)R³¹から独立して選択され、

各 R³¹は、水素、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、-OR³²、-SR³²、-N(R³²)₂、複素環、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択され、

各 R³²は、水素、C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆ハロアルキルから独立して選択され、

10

20

30

40

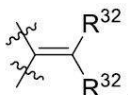
50

各 R^{33} は、水素、グアニジン、ヘテロアリール、アリール、 $-C_6H_5-OR^{30}$ ； $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SeR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ から独立して選択され、

ここで、式 I 及び式 II の化合物については、以下のうちの少なくとも 1 つが満たされる：

- a. X^3 は $C(R^{17})$ であり、 X^4 は $C(R^{18})$ である；
- b. R^{17} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から選択される；
- c. X^5 は、Si である；
- d. Z は、 $C(CH_2)$ である；
- e. Z は、 CH_2 である；
- f. R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

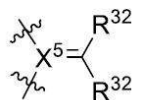
【化 2 1 7】



、またはカルボニルを形成する；

- g. R^9 及び R^{10} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

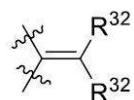
【化 2 1 8】



、またはカルボニルを形成する；

- h. R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

【化 2 1 9】



、またはカルボニルを形成する；

- i. R^7 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒に、4～8 員の炭素環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～8 員の複素環を形成し、 R^{10} または R^{12} は、水素ではない；
- j. R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、4～8 員の炭素環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～8 員の複素環を形成し、 R^8 または R^{10} は、水素ではない；
- k. R^7 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、1 または 2 つの炭素架橋を形成する；
- l. X^6 は、

10

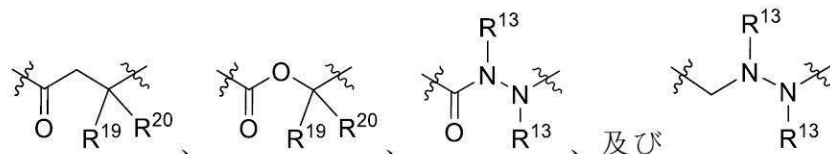
20

30

40

50

【化 2 2 0】



から選択される；

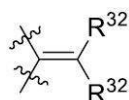
m. R^3 及び R^4 のうちの少なくとも一方は、 $-SR^{30}$ または $C(O)R^{31}$ である；
あるいは

n. R^3 及び R^4 は、結合して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及びオキソから独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で任意選択により置換されるオキサジアゾールを形成する；

ここで、式 X 及び式 XI の化合物については、以下のうちの少なくとも 1 つが満たされる：

- a. X^3 は $C(R^{17})$ であり、 X^4 は $C(R^{18})$ である；
- b. R^{17} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から選択される；
- c. X^5 は、Si である；
- d. Z は、 $C(CH_2)$ である；
- e. Z は、 CH_2 である；
- f. R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

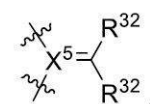
【化 2 2 1】



、またはカルボニルを形成する；

g. R^9 及び R^{10} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

【化 2 2 2】

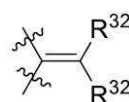


、またはカルボニルを形成する；

h. R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、4～8 員の炭素環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～8 員の複素環を形成し、 R^{10} は、水素ではない；

i. R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

【化 2 2 3】



、またはカルボニルを形成する；

j. R^7 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒に、4～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成し、 R^{10} は、水素ではない；

k. R^7 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、1または2つの炭素架橋を形成する；

l. R^{22} は、少なくとも3つの OR^{30} 基で置換される；

m. R^{23} は、糖である；

n. R^3 及び R^4 のうちの少なくとも一方は、 $-SR^{30}$ または $C(O)R^{31}$ である；
あるいは

o. R^3 及び R^4 は、結合して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及びオキソから独立して選択される1、2、または3つの置換基で任意選択により置換されるオキサジアゾールを形成する；

ここで、式XIVの化合物については、以下のうちの少なくとも1つが満たされる：

a. X^1 は、OまたはN(R^{30})である；

b. R^{14} は、水素ではない；

c. R^1 は、水素ではない；

d. R^2 は、水素ではない；

e. R^3 は、水素ではない；あるいは

f. R^4 は、水素ではない)。

【0198】

7. nが1である、実施形態1～6のいずれか1つに記載の化合物。

【0199】

8. 各mが、独立して、0または1である、実施形態1～7のいずれか1つに記載の化合物。

【0200】

9. ZがC(O)である、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物。

【0201】

10. X^1 がSである、実施形態1～9のいずれか1つに記載の化合物。

【0202】

11. X^2 が結合である、実施形態1～10のいずれか1つに記載の化合物。

【0203】

12. X^3 がC(R^{17})である、実施形態1～11のいずれか1つに記載の化合物。

【0204】

13. X^4 がNである、実施形態1～12のいずれか1つに記載の化合物。

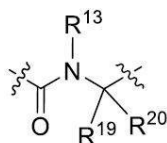
【0205】

14. X^5 がCである、実施形態1～13のいずれか1つに記載の化合物。

【0206】

15. X^6 が

【化224】



である、実施形態1～14のいずれか1つに記載の化合物。

【0207】

16. X^7 がOである、実施形態1～15のいずれか1つに記載の化合物。

【0208】

17. X^7 がC(R⁵R⁶)である、実施形態1～15のいずれか1つに記載の化合物。

【0209】

18. X^7 が S である、実施形態 1～15 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0210】
19. X^7 が N (R^{30}) である、実施形態 1～15 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0211】
20. X^8 が CH であり、 X^9 が N である、実施形態 1～19 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0212】
21. X^8 が CH であり、 X^9 が N である、実施形態 1～19 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0213】
22. X^{11} 及び X^{12} が両方とも CH である、実施形態 1～21 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0214】
23. X^{11} 及び X^{12} の一方が CH であり、他方が N である、実施形態 1～21 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0215】
24. R^1 及び R^2 が、水素、ハロゲン、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される、実施形態 1～23 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0216】
25. R^1 及び R^2 が、水素、ハロゲン、及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択される、実施形態 1～23 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0217】
26. R^1 及び R^2 が両方とも水素である、実施形態 1～23 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0218】
27. R^3 及び R^4 が両方とも水素である、実施形態 1～26 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0219】
28. R^3 が水素であり、 R^4 がヒドロキシルである、実施形態 1～26 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0220】
29. R^3 及び R^4 が、結合して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及びオキソから独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で任意選択により置換されるオキサジアゾールを形成する、実施形態 1～26 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0221】
30. R^5 及び R^6 が両方とも水素である、実施形態 1～29 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0222】
31. R^7 が水素である、実施形態 1～30 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0223】
32. R^9 が水素である、実施形態 1～31 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0224】
33. R^7 及び R^{11} が、結合して、1 つの炭素架橋を形成する、実施形態 1～30 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0225】
34. R^7 及び R^{11} が、結合して、2 つの炭素架橋を形成する、実施形態 1～30 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0226】

10

20

30

40

50

35. R^{11} が水素である、実施形態 1～31 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0227】
36. R^9 及び R^{11} が、結合して、4～8 員の炭素環を形成する、実施形態 1～31 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0228】
37. R^9 及び R^{11} が、結合して、シクロプロピル環を形成する、実施形態 1～31 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0229】
38. R^{10} が水素である、実施形態 1～35 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0230】
39. R^{10} が、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、及び $-S(O)_2R^{31}$ から選択される、実施形態 1～37 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0231】
40. R^{10} が、アリール及びヘテロアリールから選択され、そのそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換される、実施形態 1～37 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0232】
41. R^9 及び R^{10} が、結合して、スピロ環を形成する、実施形態 1～31 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0233】
42. R^9 及び R^{10} が、結合して、5 員の複素環式スピロ環を形成する、実施形態 1～31 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0234】
43. R^9 及び R^{10} が、結合して、5 員の炭素環式スピロ環を形成する、実施形態 1～31 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0235】
44. R^{10} がメチルである、実施形態 1～40 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0236】
45. R^{12} が水素である、実施形態 1～44 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0237】
46. R^8 が水素である、実施形態 1～45 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0238】
47. R^{13} が水素である、実施形態 1～46 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0239】
48. R^{13} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1～46 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0240】
49. R^{14} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1～48 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0241】
50. R^{14} が水素である、実施形態 1～48 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0242】
51. R^{14} がハロゲンである、実施形態 1～48 のいずれか 1 つに記載の化合物。
【0243】
52. R^{14} がハロアルキルである、実施形態 1～48 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

20

30

40

50

【0244】

53. R^{14} が OR^{30} である、実施形態 1～48 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0245】

54. R^{14} が $-O-$ フェニルである、実施形態 1～48 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0246】

55. R^{15} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1～54 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0247】

56. R^{15} が水素である、実施形態 1～54 のいずれか 1 つに記載の化合物。

10

【0248】

57. R^{15} がハロゲンである、実施形態 1～54 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0249】

58. R^{15} がハロアルキルである、実施形態 1～54 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0250】

59. R^{15} が OR^{30} である、実施形態 1～54 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0251】

60. R^{15} が $-O-$ フェニルである、実施形態 1～54 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0252】

20

61. R^{16} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態 1～60 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0253】

62. R^{16} が水素である、実施形態 1～60 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0254】

63. R^{16} がハロゲンである、実施形態 1～60 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0255】

64. R^{16} がハロアルキルである、実施形態 1～60 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0256】

65. R^{16} が OR^{30} である、実施形態 1～60 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【0257】

66. R^{16} が $-O-$ フェニルである、実施形態 1～60 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0258】

67. R^{17} が水素である、実施形態 1～66 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0259】

68. R^{18} が水素である、実施形態 1～67 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0260】

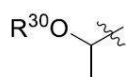
69. R^{19} が水素である、実施形態 1～68 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0261】

40

70. R^{19} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式炭素環、 $C_4 \sim C_6$ 複素環、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(CH_2)_n-R^{30}$ 、及び

【化225】



から選択される、実施形態 1～68 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0262】

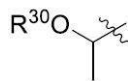
50

71. R^{20} が水素である、実施形態 1～70 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0263】

72. R^{20} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式炭素環、 $C_4 \sim C_6$ 複素環、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(CH_2)_n-R^3$ 、及び

【化226】



10

から選択される、実施形態 1～70 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0264】

73. R^{20} が $-(CH_2)_n-R^{33}$ である、実施形態 1～70 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0265】

74. R^{21} が $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、実施形態 1～73 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0266】

75. R^{21} が $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、実施形態 1～73 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0267】

76. R^{21} が、 SF_5 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換されるフェニルである、実施形態 1～73 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0268】

77. R^{21} が、 SF_5 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換されるヘテロアリールである、実施形態 1～73 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

【0269】

78. R^{21} が置換されていない、実施形態 76～77 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0270】

79. R^{21} が、少なくとも 1 つのハロゲン基で置換されている、実施形態 76～77 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0271】

80. R^{21} が、少なくとも 1 つの $C_1 \sim C_6$ アルキル基で置換されている、実施形態 76～77 のいずれか 1 つに記載の化合物。

40

【0272】

81. R^{21} が、1 つのフルオロ基で置換されている、実施形態 76～77 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0273】

82. R^{21} が、1 つのメチル基で置換されている、実施形態 76～77 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0274】

83. R^{22} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、

50

ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換される $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-R^{23}$ である、実施形態1～82のいずれか1つに記載の化合物。

【0275】

84. R^{22} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換される $-C_3 \sim C_6$ アルキル $-R^{23}$ である、実施形態1～82のいずれか1つに記載の化合物。

10

【0276】

85. R^{22} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換される二環式シクロアルキル $-R^{23}$ である、実施形態1～82のいずれか1つに記載の化合物。

【0277】

86. R^{23} が水素である、実施形態1～85のいずれか1つに記載の化合物。

20

【0278】

87. R^{23} が糖である、実施形態1～85のいずれか1つに記載の化合物。

【0279】

88. R^{23} が $-OR^{30}$ である、実施形態1～85のいずれか1つに記載の化合物。

【0280】

89. R^{23} が、 SR^{30} 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、または $-S(O)_2R^{31}$ である、実施形態1～85のいずれか1つに記載の化合物。

【0281】

90. R^{25} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態1～89のいずれか1つに記載の化合物。

30

【0282】

91. R^{25} が水素である、実施形態1～89のいずれか1つに記載の化合物。

【0283】

92. R^{25} がハロゲンである、実施形態1～89のいずれか1つに記載の化合物。

【0284】

93. R^{25} がハロアルキルである、実施形態1～89のいずれか1つに記載の化合物。

【0285】

94. R^{25} が OR^{30} である、実施形態1～89のいずれか1つに記載の化合物。

【0286】

95. R^{25} が $-O$ -フェニルである、実施形態1～89のいずれか1つに記載の化合物。

40

【0287】

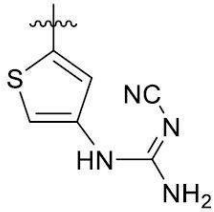
96. R^{25} が SF_5 である、実施形態1～89のいずれか1つに記載の化合物。

【0288】

97. R^{26} が

50

【化 2 2 7】

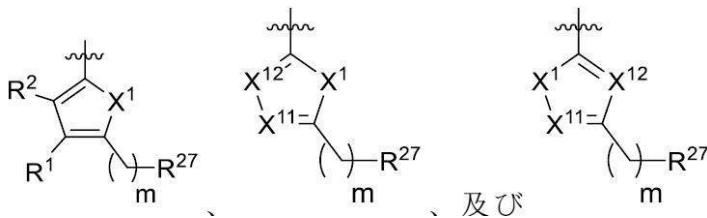


である、実施形態 1 ～ 9 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 2 8 9】

9 8 . R^{26} が、

【化 2 2 8】

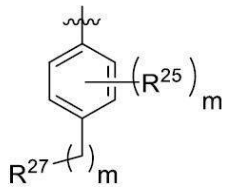


から選択される、実施形態 1 ～ 9 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 2 9 0】

9 9 . R^{26} が

【化 2 2 9】

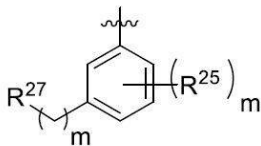


である、実施形態 1 ～ 9 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 2 9 1】

1 0 0 . R^{26} が

【化 2 3 0】



である、実施形態 1 ～ 9 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 2 9 2】

1 0 1 . R^{26} が

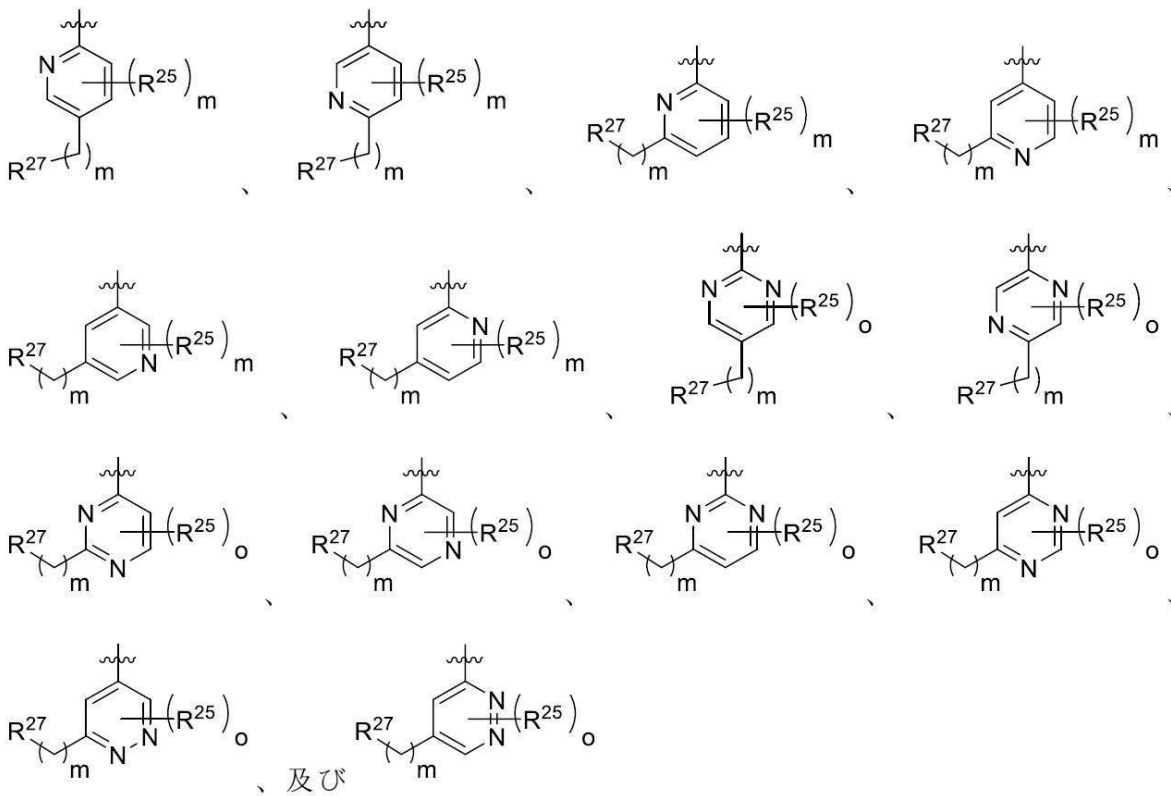
【化 2 3 1】



である、実施形態 1 ～ 9 6 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 2 9 3】

102. R²⁶が
【化232】



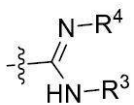
10

20

から選択される、実施形態1～96のいずれか1つに記載の化合物。

【0294】

103. R²⁷が
【化233】

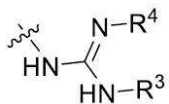


30

である、実施形態1～102のいずれか1つに記載の化合物。

【0295】

104. R²⁷が
【化234】

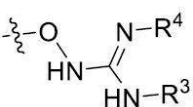


40

である、実施形態1～102のいずれか1つに記載の化合物。

【0296】

105. R²⁷が
【化235】



である、実施形態1～102のいずれか1つに記載の化合物。

50

【0297】

106. R^{30} が水素である、実施形態1～105のいずれか1つに記載の化合物。

【0298】

107. R^{30} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態1～105のいずれか1つに記載の化合物。

【0299】

108. R^{30} がメチルである、実施形態1～105のいずれか1つに記載の化合物。

【0300】

109. R^{30} が $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、実施形態1～105のいずれか1つに記載の化合物。

【0301】

110. R^{30} が CF_3 である、実施形態1～105のいずれか1つに記載の化合物。

【0302】

111. R^{30} が $C(O)R^{31}$ である、実施形態1～105のいずれか1つに記載の化合物。

【0303】

112. R^{31} が水素である、実施形態1～111のいずれか1つに記載の化合物。

【0304】

113. R^{31} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態1～111のいずれか1つに記載の化合物。

【0305】

114. R^{31} がメチルである、実施形態1～111のいずれか1つに記載の化合物。

【0306】

115. R^{31} が $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、実施形態1～111のいずれか1つに記載の化合物。

【0307】

116. R^{31} が CF_3 である、実施形態1～111のいずれか1つに記載の化合物。

【0308】

117. R^{31} が $-OR^{32}$ である、実施形態1～111のいずれか1つに記載の化合物。

【0309】

118. R^{31} が $-N(R^{32})_2$ である、実施形態1～111のいずれか1つに記載の化合物。

【0310】

119. R^{32} が水素である、実施形態1～118のいずれか1つに記載の化合物。

【0311】

120. R^{32} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、実施形態1～118のいずれか1つに記載の化合物。

【0312】

121. R^{33} が水素である、実施形態1～120のいずれか1つに記載の化合物。

【0313】

122. R^{33} が、水素、グアニジン、ヘテロアリール、アリール、 $-C_6H_5-OR^{30}$ 、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SeR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、及び $-C(O)R^{31}$ から独立して選択される、実施形態1～120のいずれか1つに記載の化合物。

【0314】

123. R^{33} がグアニジンである、実施形態1～120のいずれか1つに記載の化合物。

【0315】

124. R^{33} が、水素、グアニジン、ヘテロアリール、アリール、 $-C_6H_5-OR^{30}$ 、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SeR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、及び $-C(O)R^{31}$ から

10

20

30

40

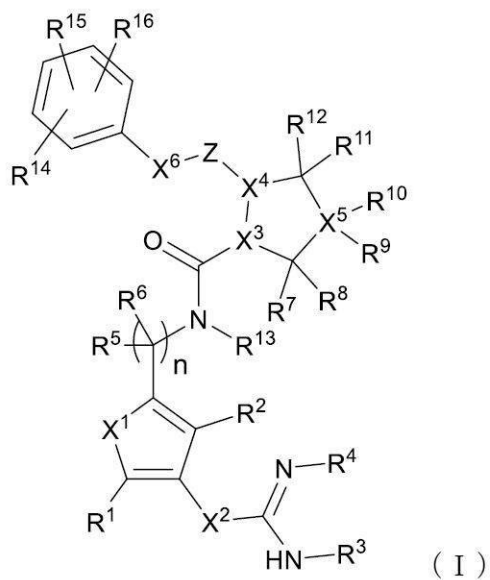
50

独立して選択される、実施形態 1 ～ 120 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0316】

125. 化合物が、式：

【化236】



10

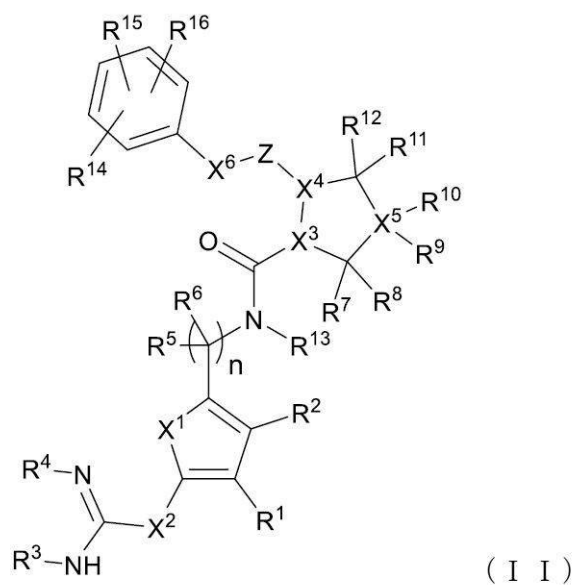
20

で表される、実施形態 1 ～ 124 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0317】

126. 化合物が、式：

【化237】



30

40

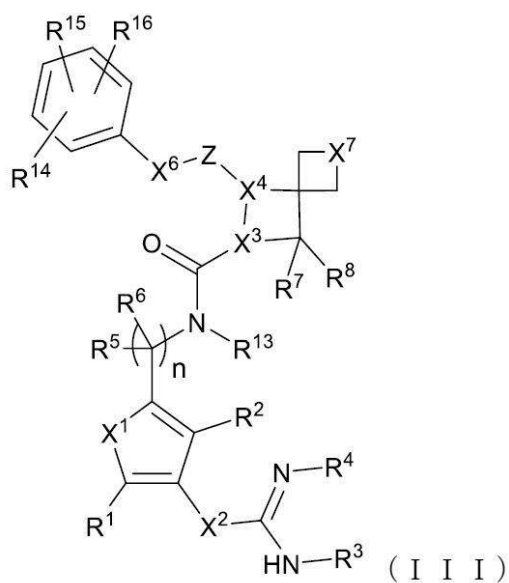
で表される、実施形態 1 ～ 124 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【0318】

127. 化合物が、式：

50

【化 2 3 8】



10

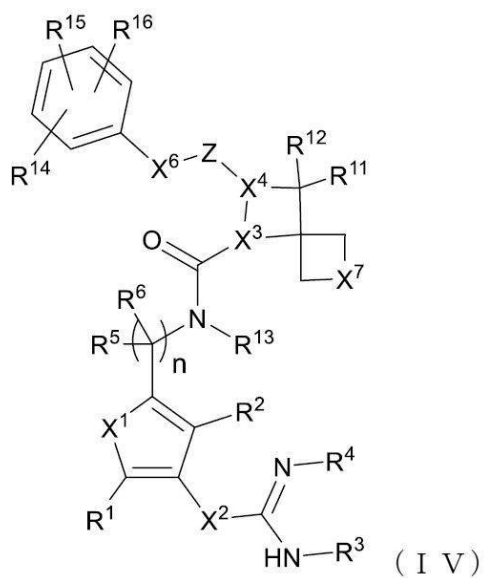
で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 3 1 9】

20

1 2 8 . 化合物が、式：

【化 2 3 9】



30

で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

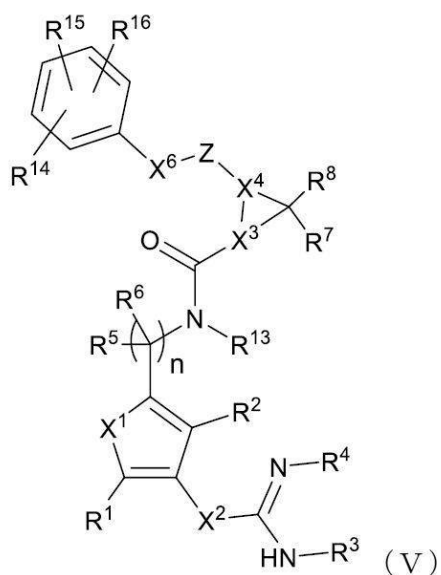
40

【 0 3 2 0】

1 2 9 . 化合物が、式：

50

【化 2 4 0】



10

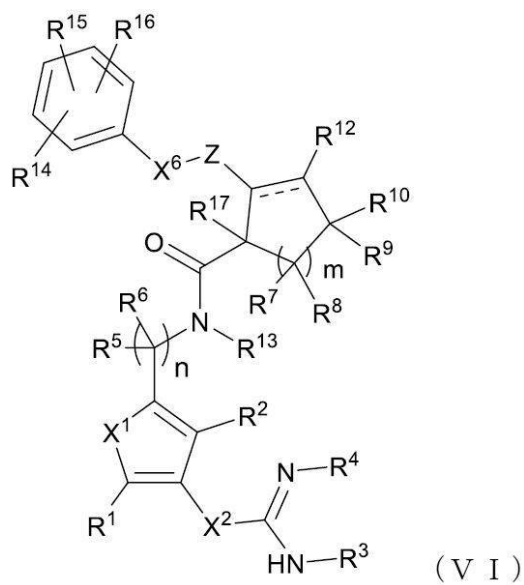
で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【 0 3 2 1】

1 3 0 . 化合物が、式：

【化 2 4 1】



30

で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

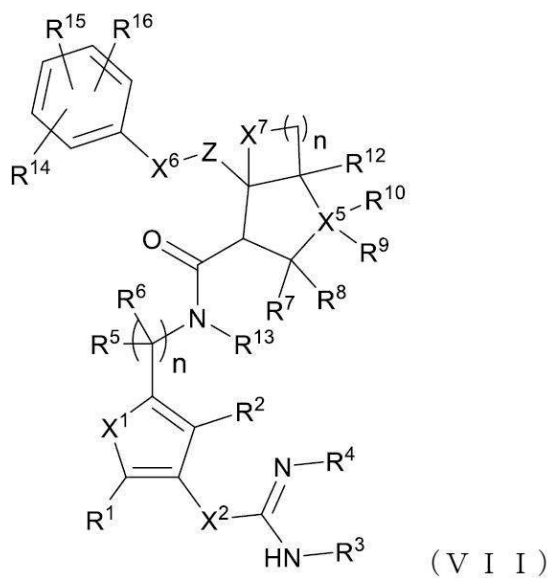
40

【 0 3 2 2】

1 3 1 . 化合物が、式：

50

【化 2 4 2】



10

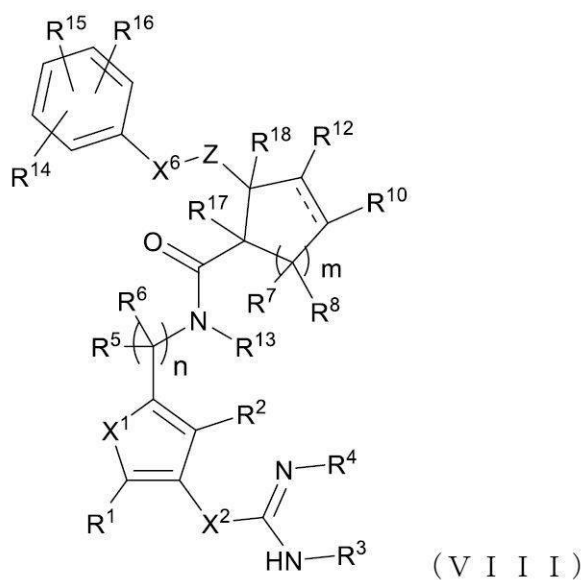
で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 3 2 3】

20

1 3 2 . 化合物が、式：

【化 2 4 3】



30

で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

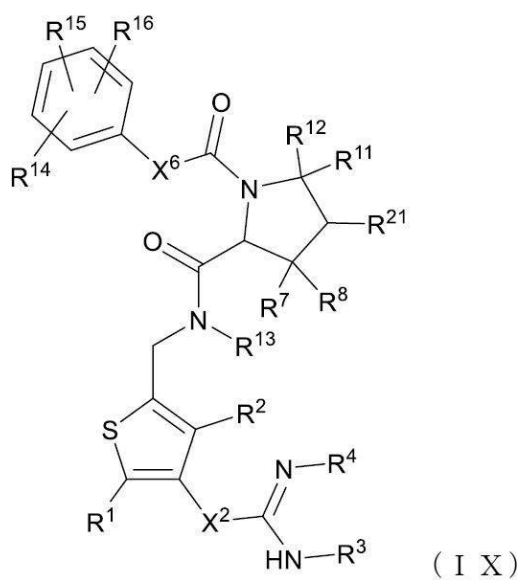
【 0 3 2 4】

40

1 3 3 . 化合物が、式：

50

【化 2 4 4】



10

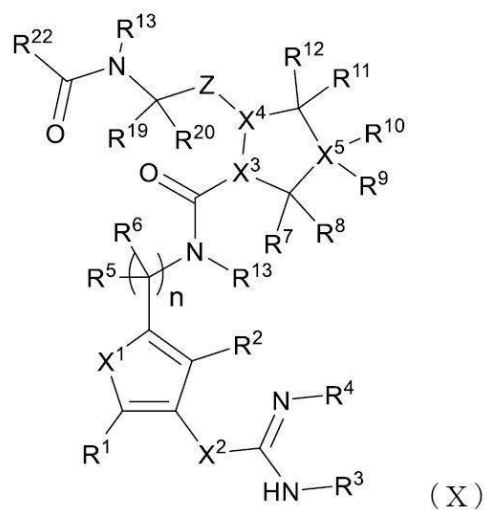
で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 3 2 5】

20

1 3 4 . 化合物が、式：

【化 2 4 5】



30

で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

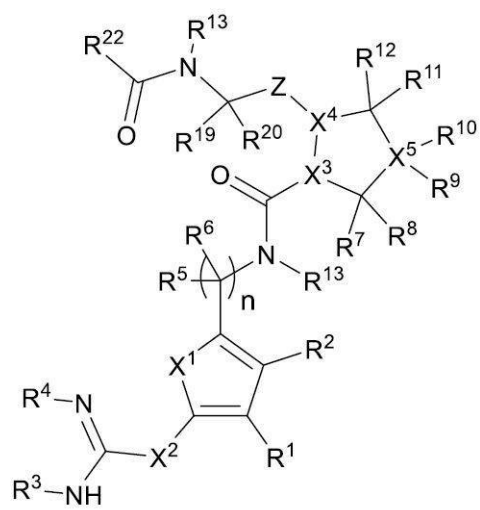
【 0 3 2 6】

40

1 3 5 . 化合物が、式：

50

【化 2 4 6】



10

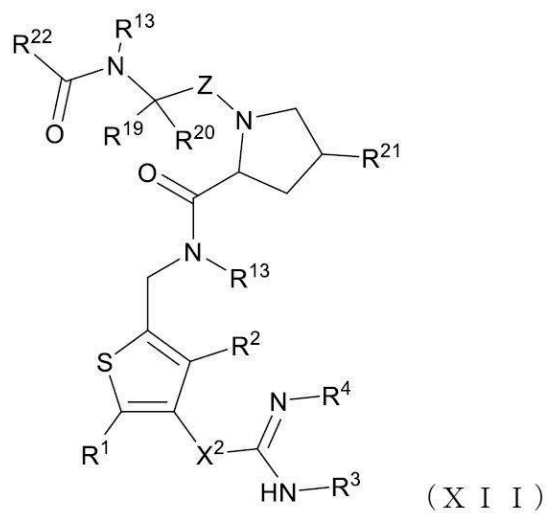
で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 3 2 7】

1 3 6 . 化合物が、式：

20

【化 2 4 7】



30

で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

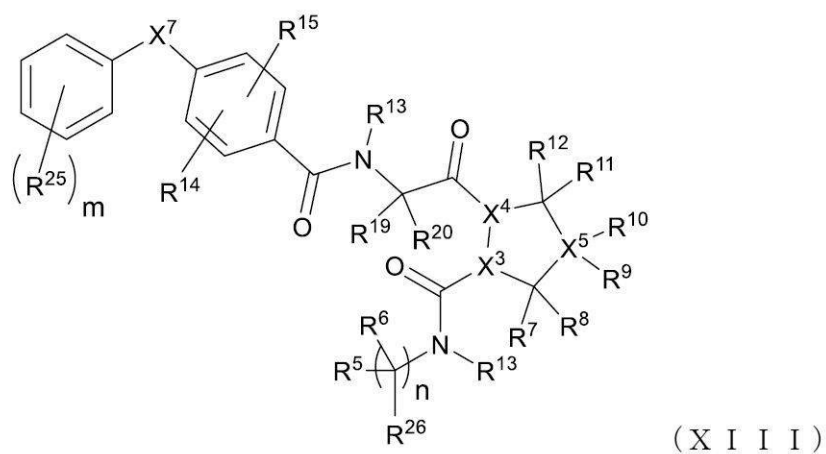
【 0 3 2 8】

1 3 7 . 化合物が、式：

40

50

【化 2 4 8】



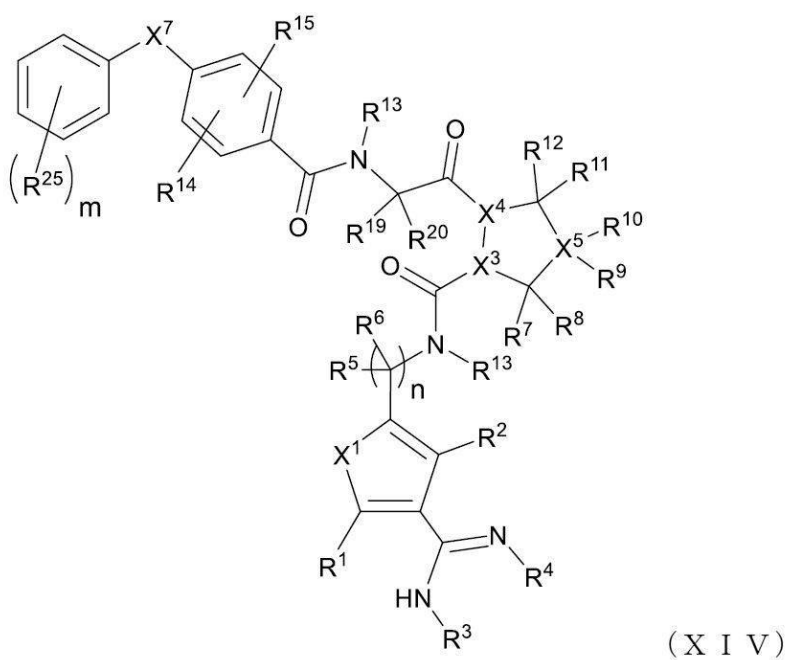
10

で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 3 2 9】

1 3 8 . 化合物が、式：

【化 2 4 9】



20

30

で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

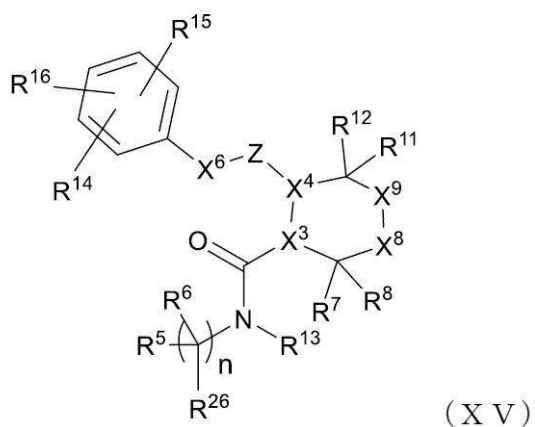
【 0 3 3 0】

1 3 9 . 化合物が、式：

40

50

【化 2 5 0】



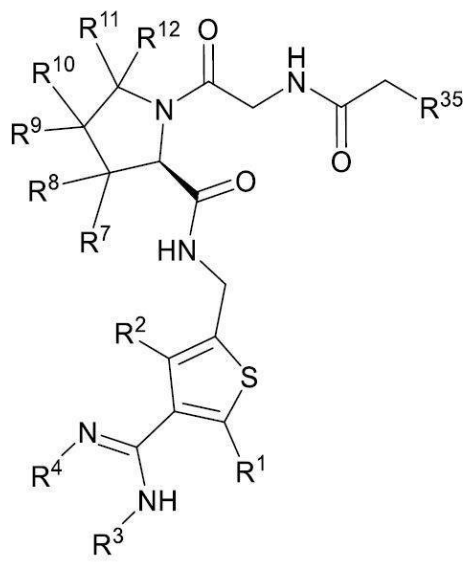
10

で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 3 3 1】

1 4 0 . 化合物が、式：

【化 2 5 1】



20

30

で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

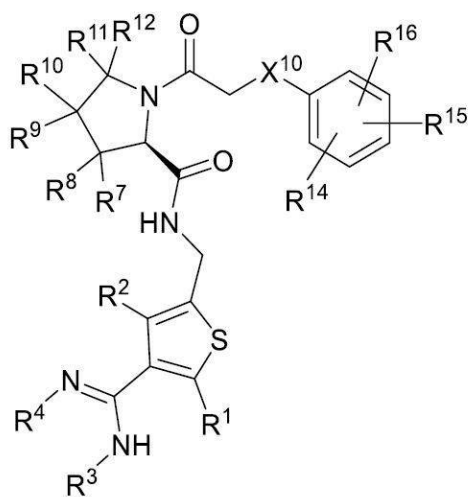
【 0 3 3 2】

1 4 1 . 化合物が、式：

40

50

【化 2 5 2】



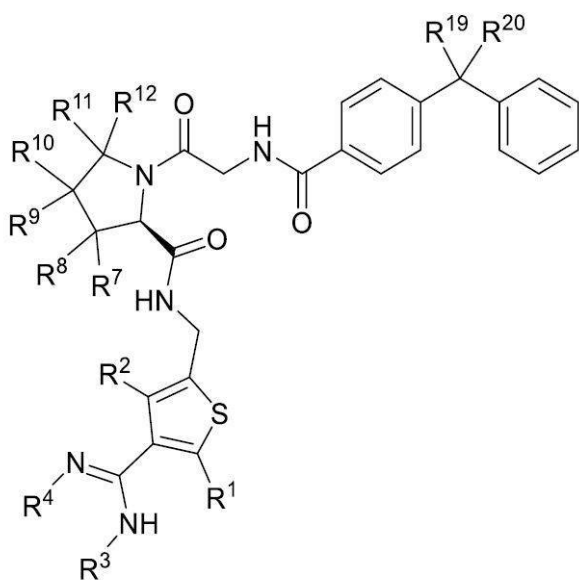
(XVII)

で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 3 3 3】

1 4 2 . 化合物が、式：

【化 2 5 3】



(XVIII)

で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 3 3 4】

1 4 3 . 化合物が、式：

10

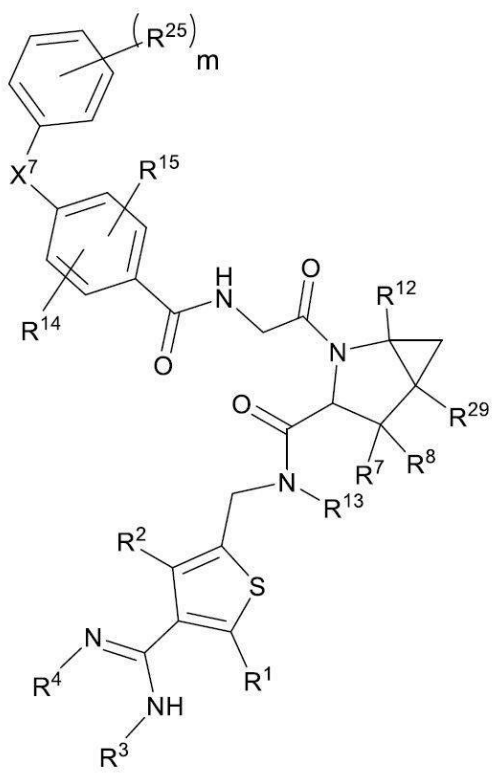
20

30

40

50

【化 2 5 4】



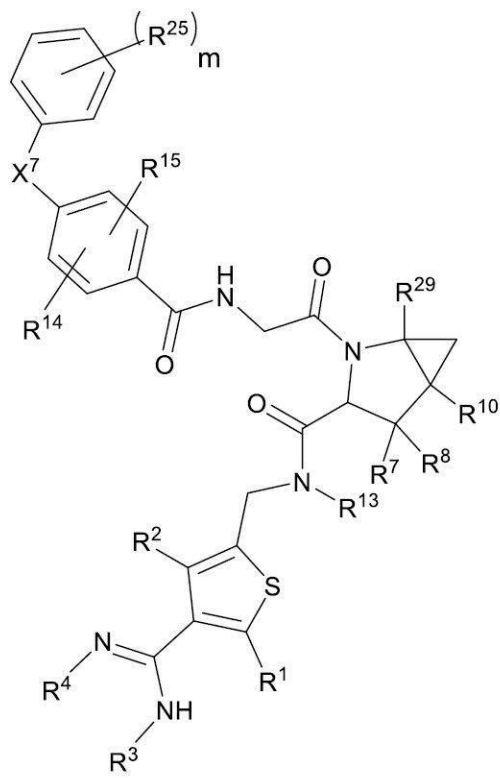
(X I X)

で表される、実施形態 1 ～ 124 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【 0 3 3 5 】

144. 化合物が、式：

【化 2 5 5】

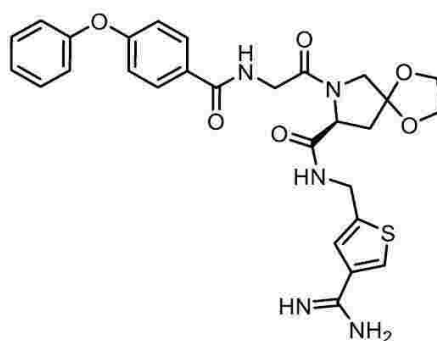
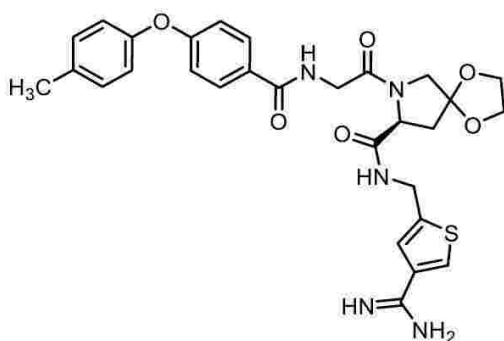
 $(X\ X)$

で表される、実施形態 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

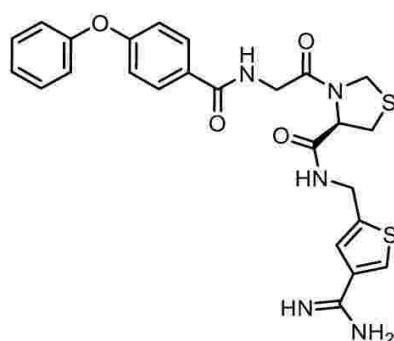
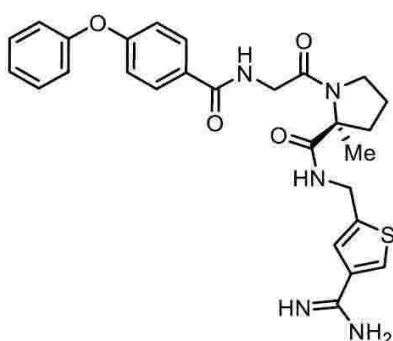
【 0 3 3 6 】

1 4 5 . 特定の実施形態において、本開示の化合物は、以下から選択される：

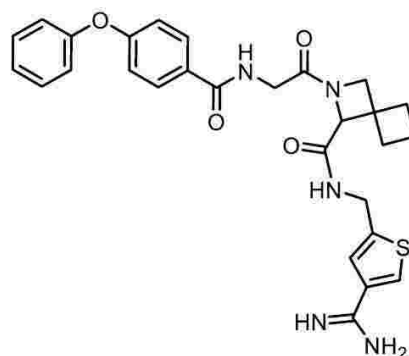
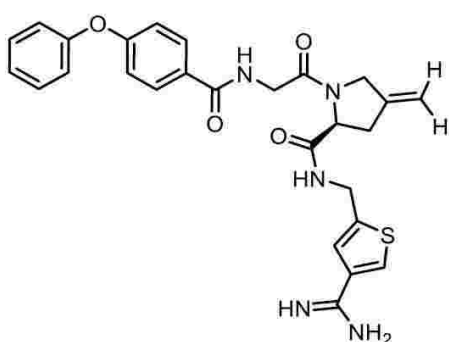
【化 2 5 6 】



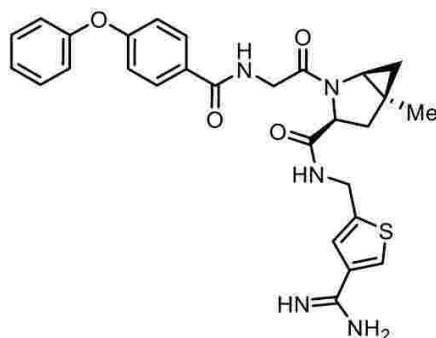
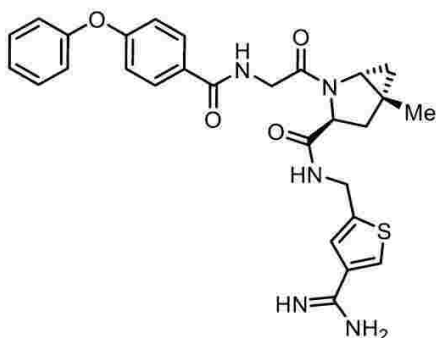
10



20



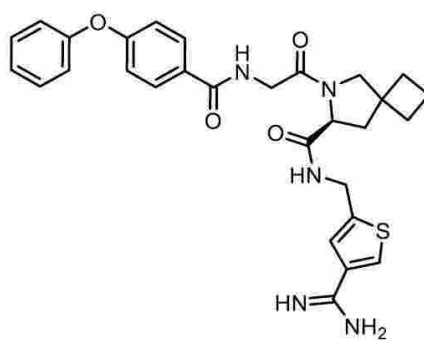
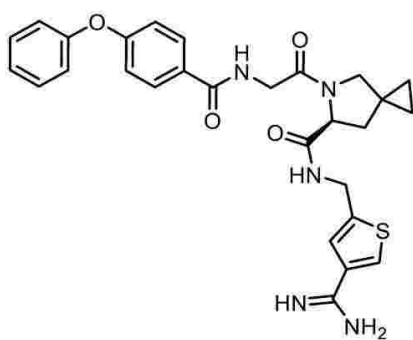
30



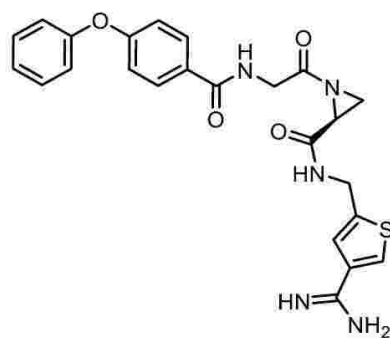
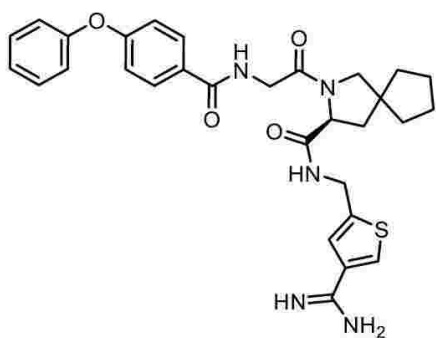
40

50

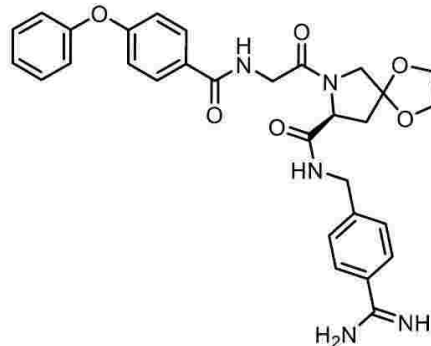
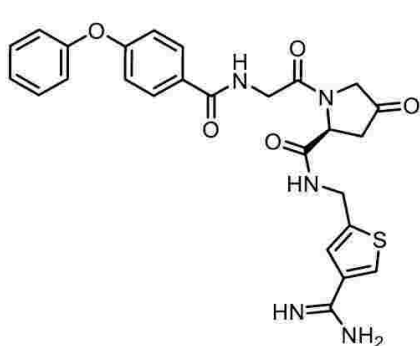
【化 2 5 7】



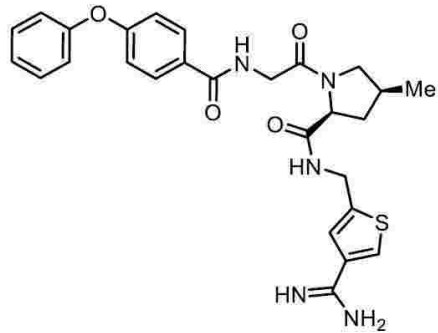
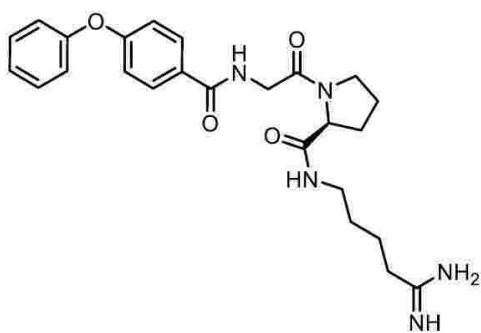
10



20



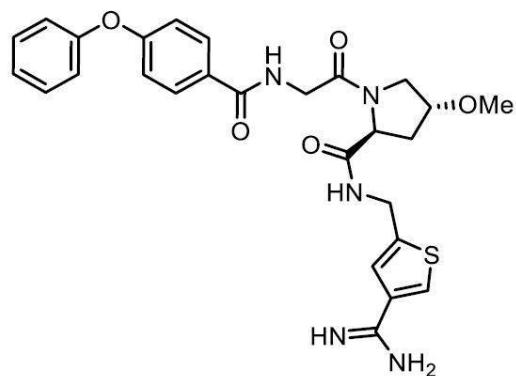
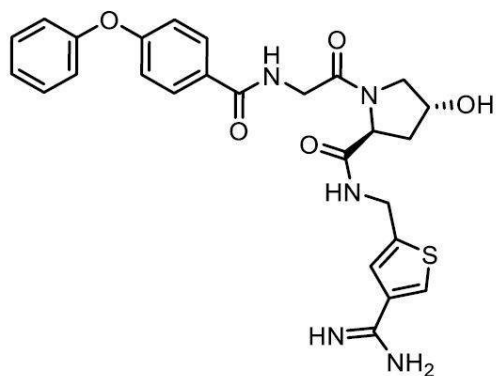
30



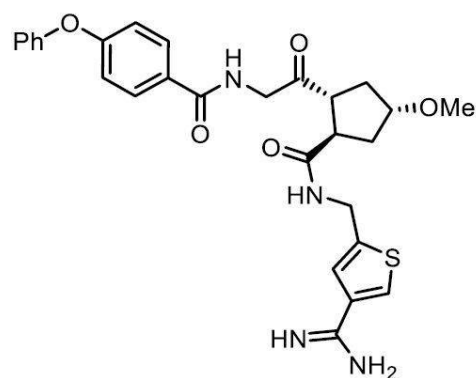
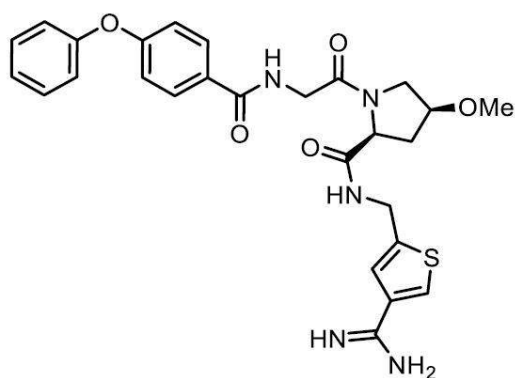
40

50

【化 2 5 8】

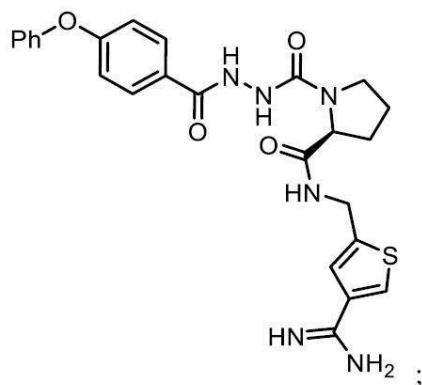


10



20

及び*



30

またはその薬学的に許容される塩。

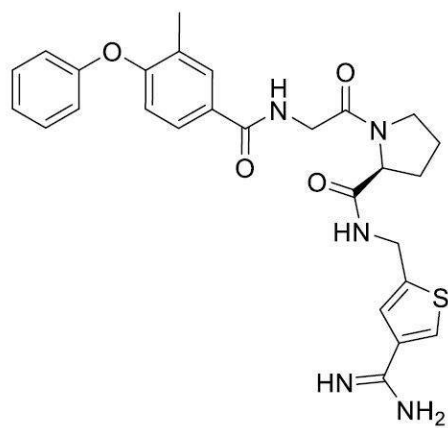
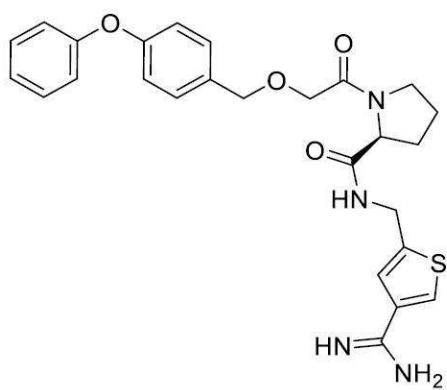
【 0 3 3 7】

1 4 6 . 特定の実施形態において、本開示の化合物は、以下から選択される：

40

50

【化 2 5 9】



10

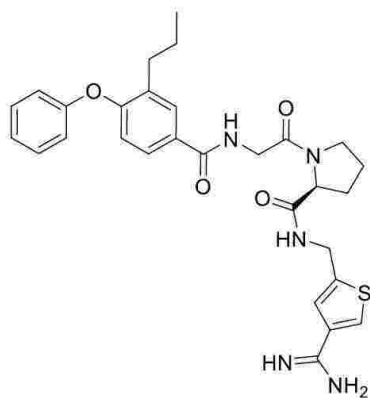
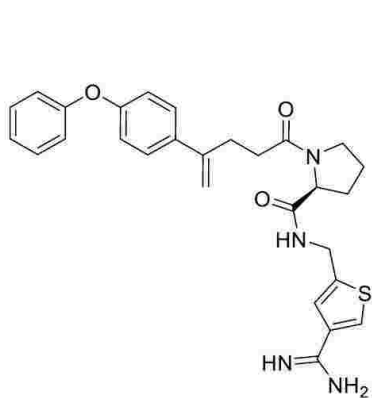
20

30

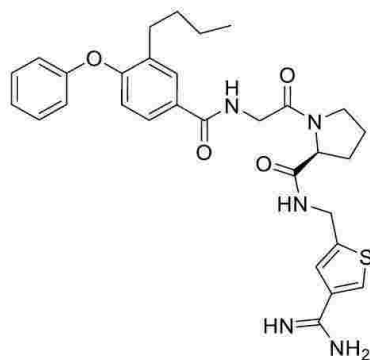
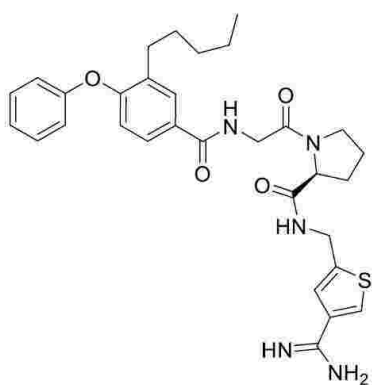
40

50

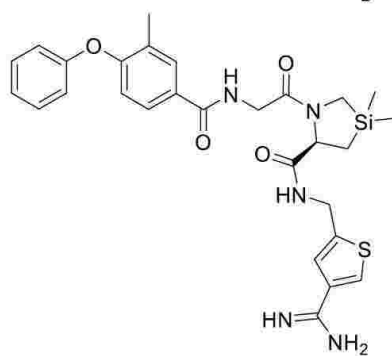
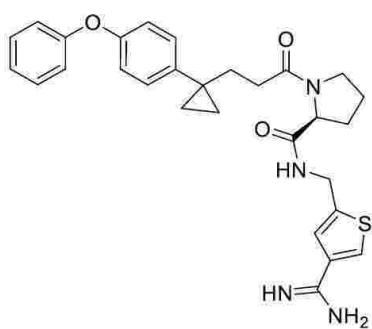
【化 2 6 0】



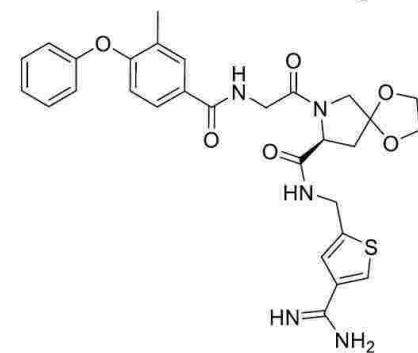
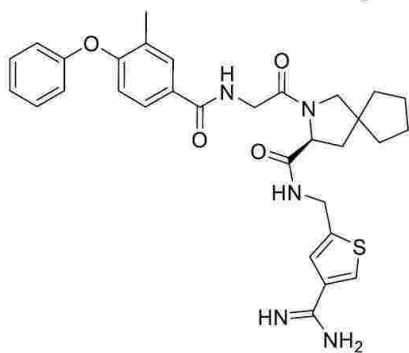
10



20



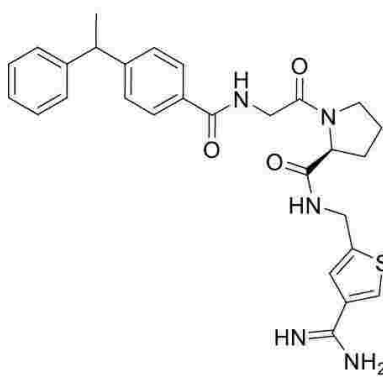
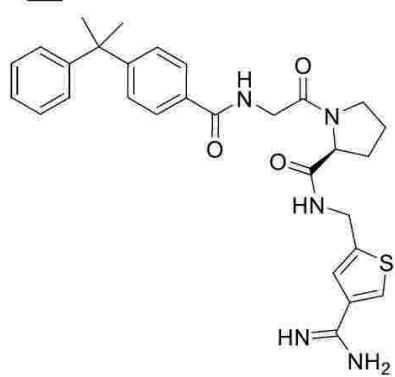
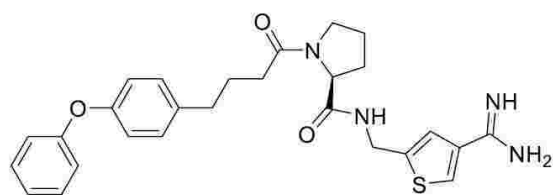
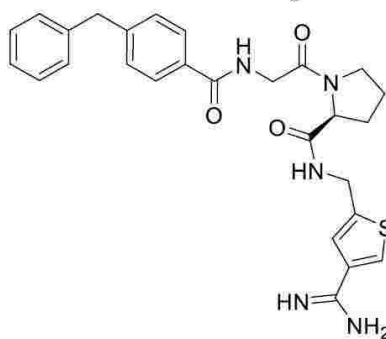
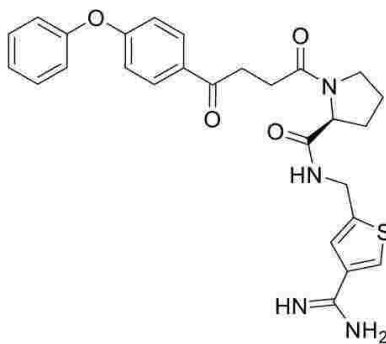
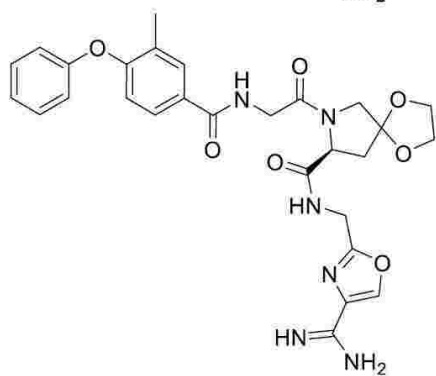
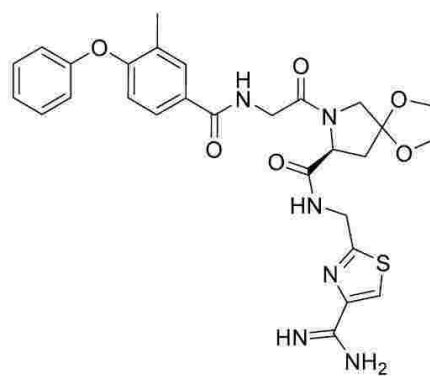
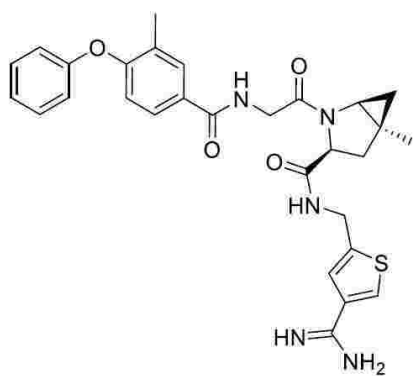
30



40

50

【化 2 6 1】



10

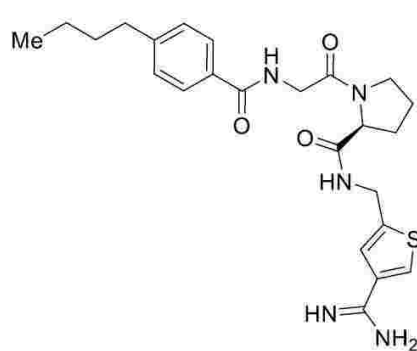
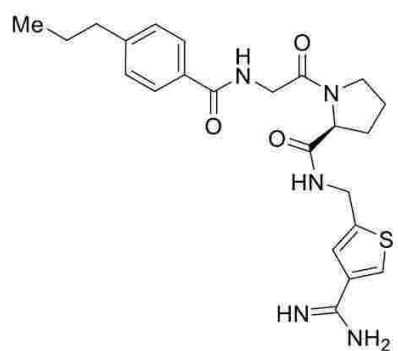
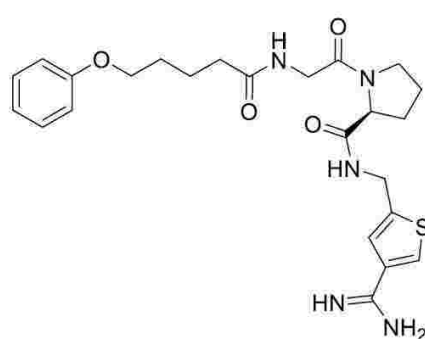
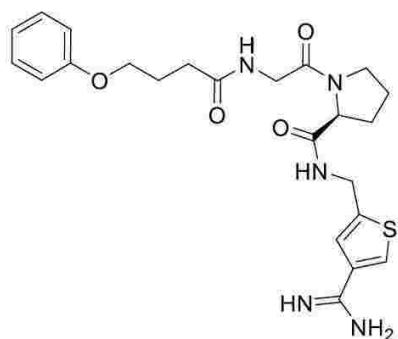
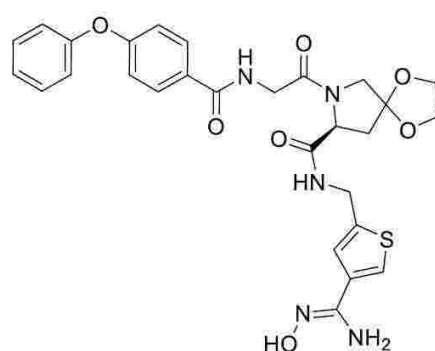
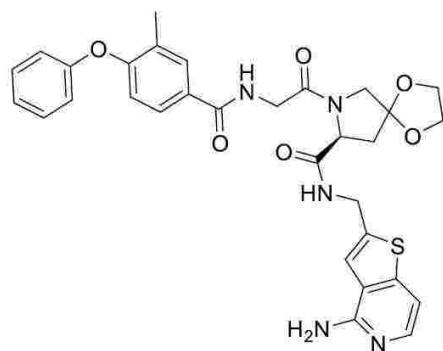
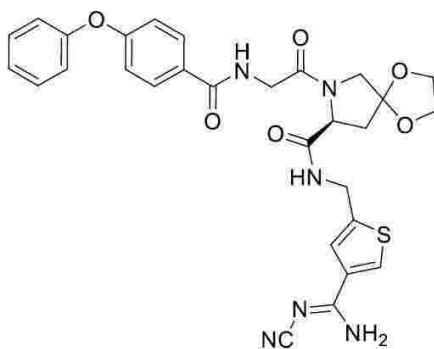
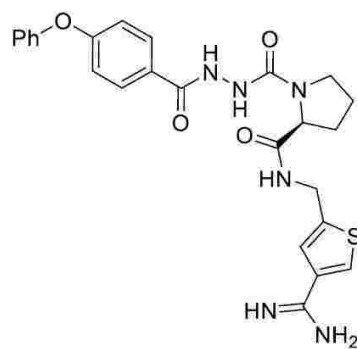
20

30

40

50

【化 2 6 2】



10

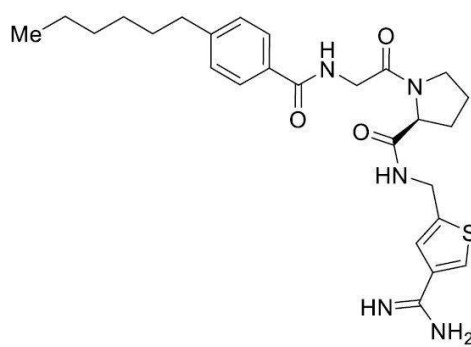
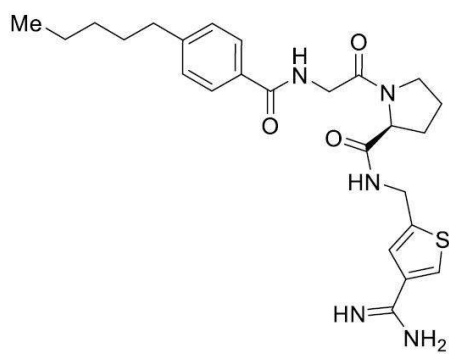
20

30

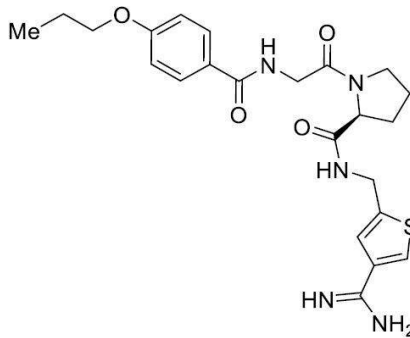
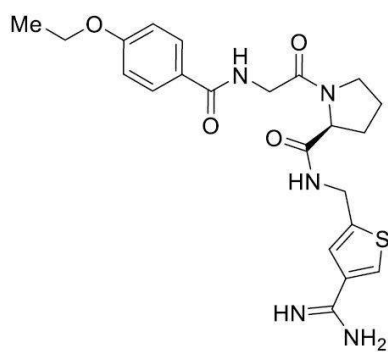
40

50

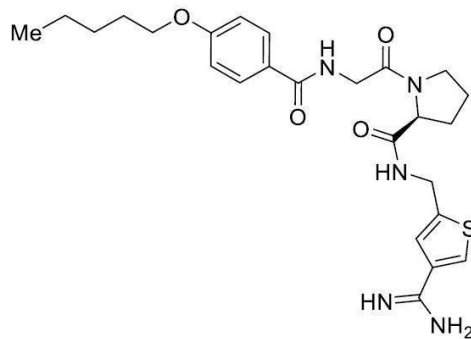
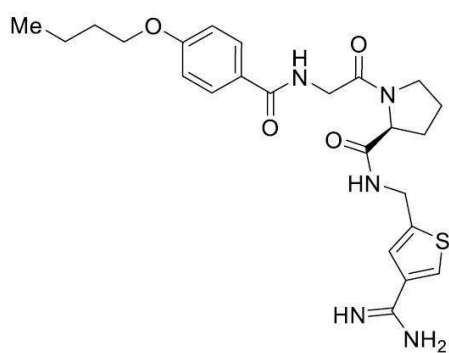
【化 2 6 3】



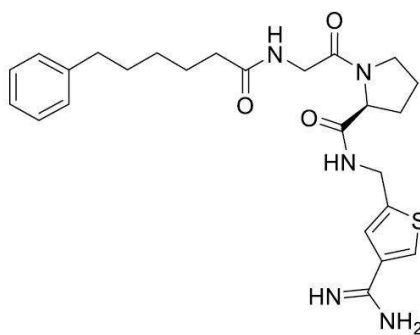
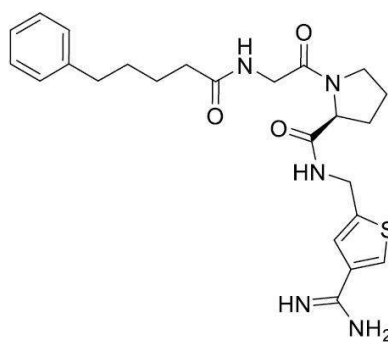
10



20



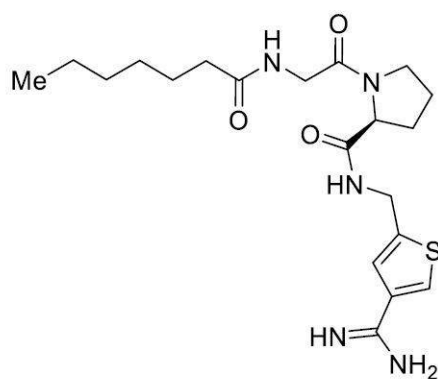
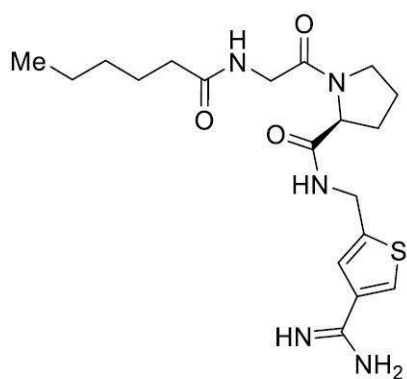
30



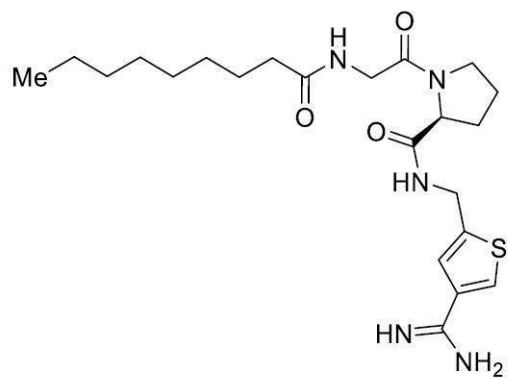
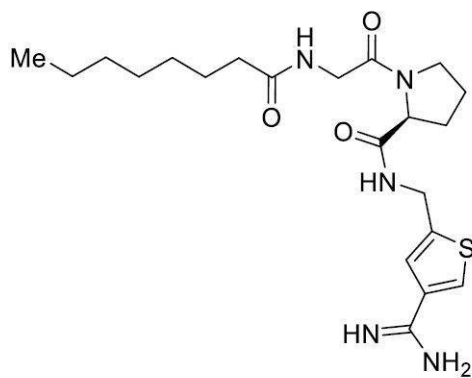
40

50

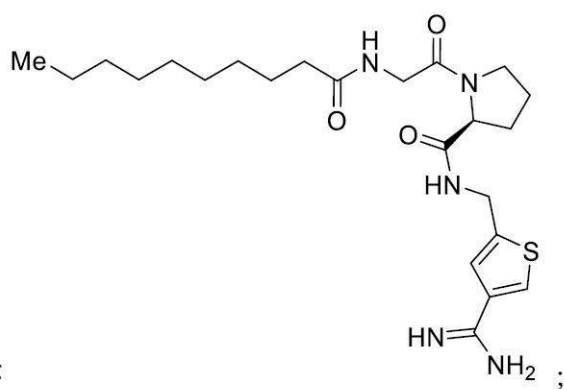
【化 2 6 4】



10



20



30

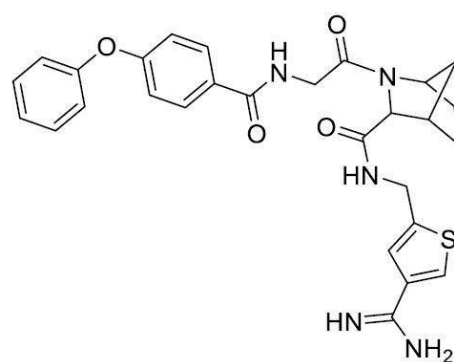
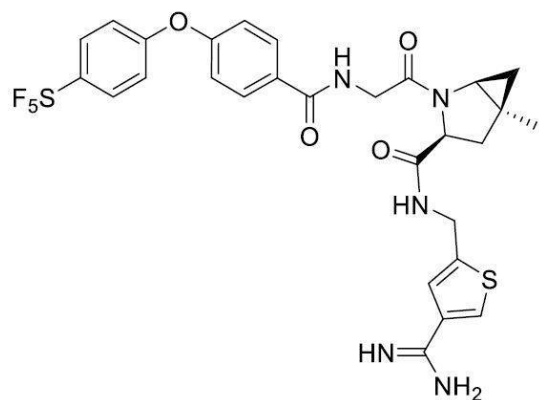
及び

またはその薬学的に許容される塩。

【 0 3 3 8】

1 4 7 . 特定の実施形態において、本開示の化合物は、以下から選択される：

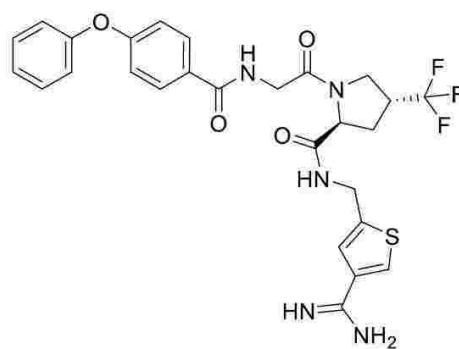
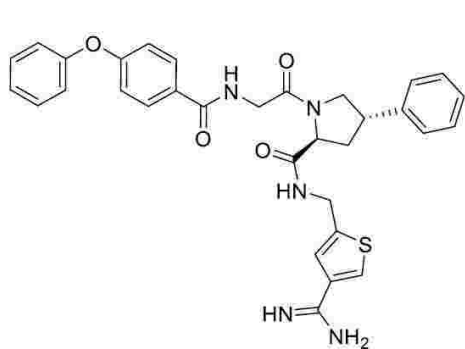
【化 2 6 5】



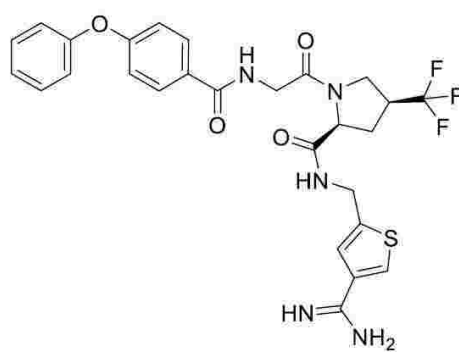
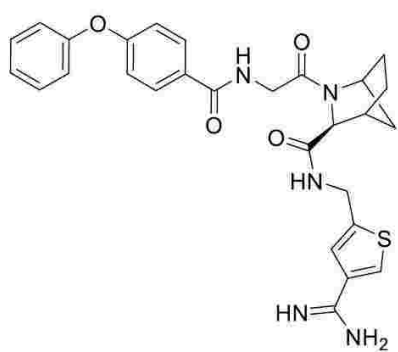
40

50

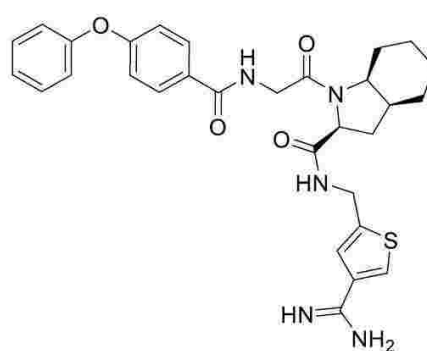
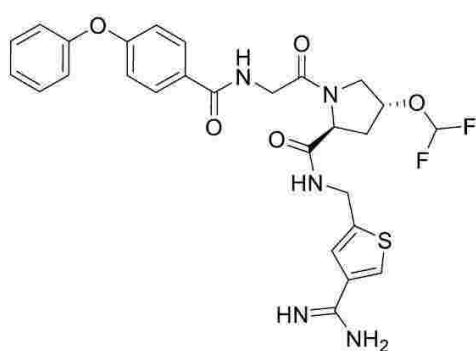
【化 2 6 6】



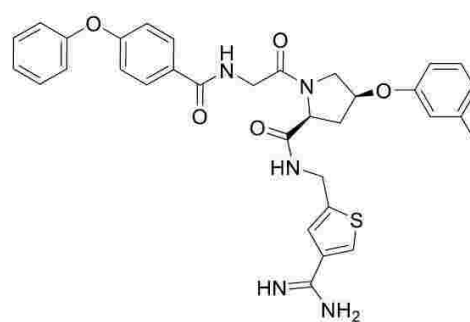
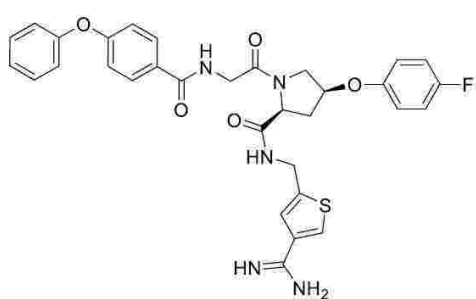
10



20



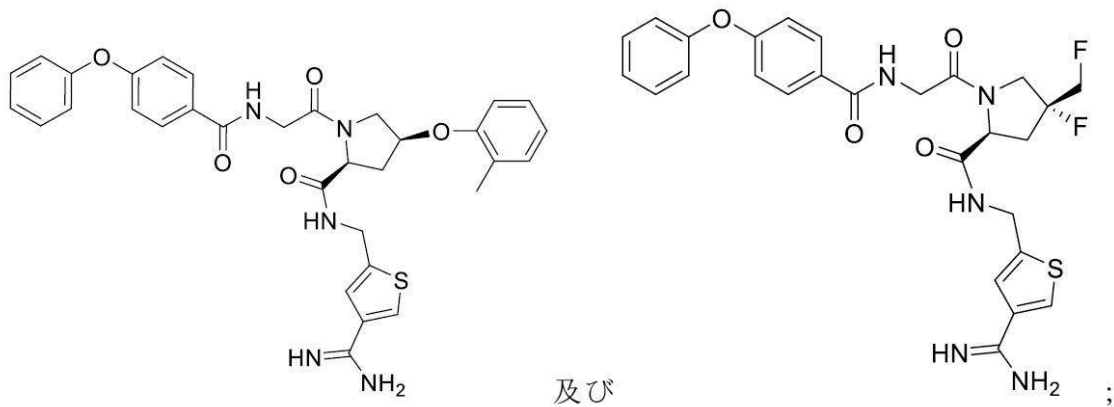
30



40

50

【化 2 6 7】



10

またはその薬学的に許容される塩。

【0339】

148. 特定の実施形態において、実施形態1～147に記載の化合物のいずれか1つと、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物が提供される。

【0340】

149. 特定の実施形態において、補体媒介性障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効な量の実施形態1～148のいずれか1つに記載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投与することを含む、方法が提供される。

20

【0341】

150. 対象がヒトである、実施形態149に記載の方法。

【0342】

151. 障害がC1sによって媒介される、実施形態149または150に記載の方法。

【0343】

152. 障害がC3腎糸球体症である、実施形態149～151のいずれか1つに記載の方法。

30

【0344】

153. 障害が眼科障害である、実施形態149～151のいずれか1つに記載の方法。

【0345】

154. 障害が加齢黄斑変性（AMD）である、実施形態149～151のいずれか1つに記載の方法。

【0346】

155. 障害が発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）である、実施形態149～151のいずれか1つに記載の方法。

【0347】

156. 障害がC3糸球体腎炎である、実施形態149～151のいずれか1つに記載の方法。

40

【0348】

157. 障害がデンスデポジット病である、実施形態149～151のいずれか1つに記載の方法。

【0349】

158. 障害が血管性浮腫である、実施形態149～151のいずれか1つに記載の方法。

【0350】

159. 障害が遺伝性血管性浮腫である、実施形態149～151のいずれか1つに記載の方法。

50

【0351】

160. 障害が自己免疫性溶血性貧血である、実施形態149～151のいずれか1つに記載の方法。

【0352】

161. 障害が寒冷凝集素症である、実施形態149～151のいずれか1つに記載の方法。

【0353】

162. 障害が移植片拒絶反応である、実施形態149～151のいずれか1つに記載の方法。

【0354】

163. 障害が、遺伝性血管性浮腫1型、遺伝性血管性浮腫2型、外傷、炎症、敗血症、多臓器機能不全症候群、内毒素血症、末期腎疾患、腎不全、移植後臓器機能障害、虚血再灌流障害、視神経脊髄炎、分類不能型免疫不全症、抗体関連拒絶反応、移植片拒絶反応、喘息、アレルギー喘息、血管神経性浮腫、急性ACE誘発性血管性浮腫、腎移植、及び急性腎障害から選択される、実施形態149～151のいずれか1つに記載の方法。

【0355】

164. 特定の実施形態において、補体媒介性障害の治療における使用のための実施形態1～147のいずれか1つに記載のその薬学的に許容される塩の化合物または実施形態148に記載の医薬組成物が提供される。

【0356】

165. 対象がヒトである、実施形態164に記載の使用のための化合物または組成物。

【0357】

166. 障害がC1sによって媒介される、実施形態164または165に記載の使用のための化合物または組成物。

【0358】

167. 障害がC3腎系球体症である、実施形態164～166のいずれか1つに記載の使用のための化合物または組成物。

【0359】

168. 障害が眼科障害である、実施形態164～166のいずれか1つに記載の使用のための化合物または組成物。

【0360】

169. 障害が加齢黄斑変性（AMD）である、実施形態164～166のいずれか1つに記載の使用のための化合物または組成物。

【0361】

170. 障害が発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）である、実施形態164～166のいずれか1つに記載の使用のための化合物または組成物。

【0362】

171. 障害がC3系球体腎炎である、実施形態164～166のいずれか1つに記載の使用のための化合物または組成物。

【0363】

172. 障害がデンスデポジット病である、実施形態164～166のいずれか1つに記載の使用のための化合物または組成物。

【0364】

173. 障害が血管性浮腫である、実施形態164～166のいずれか1つに記載の使用のための化合物または組成物。

【0365】

174. 障害が遺伝性血管性浮腫である、実施形態164～166のいずれか1つに記載の使用のための化合物または組成物。

【0366】

175. 障害が自己免疫性溶血性貧血である、実施形態164～166のいずれか1つ

10

20

30

40

50

に記載の使用のための化合物または組成物。

【0367】

176. 障害が寒冷凝集素症である、実施形態164～166のいずれか1つに記載の使用のための化合物または組成物。

【0368】

177. 障害が移植片拒絶反応である、実施形態164～166のいずれか1つに記載の使用のための化合物または組成物。

【0369】

178. 障害が、遺伝性血管性浮腫1型、遺伝性血管性浮腫2型、外傷、炎症、敗血症、多臓器機能不全症候群、内毒素血症、末期腎疾患、腎不全、移植後臓器機能障害、虚血再灌流障害、視神経脊髄炎、分類不能型免疫不全症、抗体関連拒絶反応、移植片拒絶反応、喘息、アレルギー喘息、血管神経性浮腫、急性ACE誘発性血管性浮腫、腎移植、及び急性腎障害から選択される、実施形態164～166のいずれか1つに記載の使用のための化合物または組成物。

【0370】

179. 特定の実施形態において、補体媒介性障害の治療のための薬剤の製造における実施形態1～147のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【0371】

180. 対象がヒトである、実施形態179に記載の使用。

【0372】

181. 障害がC1sによって媒介される、実施形態179または180に記載の使用。

【0373】

182. 障害がC3腎糸球体症である、実施形態179～181のいずれか1つに記載の使用。

【0374】

183. 障害が眼科障害である、実施形態179～181のいずれか1つに記載の使用。

【0375】

184. 障害が加齢黄斑変性（AMD）である、実施形態179～181のいずれか1つに記載の使用。

【0376】

185. 障害が発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）である、実施形態179～181のいずれか1つに記載の使用。

【0377】

186. 障害がC3糸球体腎炎である、実施形態179～181のいずれか1つに記載の使用。

【0378】

187. 障害がデンスデポジット病である、実施形態179～181のいずれか1つに記載の使用。

【0379】

188. 障害が血管性浮腫である、実施形態179～181のいずれか1つに記載の使用。

【0380】

189. 障害が遺伝性血管性浮腫である、実施形態179～181のいずれか1つに記載の使用。

【0381】

190. 障害が自己免疫性溶血性貧血である、実施形態179～181のいずれか1つに記載の使用。

【0382】

191. 障害が寒冷凝集素症である、実施形態179～181のいずれか1つに記載の

10

20

30

40

50

使用。

【0383】

192. 障害が移植片拒絶反応である、実施形態179～181のいずれか1つに記載の使用。

【0384】

193. 障害が、遺伝性血管性浮腫1型、遺伝性血管性浮腫2型、外傷、炎症、敗血症、多臓器機能不全症候群、内毒素血症、末期腎疾患、腎不全、移植後臓器機能障害、虚血再灌流障害、視神経脊髄炎、分類不能型免疫不全症、抗体関連拒絶反応、移植片拒絶反応、喘息、アレルギー喘息、血管神経性浮腫、急性ACE誘発性血管性浮腫、腎移植、及び急性腎障害から選択される、実施形態179～181のいずれか1つに記載の使用。

10

【0385】

医薬調製物

本明細書に記載される活性化合物は、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、より典型的には、そのような治療を必要とする宿主、典型的にはヒトにとって有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、同位体類似体、N-オキシド、もしくは単離された異性体を含む医薬組成物として投与される。したがって、一実施形態において、本開示は、本明細書に記載される使用のいずれかのための、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、少なくとも1つの薬学的に許容される担体とともに含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、化合物または塩を唯一の活性薬剤として、あるいは、代替的な実施形態において、化合物及び少なくとも1つの追加の活性薬剤を含有し得る。

20

【0386】

有効量の本明細書に記載される活性化合物、または別の活性薬剤と組み合わせて、もしくは交互に、もしくは先行して、併用して、もしくは続けて用いられる本明細書に記載される活性化合物は、(a)炎症性障害、自己免疫を含む免疫障害もしくは補体関連障害を含む、補体経路によって媒介される障害の進行を阻害する、(b)炎症性障害、自己免疫を含む免疫障害もしくは補体関連障害の退行をもたらす、(c)炎症性障害、自己免疫を含む免疫障害もしくは補体関連障害の治癒をもたらす、または炎症性障害、自己免疫を含む免疫障害もしくは補体関連障害の発症を阻害もしくは予防するのに十分な量で使用され得る。したがって、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、患者に投与されたときに臨床上の利益をもたらすのに十分な量の活性薬剤を提供する。

30

【0387】

それを必要とする宿主、典型的にはヒトに送達される本明細書に記載される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、所望の臨床上の利益を達成する。

【0388】

特定の実施形態において、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の活性化合物と、任意選択により約0.1mg～約2000mg、約10mg～約1000mg、約100mg～約800mg、または約200mg～約600mgの追加の活性薬剤とを含有する剤形である。例は、少なくとも約0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700、750、800、900、1000、1100、1200、1250、1300、1400、1500、または1600mgの活性化合物、またはその塩、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。一実施形態において、剤形は、少なくとも約1mg、5mg、10mg、25mg、50mg、75mg、100mg、200mg、400mg、500mg、600mg、1000mg、120

40

50

0 mg、または1600 mg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、塩を考慮せずに算出される。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.）、1日おきに1回（Q 2 d）、2日おきに1回（Q 3 d）、または本明細書に記載される障害の治療をもたらす任意の投薬スケジュールで投与することができる。

【0389】

本明細書で開示されるまたは本明細書に記載されるように使用される化合物は、経口的、局所的、非経口的、吸入もしくはスプレーによって、舌下的に、眼インプラントを含むインプラントを介して、経皮的に、頬側投与を介して、経直腸、眼科用液剤として、眼内注射剤を含む注射剤、静脈内、大動脈内、頭蓋内、真皮下、腹腔内、皮下、経鼻、舌下、髄腔内、もしくは経直腸、または他の手段によって、従来の薬学的に許容される担体を含む投与単位製剤で投与され得る。眼内送達については、化合物は、所望に応じて、例えば、液剤、懸濁剤、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、球後、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、球後、後強膜近傍、角膜周囲、もしくは涙管注射を介して、または粘液、ムチン、もしくは粘膜関門を通して、即時放出もしくは制御放出の様式で、または眼内デバイス、注射、もしくは局部投与製剤、例えば、点眼剤として提供される溶液もしくは懸濁液で投与され得る。

【0390】

医薬組成物は、任意の薬学的に有用な形態、例えば、エアロゾル、クリーム、ゲル、ジェルカプセル、丸剤、マイクロ粒子、ナノ粒子、注射液もしくは輸液、カプセル剤、錠剤、シロップ剤、経皮パッチ、皮下パッチ、乾燥粉末、吸入製剤、医療装置、坐剤、頬側もしくは舌下製剤、非経口製剤、または眼科用液剤もしくは懸濁剤として製剤化され得る。錠剤及びカプセル剤などの一部の剤形は、適切な量の活性成分、例えば、所望の目的を達成する有効量の活性成分を含有する適切なサイズの単位用量に分割される。

【0391】

本明細書で企図される投与に好適な医薬組成物、及びそのような組成物を製造する方法は、当該技術分野において知られている。既知の技術の例としては、例えば、米国特許第4,983,593号、同第5,013,557号、同第5,456,923号、同第5,576,025号、同第5,723,269号、同第5,858,411号、同第6,254,889号、同第6,303,148号、同第6,395,302号、同第6,497,903号、同第7,060,296号、同第7,078,057号、同第7,404,828号、同第8,202,912号、同第8,257,741号、同第8,263,128号、同第8,337,899号、同第8,431,159号、同第9,028,870号、同第9,060,938号、同第9,211,261号、同第9,265,731号、同第9,358,478号、及び同第9,387,252号が挙げられ、これらは、参照により本明細書に援用される。

【0392】

本明細書において企図される医薬組成物は、任意選択により担体を含み得る。担体は、治療され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、またはそれ自体が薬学上の利点を有し得る。化合物と併せて用いられる担体の量は、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。担体の種類には、結合剤、緩衝剤、着色剤、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、充填剤、風味剤、滑剤、滑沢剤、pH調整剤、防腐剤、安定剤、界面活性剤、可溶化剤、錠剤化剤、及び湿潤剤が含まれるが、これらに限定されない。一部の担体は、2つ以上の種類に列挙されることがあり、例えば、植物油は、いくつかの製剤では滑沢剤として使用され、他の製剤では希釈剤として使用され得る。例示的な薬学的に許容される担体としては、糖、デンプン、セルロース、粉末トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、及び植物油が挙げられる。

【0393】

他のマトリックス材料、充填剤、または希釈剤の例としては、ラクトース、マンニトール、キシリトール、微結晶セルロース、ニリン酸カルシウム、及びデンプンが挙げられる。界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム及びポリソルベート80が挙げられる。

【0394】

薬物錯化剤または可溶化剤の例としては、ポリエチレングリコール、カフェイン、キサントゲン、ゲンチシン酸、及びシクロデキストリンが挙げられる。

【0395】

崩壊剤の例としては、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、コロイド状二酸化ケイ素、及びクロスカルメロースナトリウムが挙げられる。

【0396】

結合剤の例としては、メチルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ならびにグアーガム及びトラガcantなどのガムが挙げられる。

【0397】

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸カルシウムが挙げられる。

【0398】

pH調整剤の例としては、クエン酸、酢酸、アスコルビン酸、乳酸、アスパラギン酸、コハク酸、リン酸などの酸、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、酸化カルシウム、酸化マグネシウム、リン酸三ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、水酸化アルミニウムなどの塩基、及び酸と当該酸の塩の混合物を一般的に含む緩衝液が挙げられる。医薬組成物中には、本開示の化合物の活性を実質的に妨げない任意選択の他の活性薬剤が含まれてもよい。

【0399】

特定の実施形態において、投与のための医薬組成物は、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、もしくはXXの化合物または塩を更に含み、任意選択により、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；ジアシルグリセロールスクシネート；ジホスファチジルグリセロール（DPPG）；ヘキサデカノール；ポリエチレングリコール（PEG）などの脂肪族アルコール；ポリオキシエチレン9-ラウリルエーテル；パルミチン酸またはオレイン酸などの界面活性脂肪酸；脂肪酸；脂肪酸モノグリセリド；脂肪酸ジグリセリド；脂肪酸アミド；ソルビタントリオレート（SPAN（登録商標）85）グリココレート；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；ポロキサマー；ソルビタントリオレートなどのソルビタン脂肪酸エステル；レシチン；リゾレシチン；ホスファチジルセリン；ホスファチジルイノシトール；スフィンゴミエリン；ホスファチジルエタノールアミン（ケファリン）；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；アセチルパルミテート；グリセロールリシノレート；ヘキサデシルステアレート；イソプロピルミリステート；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；高い界面活性特

10

20

30

40

50

性を有する合成及び／または天然洗剤；デオキシコール酸塩；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、セロビオース、マンノース、キシロース、アラビノース、グルクロン酸、ガラクトuron酸、マンヌロン酸、グルコサミン、ガラクトサミン、及びノイラミン酸；プルラン、セルロース、微結晶セルロース、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、カラギーナン、グリコン、アミロース、キトサン、N，O-カルボキシメチルキトサン、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））、ポリ酸無水物（例えば、ポリ（セバシン酸無水物））、ポリプロピルマレート、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-co-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、ポリウレア、ポリスチレン、及びポリアミン、ポリリシン、ポリリシン-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スクシネートとしても知られている）、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とのブロックコポリマー（PEO／PPO）、ポリエチレングリコール（PEG）、カルボキシメチルセルロースナトリウム（NaCMC）、ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート（HPMCAS）の1つ以上を含む。

【0400】

いくつかの実施形態において、医薬調製物は、限定するものではないが、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、記載される化合物の制御送達用のポリマーを含み得る。

【0401】

いくつかの実施形態において、ポリマーは、ポリエチレングリコール（PEG）、炭水化物、及び／または多糖由来の非環式ポリアセタールで修飾され得る。例えば、Papisov, 2001, ACS Symposium Series, 786:301を参照されたい。これは、参照により本明細書に援用される。

【0402】

本開示の化合物は、粒子として製剤化され得る。一実施形態において、粒子は、マイクロ粒子であるか、またはマイクロ粒子を含む。代替的な実施形態において、粒子は、ナノ粒子であるか、またはナノ粒子を含む。

【0403】

追加の代替的な実施形態において、粒子を調製するための一般的技術には、溶媒蒸発、溶媒除去、噴霧乾燥、位相反転、コアセルベーション、及び低温キャストイングが含まれるが、これらに限定されない。粒子製剤化の好適な方法は、本明細書に簡潔に記載される。pH調整剤、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は、任意選択により、粒子形成中に粒子に組み込むことができる。

【0404】

一実施形態において、粒子は、溶媒蒸発法によって得られる。この方法では、本明細書に記載される化合物（またはポリマーマトリックス及び本明細書に記載される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中に溶解する。次いで、本明細書に記載される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中に懸濁する。得られたエマルジョンを、有機溶媒の大部分が蒸発し、固体のナノ粒子またはマイクロ粒子になるまで攪拌する。得られたナノ粒子またはマイクロ粒子を水で洗浄し、凍結乾燥器で一晩乾燥させる（真空下で、加熱ありまたはなしで）。この方法によって、異なるサイズ及び形態のナノ粒子を得ることができる。

【0405】

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

【0406】

溶媒除去もまた、加水分解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中に分散または溶解する。次いで、この混合物を有機油（シリコン油など）中で攪拌することによって懸濁し、エマルジョンを形成する。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。この技術で生産された球体の外部形態は、薬物の同一性に大きく依存する。

【0407】

一実施形態において、本明細書に記載される活性化合物は、溶媒除去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される。別の実施形態において、本開示は、本開示の化合物と、本明細書に定義される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む、溶媒除去によって形成される粒子を提供する。別の実施形態において、溶媒除去によって形成される粒子は、本開示の化合物と、追加の治療薬剤とを含む。更なる実施形態において、溶媒除去によって形成される粒子は、本開示の化合物、追加の治療薬剤、及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。別の実施形態において、溶媒除去によって形成される記載される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。代替的な実施形態において、溶媒除去から形成される粒子は錠剤に製剤化されるが、錠剤はコーティングされない。

【0408】

一実施形態において、粒子は、噴霧乾燥によって得られる。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有機溶媒中に溶解する。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圧送し、結果として生じるエアロゾルを、加熱した空気サイクロン中に浮遊させ、溶媒を微小液滴から蒸発させて粒子を形成する。この方法を使用して、マイクロ粒子及びナノ粒子を得ることができる。

【0409】

一実施形態において、本明細書に記載される活性化合物は、噴霧乾燥分散体（SDD）として、それを必要とする患者に投与される。別の実施形態において、本開示は、本開示の化合物と、本明細書に定義される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む、噴霧乾燥分散体（SDD）を提供する。別の実施形態において、SDDは、本開示の化合物と、追加の治療薬剤とを含む。更なる実施形態において、SDDは、本開示の化合物、追加の治療薬剤、及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。別の実施形態において、記載され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。代替的な実施形態において、噴霧乾燥分散体は、錠剤に製剤化されるが、錠剤はコーティングされない。

【0410】

粒子は、位相反転法を使用して、本明細書に記載される活性化合物から形成することが

10

20

30

40

50

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、好適な溶媒中に溶解し、その溶液を強い非溶媒中に注ぐことで、化合物から好都合な条件下でマイクロ粒子またはナノ粒子が自然に生じる。この方法を使用することで、広範なサイズのナノ粒子、例えば、典型的には狭い粒径分布を有する、ナノ粒子からマイクロ粒子を含む粒子を作製することができる。

【0411】

一実施形態において、本明細書に記載される活性化合物は、位相反転によって形成される粒子として、それを必要とする患者に投与される。別の実施形態において、本開示は、本開示の化合物と、本明細書に定義される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む、位相反転によって形成される粒子を提供する。別の実施形態において、位相反転によって形成される粒子は、本開示の化合物と、追加の治療薬剤とを含む。更なる実施形態において、位相反転によって形成される粒子は、本開示の化合物、追加の治療薬剤、及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。別の実施形態において、位相反転によって形成される記載される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。代替的な実施形態において、位相反転によって形成される粒子は錠剤に製剤化されるが、錠剤はコーティングされない。

10

【0412】

コアセルベーションを使用する粒子形成の技術は、当該技術分野において知られており、例えば、GB-B-929406、GB-B-929401、ならびに米国特許第3,266,987号、同第4,794,000号、及び同第4,460,563号に記載されている。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及び1つ以上の化合物）溶液の2つの不混和性液相への分離を伴う。1つの相は、高濃度の化合物を含有する高密度コアセルベート相であり、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、非溶媒の添加もしくはマイクロ塩の添加（単純コアセルベーション）、またはポリマー間複合体を形成する別のポリマーの添加によって（複合コアセルベーション）、誘導され得る。

20

【0413】

一実施形態において、本明細書に記載される活性化合物は、コアセルベーションによって形成される粒子として、それを必要とする患者に投与される。別の実施形態において、本開示は、本開示の化合物と、本明細書に定義される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む、コアセルベーションによって形成される粒子を提供する。別の実施形態において、コアセルベーションによって形成される粒子は、本開示の化合物と、追加の治療薬剤とを含む。更なる実施形態において、コアセルベーションによって形成される粒子は、本開示の化合物、追加の治療薬剤、及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。別の実施形態において、コアセルベーションによって形成される記載される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。代替的な実施形態において、コアセルベーションから形成される粒子は錠剤に製剤化されるが、錠剤はコーティングされない。

30

【0414】

制御放出ミクロスフェアの超低温キャストリングの方法は、Gombotz et al. に対する米国特許第5,019,400号に記載されている。この方法では、化合物を溶媒中に溶解する。次いで、この混合物を、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し、化合物の液滴を凍結させる。化合物の液滴及び非溶媒を温めると、液滴中の溶媒が融解して非溶媒に抽出され、ミクロスフェアが硬化する。

40

【0415】

一実施形態において、本開示の化合物は、低温キャストリングによって形成される粒子として、それを必要とする患者に投与される。別の実施形態において、本開示は、本開示の化合物と、本明細書に定義される1つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む、低温キャストリングによって形成される粒子を提供する。別の実施形態において、低温キャスト

50

ティングによって形成される粒子は、本開示の化合物と、追加の治療薬剤とを含む。更なる実施形態において、低温キャストリングによって形成される粒子は、本開示の化合物、追加の治療薬剤、及び1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。別の実施形態において、低温キャストリングによって形成される記載される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。代替的な実施形態において、低温キャストリングから形成される粒子は錠剤に製剤化されるが、錠剤はコーティングされない。

【0416】

本開示の一態様において、有効量の本明細書に記載される活性化合物は、例えば、送達の利便性及び／または持続放出送達のために、ナノ粒子中に組み込まれる。ナノスケールの材料の使用により、溶解性、拡散率、血液循環半減期、薬物放出特徴、及び／または免疫原性などの基本的な物理的特性を変えることが可能となる。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。

【0417】

更に、ナノ粒子ベースの化合物送達を使用すると、化合物を持続速度で放出させることにより投与頻度を下げたり、標的化された方法で薬物を送達して全身性副作用を最小限に抑えたり、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て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。これらの製品のなかでも、リポソーム薬及びポリマーベースのコンジュゲートが製品の大きな割合を占めている。Zhang, L., et al., *Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments*, Clin. Pharm. and Ther., 83 (5): 761-769, 2008を参照されたい。

【0418】

ナノ粒子を作製するための方法は、当該技術分野において知られている。例えば、Muller, R. H., et al., *Solid lipid nanoparticle (SLN) for controlled drug delivery—a review of the state of the art*, Eur. J. Pharm. Biopharm., 50: 161-177, 2000; Consien et al. に対するUS8,691,750; Kanwar に対するWO2012/145801; Armes, S. et al. に対するUS8,580,311; 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を参照されたい。これらの全ては、参照により本明細書に援用される。追加の方法は、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; ならびに Mathiowitz et al., 1988, J. Appl. Polymer Sci., 3

10

20

30

40

50

5:755; 米国特許第5,578,325号及び同第6,007,845号; P. Papollicelli et al., "Surface-modified PLGA-based Nanoparticles that can Efficiently Associate and Deliver Virus-like Particles" *Nanomedicine*. 5(6):843-853 (2010)、Gref et al. に対する米国特許第5,543,158号、または Von Andrian et al. による国際公開WO2009/051837; Zauner et al., 1998, *Adv. Drug Del. Rev.*, 30:97; ならびに Kabanov et al., 1995, *Bioconjugate Chem.*, 6:7; (PEI; Bousif et al., 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1995, 92:7297)、ならびにポリ(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; ならびに 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 参照)。これらのポリエステル
の例としては、ポリ(L-ラクチド-co-L-リシン)(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; 米国特許
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;
ならびに 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; ならびに 米国特許第6,506,577号、同第6,632,922号、同第6,686,446号、及び同第6,818,732号; C. Astete et al.,
"Synthesis and characterization of PLGA na

10

20

30

40

50

noparticles” 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); ならびに Unger に対する米国特許第 6,632,671 号 (2003 年 10 月 14 日) が挙げられ、これら全ては、参照により本明細書に援用される。

【0419】

一実施形態において、ポリマー粒子は、約 0.1 nm～約 10000 nm、約 1 nm～約 1000 nm、約 10 nm～1000 nm、約 1～100 nm、約 1～10 nm、約 1～50 nm、約 100 nm～800 nm、約 400 nm～600 nm、または約 500 nm である。一実施形態において、微粒子は、約 0.1 nm、0.5 nm、1.0 nm、5.0 nm、10 nm、25 nm、50 nm、75 nm、100 nm、150 nm、200 nm、250 nm、300 nm、400 nm、450 nm、500 nm、550 nm、600 nm、650 nm、700 nm、750 nm、800 nm、850 nm、900 nm、950 nm、1000 nm、1250 nm、1500 nm、1750 nm、または 2000 nm 以下である。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、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に使用されるポリマーに共有結合され得る。

【0420】

本開示による医薬組成物は、経口投与用に製剤化され得る。これらの組成物は、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 wt.% の化合物を含有し得る。いくつかの実施形態は、少なくとも約 10%、15%、20%、25 wt.%～約 50 wt.% または約 5 wt.%～約 75 wt.% の化合物を含有する。

【0421】

直腸投与に好適な医薬組成物は、典型的に、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、カカオ脂と混合し、次いで、得られた混合物を成形することによって調製され得る。

【0422】

皮膚への局所塗布に好適な医薬組成物は、好ましくは、軟膏、クリーム剤、ローション剤、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾル、または油の形態をとる。使用され得る担体には、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、経皮浸透促進剤、及びこれらの 2 つ以上の組み合わせが含まれる。

【0423】

経皮投与に好適な医薬組成物は、長期間にわたってレシピエントの表皮と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されてもよい。経皮投与に好適な医薬組成物は、イオントフォoresis によっても送達され得 (例えば、Pharmaceutical Research 3 (6):318 (1986) 参照)、典型的に、任意選択的に緩衝された活性化合物の水溶液の形態をとる。一実施形態において、生物学的組織、特に、皮膚を通過させて、またはその中に薬物を送達するために、マイクロニードルパッチまたはデバイスが提供される。マイクロニードルパッチまたはデバイスは、皮膚また

は他の組織障壁を通過させて、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、当該組織への損傷、疼痛、または刺激は、ほとんどまたは全くない。

【0424】

肺への投与に好適な医薬組成物は、広範な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。呼吸送達にも最も一般的に使用される装置には、ネブライザー、定量吸入器、及びドライパウダー吸入器が含まれる。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、いくつかの種類のネブライザーが利用可能である。好適な肺送達装置の選択は、薬物及びその製剤の性質、作用部位、ならびに肺の病態生理学などのパラメーターに依存する。

【0425】

吸入薬物送達の装置及び方法の更なる非限定的な例としては、例えば、US7,383,837（タイトル「Inhalation Device」）（SmithKline Beecham Corporation）；WO/2006/033584（タイトル「Powder Inhaler」）（Glaxo SmithKline Pharmaceuticals SA）；WO/2005/044186（タイトル「Inhalable Pharmaceutical Formulations Employing Desiccating Agents and Methods of Administering the Same」）（Glaxo Group Ltd and SmithKline Beecham Corporation）；US9,095,670（タイトル「Inhalation Device and Method of Dispensing Medicament」）、US8,205,611（タイトル「Dry Powder Inhaler」）（Astrazeneca AB）；WO/2013/038170（タイトル「Inhaler」）（Astrazeneca AB and Astrazeneca UK Ltd.）；US/2014/0352690（タイトル「Inhalation Device with Feedback System」）、US8,910,625及びUS/2015/0165137（タイトル「Inhalation Device for Use in Aerosol Therapy」）（Vectura GmbH）；US6,948,496（タイトル「Inhalers」）、US/2005/0152849（タイトル「Powders Comprising Anti-adherent Materials for Use in Dry Powder Inhalers」）、US6,582,678、US8,137,657、US/2003/0202944、及びUS/2010/0330188（タイトル「Carrier Particles for Use in Dry Powder Inhalers」）、US6,221,338（タイトル「Method of Producing Particles for Use in Dry Powder Inhalers」）、US6,989,155（タイトル「Powders」）、US/2007/0043030（タイトル「Pharmaceutical Compositions for Treating Premature Ejaculation by Pulmonary Inhalation」）、US7,845,349（タイトル「Inhaler」）、US/2012/0114709及びUS8,101,160（タイトル「Formulations for Use in Inhaler Devices」）、US/2013/0287854（タイトル「Compositions and Uses」）、US/2014/0037737及びUS8,580,306（タイトル「Particles for Use in a Pharmaceutical Composition」）、US/2015/0174343（タイトル「Mixing Channel for an Inhalation Device」）、US7,744,855及びUS/2010/0285142（タイトル「Method of Making Particles for Use in a Pharmaceutical Composition」）、US7,541,022、US/2009/0269412、及び

10

20

30

40

50

US/2015/0050350 (タイトル「Pharmaceutical Formulations for Dry Powder Inhalers」) (Vectura Limited) が挙げられる。

【0426】

眼への薬物送達のための方法及び装置は多くのものが当該技術分野において知られている。非限定的な例は、次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）：US8,192,408 (タイトル「Ocular trocar assembly」) (Psivida Us, Inc.) ; US7,585,517 (タイトル「Transcleral delivery」) (Macusight, Inc.) ; US5,710,182及びUS5,795,913 (タイトル「Ophthalmic composition」) (Santen OY) ; US8,663,639 (タイトル「Formulations for treating ocular diseases and conditions」) 、US8,486,960 (タイトル「Formulations and methods for vascular permeability-related diseases or conditions」) 、US8,367,097及びUS8,927,005 (タイトル「Liquid formulations for treatment of diseases or conditions」) 、US7,455,855 (タイトル「Delivering substance and drug delivery system using the same」) (Santen Pharmaceutical Co., Ltd.) ; WO/2011/050365 (タイトル「Conformable Therapeutic Shield For Vision and Pain」) 及びWO/2009/145842 (タイトル「Therapeutic Device for Pain Management and Vision」) (Forsight Labs, LLC) ; US9,066,779及びUS8,623,395 (タイトル「Implantable therapeutic device」) 、WO/2014/160884 (タイトル「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 (タイトル「Posterior segment drug delivery」) 、WO/2014/152959及びUS20140276482 (タイトル「Systems for Sustained Intraocular Delivery of Low Solubility Compounds from a Port Delivery System Implant」) 、US8,905,963及びUS9,033,911 (タイトル「Injector apparatus and method for drug delivery」) 、WO/2015/057554 (タイトル「Formulations and Methods for Increasing or Reducing Mucus」) 、US8,715,712及びUS8,939,948 (タイトル「Ocular insert apparatus and methods」) 、WO/2013/116061 (タイトル「Insertion and Removal Methods and Apparatus for Therapeutic Devices」) 、WO/2014/066775 (タイトル「Ophthalmic System for Sustained Release of Drug to the Eye」) 、WO/2015/085234及びWO/2012/019176 (タイトル「Implantable Therapeutic Device」) 、WO/2012/065006 (タイトル「Methods and Apparatus to determine Porous Structures for Drug Delivery」) 、WO/2010/141729 (タイトル「Anterior Segment Drug Delivery」) 、WO/2011/050327 (タイトル「Corneal Denervation for Tr

10

20

30

40

50

eatment of Ocular Pain」)、WO/2013/022801 (タイトル「Small Molecule Delivery with Implantable Therapeutic Device」)、WO/2012/019047 (タイトル「Subconjunctival Implant for Posterior Segment Drug Delivery」)、WO/2012/068549 (タイトル「Therapeutic Agent Formulations for Implanted Devices」)、WO/2012/019139 (タイトル「Combined Delivery Methods and Apparatus」)、WO/2013/040426 (タイトル「Ocular Insert Apparatus and Methods」)、WO/2012/019136 (タイトル「Inject or Apparatus and Method for Drug Delivery」)、及びWO/2013/040247 (タイトル「Fluid Exchange Apparatus and Methods」) (ForSight Vision4, Inc.)。

10

【0427】

活性化合物を送達する方法の更なる非限定的な例は、WO/2015/085251 (タイトル「Intracameral Implant for Treatment of an Ocular Condition」) (Envisia Therapeutics, Inc.) ; WO/2011/008737 (タイトル「Engineered Aerosol Particles, and Associated Methods」)、WO/2013/082111 (タイトル「Geometrically Engineered Particles and Methods for Modulating Macrophage or Immune Responses」)、WO/2009/132265 (タイトル「Degradable compounds and methods of use thereof, particularly with particle replication in non-wetting templates」)、WO/2010/099321 (タイトル「Interventional drug delivery system and associated methods」)、WO/2008/100304 (タイトル「Polymer particle composite having high fidelity order, size, and shape particles」)、WO/2007/024323 (タイトル「Nanoparticle fabrication methods, systems, and materials」) (Liquidia Technologies, Inc. and the University of North Carolina at Chapel Hill) ; WO/2010/009087 (タイトル「Iontophoretic Delivery of a Controlled-Release Formulation in the Eye」)、(Liquidia Technologies, Inc. 及びEyegate Pharmaceuticals, Inc.) 及びWO/2009/132206 (タイトル「Compositions and Methods for Intracellular Delivery and Release of Cargo」)、WO/2007/133808 (タイトル「Nanoparticles for cosmetic applications」)、WO/2007/056561 (タイトル「Medical device, materials, and methods」)、WO/2010/065748 (タイトル「Method for producing patterned materials」)、及びWO/2007/081876 (タイトル「Nanostructured surfaces for biomedical/biomaterial applications and processes thereof」) (Liquidia Technologies, Inc.) に提供されている。

20

30

40

【0428】

50

眼への薬物送達のための方法及び装置の更なる非限定的な例としては、例えば、WO 2011/106702及びUS 8,889,193 (タイトル「Sustained delivery of therapeutic agents to an eye compartment」)、WO2013/138343及びUS 8,962,577 (タイトル「Controlled release formulations for the delivery of HIF-1 inhibitors」)、WO/2013/138346及びUS2013/0272994 (タイトル「Non-Linear Multiblock Copolymer-Drug Conjugates for the Delivery of Active Agents」)、WO2005/072710及びUS 8,957,034 (タイトル「Drug and Gene Carrier Particles that Rapidly Move Through Mucus Barriers」)、WO2008/030557、US2010/0215580、US2013/0164343 (タイトル「Compositions and Methods for Enhancing Transport Through Mucous」)、WO2012/061703、US2012/0121718、及びUS2013/0236556 (タイトル「Compositions and Methods Relating to Reduced Mucoadhesion」)、WO2012/039979及びUS2013/0183244 (タイトル「Rapid Diffusion of Large Polymeric Nanoparticles in the Mammalian Brain」)、WO2012/109363及びUS2013/0323313 (タイトル「Mucus Penetrating Gene Carriers」)、WO2013/090804及びUS2014/0329913 (タイトル「Nanoparticles with enhanced mucosal penetration or decreased inflammation」)、WO2013/110028 (タイトル「Nanoparticle formulations with enhanced mucosal penetration」)、WO2013/166498及びUS2015/0086484 (タイトル「Lipid-based drug carriers for rapid penetration through mucus linings」) (The Johns Hopkins University) ; WO2013/166385 (タイトル「Pharmaceutical Nanoparticles Showing Improved Mucosal Transport」)、US2013/0323179 (タイトル「Nanocrystals, Compositions, And Methods that Aid Particle Transport in Mucus」) (The Johns Hopkins University and Kala Pharmaceuticals, Inc.) ; WO/2015/066444 (タイトル「Composition and methods for ophthalmic and/or other applications」)、WO/2014/020210及びWO/2013/166408 (タイトル「Pharmaceutical nanoparticles showing improved mucosal transport」) (Kala Pharmaceuticals, Inc.) ; US9,022,970 (タイトル「Ophthalmic injection device including dosage control device」)、WO/2011/153349 (タイトル「Ophthalmic compositions comprising pbo-peo-pbo block copolymers」)、WO/2011/140203 (タイトル「Stabilized ophthalmic galactomannan formulations」)、WO/2011/068955 (タイトル「Ophthalmic emulsion」)、WO/2011/037908 (タイトル「Injectable aqueous ophthalmic composition and method of use therefor」)、US2007/0149593 (タイ

10

20

30

40

50

トル「Pharmaceutical Formulation for Delivery of Receptor Tyrosine Kinase Inhibiting (RTKi) Compounds to the Eye」)、ならびにUS8,632,809 (タイトル「Water insoluble polymer matrix for drug delivery」) (Alcon, Inc.) が挙げられる。

【0429】

薬物送達の装置及び方法の更なる非限定的な例としては、例えば、US2009/0203709 (タイトル「Pharmaceutical Dosage Form For Oral Administration Of Tyrosine Kinase Inhibitor」) (Abbott Laboratories); US2005/009910 (タイトル「Delivery of an active drug to the posterior part of the eye via subconjunctival or periocular delivery of a prodrug」)、US20130071349 (タイトル「Biodegradable polymers for lowering intraocular pressure」)、US8,481,069 (タイトル「Tyrosine kinase microspheres」)、US8,465,778 (タイトル「Method of making tyrosine kinase microspheres」)、US8,409,607 (タイトル「Sustained release intraocular implants containing tyrosine kinase inhibitors and related methods」)、US8,512,738 and US2014/0031408 (タイトル「Biodegradable intravitreal tyrosine kinase implants」)、US2014/0294986 (タイトル「Microsphere Drug Delivery System for Sustained Intraocular Release」)、US8,911,768 (タイトル「Methods For Treating Retinopathy With Extended Therapeutic Effect」) (Allergan, Inc.); US6,495,164 (タイトル「Preparation of injectable suspensions having improved injectability」) (Alkermes Controlled Therapeutics, Inc.); WO2014/047439 (タイトル「Biodegradable Microcapsules Containing Filling Material」) (Akina, Inc.); WO2010/132664 (タイトル「Compositions And Methods For Drug Delivery」) (Baxter International Inc. Baxter Healthcare SA); US2012/0052041 (タイトル「Polymeric nanoparticles with enhanced drug loading and methods of use thereof」) (The Brigham and Women's Hospital, Inc.); US2014/0178475、US2014/0248358、及びUS20140249158 (タイトル「Therapeutic Nanoparticles Comprising a Therapeutic Agent and Methods of Making and Using Same」) (BIND Therapeutics, Inc.); US5,869,103 (タイトル「Polymer microparticles for drug delivery」) (Danbiosyst UK Ltd.); US8628801 (タイトル「Pegylated Nanoparticles」) (Universidad de Navarra); US2014/0107025 (タイトル「Ocular drug delivery system」) (Jade Therapeutics, LLC); US6,287,588 (タイトル「Agent delivering system comprised of microparticle and biodegradable

10

20

30

40

50

ble gel with an improved releasing profile and methods of use thereof)、US6,589,549 (タイトル「Bioactive agent delivering system comprised of microparticles within a biodegradable to improve release profiles」) (Macromed, Inc.) ; US6,007,845 及び US5,578,325 (タイトル「Nanoparticles and microparticles of non-linear hydrophilichydrophobic multiblock copolymers」) (Massachusetts Institute of Technology) ; US2004/0234611、US2008/0305172、US2012/0269894、及び US20130122064 (タイトル「Ophthalmic depot formulations for periocular or subconjunctival administration (Novartis Ag) ; US6,413,539 (タイトル「Block polymer」) (Poly-Med, Inc.) ; US2007/0071756 (タイトル「Delivery of an agent to ameliorate inflammation」) (Peyman) ; US20080166411 (タイトル「Injectable Depot Formulations And Methods For Providing Sustained Release Of Poorly Soluble Drugs Comprising Nanoparticles」) (Pfizer, Inc.) ; US6,706,289 (タイトル「Methods and compositions for enhanced delivery of bioactive molecules」) (PR Pharmaceuticals, Inc.) ; ならびに US8,663,674 (タイトル「Microparticle containing matrices for drug delivery」) (Surmodics) が挙げられる。

10

20

【0430】

選択される障害の治療のための活性化合物の使用

一態様において、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、炎症性もしくは免疫性の状態である医学的障害、補体関連障害または補体副経路関連障害を含む補体カスケード（機能不全カスケードを含む）によって媒介される障害、正常な補体活性に細胞が関与もしくは応答する能力に悪影響を与える細胞の障害もしくは異常、または手術もしくは他の医療処置もしくは医薬品もしくはバイオ医薬品の投与、輸血、もしくは他の同種の組織もしくは体液の投与などの医学的治療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される。

30

【0431】

補体媒介性疾患または障害は、補体の量または活性が個体に疾患または障害を引き起こすような疾患または障害である。

【0432】

いくつかの実施形態において、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。

40

【0433】

いくつかの実施形態において、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において、補体媒介性疾患または障害は、がんである。

【0434】

いくつかの実施形態において、補体媒介性疾患または障害は、感染症である。

【0435】

いくつかの実施形態において、補体媒介性疾患または障害は、炎症性疾患である。

【0436】

50

いくつかの実施形態において、補体媒介性疾患または障害は、血液疾患である。

【0437】

いくつかの実施形態において、補体媒介性疾患または障害は、虚血再灌流障害である。

【0438】

いくつかの実施形態において、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において、補体媒介性疾患または障害は、腎疾患である。

【0439】

いくつかの実施形態において、補体媒介性疾患または障害は、移植片拒絶である。

【0440】

いくつかの実施形態において、補体媒介性疾患または障害は、抗体媒介性の移植片拒絶である。

10

【0441】

いくつかの実施形態において、補体媒介性疾患または障害は、血管疾患である。

【0442】

いくつかの実施形態において、補体媒介性疾患または障害は、血管炎障害である。

【0443】

いくつかの実施形態において、補体媒介性疾患または障害は、神経変性疾患または障害である。

【0444】

いくつかの実施形態において、補体媒介性疾患は、神経変性疾患である。

20

【0445】

いくつかの実施形態において、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において、補体媒介性疾患または障害は、タウオパチーである。

【0446】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化化合物、またはその薬学的に許容される塩は、補体活性化が関与する中枢神経系（CNS）または末梢神経系障害の医学的障害を治療するために使用される。実施形態において、CNS障害は、虚血再灌流障害または脳卒中、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。

【0447】

実施形態において、障害は、神経変性障害である。実施形態において、障害は、神経炎症障害である。

30

【0448】

特定の態様において、本明細書に記載される活性化化合物、またはその薬学的に許容される塩は、アルツハイマー病（AD）を治療するために使用される。ADは、アミロイドβ（Aβ）プラークと、異常にリン酸化されたタウを含む神経原線維変化の2つの顕著な特徴がある。最近の研究では、補体がADの発症に関与していることが示されており、例えば、ゲノムワイド関連研究では、補体タンパク質のクラスτεリン（CLU）及びCR1（CR1）をコードする遺伝子に遅発性ADのリスクと関連する一塩基多型（SNP）が同定されている。Carpanini et al., Therapeutic Inhibition of the Complement System in Disease of the Central Nervous System, Front. Immunol., 04 March 2019を参照されたい。また、バイオマーカー研究では、血漿及び／またはCSF中の補体タンパク質及び活性化産物が、ADと対照とを分け、ADへの進行リスクを予測することが特定されている。（同上）

40

【0449】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化化合物、またはその薬学的に許容される塩は、ピック病、孤発性前頭側頭型認知症及び17番染色体に連鎖する前頭側頭型認知症パーキンソニズム、進行性核上性麻痺（PSP）、皮質基底核変性症（CBD）、ならびに亜急性硬化性全脳炎を含むがこれらに限定されない、前頭側頭型認知症の特

50

定の形態を治療するために使用される。

【0450】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、多発性硬化症（MS）を治療するために使用される。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うちで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。MS患者の脳内では、C3が沈着していることがわかっている。T細胞クローン（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がわかっている。ミエリン破壊が活発な領域には、C活性化が局在しており、そのような領域にはTCCが排他的に堆積している。C3dは、低悪性度の活動性脱髄を伴うプラーク内において、破壊されたミエリンの短いセグメントと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の寄与の証拠を提供している。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を参照されたい。

10

【0451】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、視神経脊髄炎（NMO）を治療するために使用される。視神経脊髄炎（NMO）は、主に、視神経及び脊髄に影響す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、表現型によるサブタイプ分類と、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）との組み合わせを使用する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と関連していた。Nytröva et al., Complement activation in patients with neuromyelitis optica. J Neuroimmunol. 2014 Sep 15; 274 (1-2): 185-91.

20

【0452】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、筋萎縮性側索硬化症（ALS）を治療するために使用される。ALSは、上位及び下位（ α ）運動ニューロンの進行性喪失によって引き起こされ、その結果、末梢神経系の神経筋接合部の変性、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に至る。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を参照されたい。

30

40

【0453】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、パーキンソン病（PD）を治療するために使用される。PDは、黒質のドーパミン作動性ニューロンの喪失及び α -シヌクレインタンパク質の沈着を特徴とし、当該疾患の病理学的特徴であるレビー小体を形成する。患者は、安静時振戦、動作緩慢、及び硬直を示す。パーキンソン病の α -シヌクレイン及びレビー小体には補体活性化が関連しており、in vitro研究では、 α -シヌクレインの全長タンパク質ではなく、

50

疾患に関連するスプライスバリエントである 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ている。in vivoでは、レビー小体におけるC3d、C4d、C7及びC9局在が報告されている。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、通常の加齢とともに増加し、年齢が一致する対照に比べてPDにおいて更に上昇することが示されている。更に、CSFにおけるC3/A β 42またはFH/A β 42の比率とパーキンソン病の運動及び認知症状の重症度との間の相関関係が示されている。Carpanini et al., Therapeutic Inhibition of the Complement System in Diseases of the Central Nervous System, Front. Immunol., 04 March 2019を参照されたい。いくつかの実施形態において、治療される対象は、認知症を伴うパーキンソン病（PDD）に罹患している。

10

【0454】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化化合物、またはその薬学的に許容される塩は、ハンチントン病（HD）を治療するために使用される。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。HDは、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、これがタンパク質のN末端のポリグルタミン配列に翻訳される。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れ、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の尾状核及び線条体におけるニューロン、星状膠細胞、及びミエリン鞘は、C1q、C4、C3ならびにiC3b及びTCCの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。HD線条体では、初期補体成分C1q（c-鎖）、C1r、C3、及びC4、補体制御因子C1INH、クラステリン、MCP、DAF及びCD59、ならびに補体受容体C3a及びC5aをコードするmRNAの発現が上昇してい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を参照されたい。

20

30

【0455】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化化合物、またはその薬学的に許容される塩は、嗜銀顆粒性認知症、イギリス型アミロイドアンギオパチー、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、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病、ダウン症候群、前頭側頭葉変性症、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、ハレルフォルデン・スパッツ病、封入体筋炎、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、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、進行性皮質下グリオーシス、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される。

40

【0456】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化化合物、またはその薬学的に許容される塩は、遺伝性運動感覚ニューロパチー（HSMN）を治療するために使用される。

【0457】

いくつかの実施形態において、遺伝性感覚性ニューロパチーは、シャルコー・マリー・トゥース（CMT）病である。

【0458】

いくつかの実施形態において、HSMNは、シャルコー・マリー・トゥース病1A型ま

50

たは1B型である。

【0459】

いくつかの実施形態において、HSMNは、シャルコー・マリー・トゥース病2型である。

【0460】

いくつかの実施形態において、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。

【0461】

いくつかの実施形態において、HSMNは、レフサム病である。

【0462】

いくつかの実施形態において、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において、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において、HSMNは、HMSN+網膜色素変性症である。

【0463】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、チャグ・ストラウス症候群を治療するために使用される。

【0464】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、末梢動脈疾患（PAD）を治療するために使用される。

【0465】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、CNS障害を伴う重症筋無力症を治療するために使用される。

【0466】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、レビー小体型認知症を治療するために使用される。

【0467】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、プリオン病に罹患している個体を治療するために使用される。

【0468】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、ベーチェット病を治療するために使用される。

【0469】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、先天性筋無力症を治療するために使用される。

【0470】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、亜急性硬化性全脳炎（SSPE）を治療するために使用される。

【0471】

特定の態様において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、ギラン・バレー症候群を治療するために使用される。

【0472】

特定の態様において、治療されるCNS障害は、脱髄性疾患、例えば、限定するものではないが、脱髄性髄鞘破壊性疾患及び脱髄性白質萎縮性疾患である。

【0473】

特定の態様において、治療される障害は、脱髄性骨髄破壊性疾患であり、例えば、限定するものではないが、多発性硬化症、視神経脊髄炎、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）、特発性炎症性脱髄疾患（IID）、抗NMDA受容体脳炎、急性散在性脳脊髄炎、抗MOG自己免疫脳脊髄炎、慢性再発性炎症性視神経炎（CRION）、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、免疫介在性脳脊髄炎、進行性多巣性白質脳症（PML）、マ

10

20

30

40

50

クドナルド陽性多発性硬化症、急性出血性白質脳炎、ラスマッセン脳炎、マールブルグ多発性硬化症、偽腫脹性及び腫脹性多発性硬化症、バロー同心円硬化症、びまん性髄鞘破壊性硬化症、孤発性硬化症、空洞性病変を伴う多発性硬化症、脊髄皮質型多発性硬化症（M C M S）、非典型的視神経骨髄型多発性硬化症、純粋な骨髄型多発性硬化症、H L A D R B 3 * 0 2 : 0 2 多発性硬化症、自己免疫G F A P アストロサイトパチー、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（C I D P）、ギラン・バレー症候群、進行性炎症性ニューロパチー、ルイス・サムナー症候群、中枢末梢連合脱髄症（C C P D）、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、N M D A R 抗N M D A 受容体脳炎、原発性進行性M S（P P M S）、O P A 1 変異型多発性硬化症、K I R 4 . 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（C C S V I またはC C V I）、びまん性硬化症、ならびにシルダー病が挙げられる。

10

【0474】

特定の態様において、治療される障害は、脱髄性白質萎縮性疾患であり、例えば、限定するものではないが、脊髄炎、橋中心髄鞘崩壊症（C P M）、橋外髄鞘崩壊症、脊髄瘍、進行性多巣性白質脳症、白質消失を伴う白質脳症、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、皮質下嚢胞を持つ大頭型白質脳症、皮質下嚢胞を持つ大頭型白質脳症1、高血圧性白質脳症、異染性白質ジストロフィー、クラッペ病、カナヴァン病、X連鎖性副腎白質ジストロフィー、アレキサンダー病、脳腱黄色腫症、ペリツェーウス・メルツバッヘル病、及びレフサム病が挙げられる。

【0475】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、閉塞性血栓血管炎としても知られているバージャー病を治療するために使用される。

20

【0476】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、巨細胞性動脈炎を治療するために使用される。

【0477】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、レイノー病を治療するために使用される。

【0478】

特定の態様において、治療される障害は、末梢神経系の脱髄疾患、例えば、限定するものではないが、ギラン・バレー症候群及びその慢性対応疾患、慢性炎症性脱髄性多発神経障害、抗M A G末梢神経障害、シャルコー・マリー・トゥース病及びその対応疾患、遺伝性圧脆弱性、銅欠乏関連状態（末梢神経障害、ミエロパシー、及びまれに視神経症）、ならびに進行性炎症性ニューロパチーである。

30

【0479】

特定の態様において、治療される障害は、神経炎症障害である。特定の実施形態において、治療される障害には、頭蓋動脈炎；巨細胞動脈炎；ホームズ・アーディー症候群；封入体筋炎（I B M）；髄膜炎；傍腫瘍性神経症候群、例えば、限定するものではないが、ランバート・イートン筋無力症症候群、スティッフマン症候群、脳脊髄炎（脳及び脊髄の炎症）、重症筋無力症、小脳変性症、辺縁系及び／または脳幹脳炎、神経性筋強直症、ならびにオプソクローヌス（眼球運動を含む）及び感覚性ニューロパチー；多発性筋炎；横断性脊髄炎；側頭動脈炎を含む血管炎；クモ膜炎；キンズボーン症候群もしくはオプソクローヌス・ミオクローヌス症候群（O M S）；またはS a i n t V i t u s D a n c eもしくはシデナム舞踏病（S D）が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0480】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、横断性脊髄炎を治療するために使用される。

【0481】

特定の態様において、治療される障害は、末梢神経障害である。いくつかの実施形態に

50

において、末梢神経障害は、単神経障害である。いくつかの実施形態において、神経障害は、多発性神経障害である。いくつかの実施形態において、多発性神経障害は、遠位軸索障害、糖尿病性神経障害、脱髄性多発神経障害、小径線維末梢神経障害、多発性単神経炎、多発性神経炎、自律神経障害、または神経炎である。

【0482】

いくつかの実施形態において、有効量の本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、自己免疫血管疾患を治療するために使用される。いくつかの実施形態において、自己免疫血管疾患は、血管炎である。いくつかの実施形態において、血管炎には、自己免疫炎症性血管炎、皮膚小血管血管炎、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血管炎が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0483】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、動脈炎を治療するために使用される。いくつかの実施形態において、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。

【0484】

いくつかの実施形態において、糸球体腎炎の治療のための方法が提供される。いくつかの実施形態において、糸球体腎炎は、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)である。いくつかの実施形態において、MPGNは、MPGN I型である。いくつかの実施形態において、MPGNは、MPGN II型である。いくつかの実施形態において、MPGNは、MPGN III型である。いくつかの実施形態において、MPGNは、C3糸球体腎炎(C3G)である。いくつかの実施形態において、MPGNは、デンスデポジット病(DDD)である。いくつかの実施形態において、MPGNは、C4沈着障害である。

20

【0485】

いくつかの実施形態において、糸球体腎炎は、IC-MPGNである。いくつかの実施形態において、糸球体腎炎は、膜性糸球体腎炎である。いくつかの実施形態において、糸球体腎炎は、IgA腎症である。いくつかの実施形態において、糸球体腎炎は、感染後糸球体腎炎である。いくつかの実施形態において、糸球体腎炎は、急速進行性糸球体腎炎、例えば、I型(グッドパスチャー症候群)、II型、またはIII型の急速進行性糸球体腎炎である。

30

【0486】

いくつかの実施形態において、任意選択により薬学的に許容される組成物中の、有効量の式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、もしくはXX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宿主への投与を含む、発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)の治療のための方法が提供される。

【0487】

いくつかの実施形態において、任意選択により薬学的に許容される組成物中の、有効量の式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、もしくはXX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宿主への投与を含む、遺伝性血管性浮腫(HAE)の治療のための方法が提供される。SERPING1遺伝子の突然変異は、遺伝性血管性浮腫I型及びII型を生じる。遺伝性血管性浮腫は、重度の腫脹(血管性浮腫)のエピソードが繰り返されることを特徴とする障害である。腫脹が発生する身体の最も一般的な領域は、手足、顔、腸管、及び気道である。SERPING1遺伝子は、炎症を制御するのに重要なC1阻害剤タンパク質の生成を指示する。C1阻害剤は、炎症を促進する特定のタンパク質の活性を遮断する。遺伝性血管性浮腫I型を引き起こす突然変異では、C1阻害剤の血中

40

50

レベルが低下し、ⅠⅠ型を引き起こす突然変異では、異常に機能するC1阻害剤が産生される。機能性C1阻害剤が適正なレベルで存在しないと、過剰な量のブラジキニンと呼ばれるタンパク質断片（ペプチド）が生成される。ブラジキニンは、血管壁を通過して体組織に漏出する体液を増加させることによって、炎症を促進する。体組織内に体液が過剰に蓄積すると、遺伝性血管性浮腫Ⅰ型及びⅠⅠ型を有する個体でみられる腫脹エピソードが生じる。

【0488】

いくつかの実施形態において、任意選択により薬学的に許容される組成物中の、有効量の式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅣ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅠⅠ、ⅩⅠⅠⅠ、ⅩⅠⅣ、ⅩⅤ、ⅩⅤⅠ、ⅩⅤⅠⅠ、ⅩⅤⅠⅠⅠ、ⅩⅠⅩ、もしくはⅩⅩ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宿主への投与を含む、寒冷凝集素症（CAD）の治療のための方法が提供される。CADは、補体古典経路のC1活性化によって引き起こされる重篤な可能性のある急性かつ慢性の結果を伴う、まれな自己免疫性溶血性状態である。

10

【0489】

いくつかの実施形態において、任意選択により薬学的に許容される組成物中の、有効量の式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅣ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅠⅠ、ⅩⅠⅠⅠ、ⅩⅠⅣ、ⅩⅤ、ⅩⅤⅠ、ⅩⅤⅠⅠ、ⅩⅤⅠⅠⅠ、ⅩⅠⅩ、もしくはⅩⅩ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宿主への投与を含む、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）の治療のための方法が提供される。非典型溶血性尿毒症症候群は、主に腎機能に影響する疾患である。非典型溶血性尿毒症症候群は、年齢を問わず発生し得、腎臓の小さな血管中に異常な血餅（血栓）を形成させる。これらの血栓により、血流が制限または遮断されると、深刻な医学的問題を引き起こす場合がある。非典型溶血性尿毒症症候群は、異常な凝固に関連する3つの主要な特徴である、溶血性貧血、血小板減少症、及び腎不全を特徴とする。

20

【0490】

別の実施形態において、任意選択により薬学的に許容される組成物中の、有効量の式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅣ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅠⅠ、ⅩⅠⅠⅠ、ⅩⅠⅣ、ⅩⅤ、ⅩⅤⅠ、ⅩⅤⅠⅠ、ⅩⅤⅠⅠⅠ、ⅩⅠⅩ、もしくはⅩⅩ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投与を含む、宿主におけるウェット型またはドライ型の加齢黄斑変性（AMD）の治療のための方法が提供される。別の実施形態において、任意選択により薬学的に許容される組成物中の、有効量の式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅣ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅠⅠ、ⅩⅠⅠⅠ、ⅩⅠⅣ、ⅩⅤ、ⅩⅤⅠ、ⅩⅤⅠⅠ、ⅩⅤⅠⅠⅠ、ⅩⅠⅩ、もしくはⅩⅩ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投与を含む、宿主におけるリウマチ様関節炎の治療のための方法が提供される。

30

【0491】

別の実施形態において、任意選択により薬学的に許容される組成物中の、有効量の式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、ⅠⅣ、Ⅴ、ⅤⅠ、ⅤⅠⅠ、ⅤⅠⅠⅠ、ⅠⅩ、Ⅹ、ⅩⅠ、ⅩⅠⅠ、ⅩⅠⅠⅠ、ⅩⅠⅣ、ⅩⅤ、ⅩⅤⅠ、ⅩⅤⅠⅠ、ⅩⅤⅠⅠⅠ、ⅩⅠⅩ、もしくはⅩⅩ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投与を含む、宿主における多発性硬化症の治療のための方法が提供される。

40

【0492】

任意選択により薬学的に許容される組成物中の、本明細書で開示される活性化合物、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また、第2の医薬品の副作用の緩和または低減に使用するために、第2の医薬品と組み合わせて（同じまたは異なる剤形で）または交互で投与するのに有用で

50

ある。

【0493】

例えば、いくつかの実施形態において、活性化化合物は、養子細胞移入療法と組み合わせて使用して、かかる療法に伴う炎症性反応、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性応答を低減することができる。

【0494】

いくつかの実施形態において、養子細胞移入療法は、血液系または固形腫瘍、例えば、B細胞関連血液癌を治療するためにキメラ抗原受容体T細胞（CAR T）または樹状細胞を使用することである。

【0495】

いくつかの実施形態において、血液系または固形腫瘍は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、脾癌、膠芽腫、またはCD19を発現するがんである。

【0496】

いくつかの実施形態において、養子細胞移入療法は、非改変のT細胞療法であり、ここで、T細胞は、1つ以上のウイルス抗原または腫瘍抗原に対して活性化及び／または拡大されている。いくつかの実施形態において、関連する炎症性反応は、サイトカイン媒介性応答である。

【0497】

いくつかの実施形態において、第2の医薬品は、タンパク質を発現するように形質転換された細胞であり、ここで、宿主における当該タンパク質は、変異しているか、そうでなければ、機能が損なわれている。いくつかの実施形態において、形質転換細胞は、CRISPR遺伝子を含む。

【0498】

眼、肺、胃腸、または他の障害を治療するために、任意選択により薬学的に許容される組成物中の、有効量の活性化化合物、またはその薬学的に許容される塩、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に投与することを含む、別の実施形態が提供される。

【0499】

本明細書に記載される化合物（例えば、式I、II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、またはXX）のいずれも、硝子体内、実質内、前房内、テノン嚢下、網膜下、球後、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、強膜、角膜周囲、及び涙管注射を介して、または粘液、ムチン、もしくは粘膜関門を通して、即時放出もしくは制御放出の様式を含む、任意の所望の投与形態で眼に投与することができる。特定の実施形態において、活性化化合物は、親油性アシル基などの親油基を含み、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分解性ポリマー、またはこれらの組み合わせなどの高分子薬物送達系、あるいは別の種類の眼内送達用親油性材料で眼に送達される。いくつかの実施形態において、親油性活性分子は、眼液よりもポリマーまたは他の送達系形態に溶解しやすい。

【0500】

本開示の他の実施形態において、本明細書で提供される活性化化合物は、補体によって媒介される宿主の障害を治療または予防するために使用され得る。例として、本開示は、抗体抗原相互作用、免疫もしくは自己免疫障害の要素、または虚血性障害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ための方法を含む。本開示はまた、補体古典的経路によって媒介または影響を受ける、炎症性反応または自己免疫応答を含む免疫応答を減少させるための方法を提供する。

【0501】

いくつかの実施形態において、障害は、脂肪肝ならびに非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、肝炎、肝硬変及び肝不全などの脂肪肝に起因する状態から選択される。本開示

10

20

30

40

50

のいくつかの実施形態において、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって、宿主における脂肪性肝疾患を治療するための方法が提供される。

【0502】

別の実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、手術もしくは他の医療処置の前、またはその間に、免疫応答を調節するために使用される。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する使用であり、これは、臓器移植、同種異系組織移植の結果として起こる一般的な合併症であり、輸血の結果として起こる場合もある。

【0503】

いくつかの実施形態において、本開示は、皮膚筋炎を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって行う方法を提供する。

【0504】

いくつかの実施形態において、本開示は、筋萎縮性側索硬化症を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって行う方法を提供する。

【0505】

いくつかの実施形態において、本開示は、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であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって行う方法を提供する。

【0506】

別の実施形態において、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって、宿主における医薬品または生物学的製剤の投与（例えば、CAR T細胞療法またはモノクローナル抗体療法）に対するサイトカイン応答または炎症性反応の治療または予防のための方法が提供される。様々な種類のサイトカイン応答または炎症性反応が生物学的製剤の投与などの多数の要因に応じて生じ得る。

【0507】

いくつかの実施形態において、サイトカイン応答または炎症性反応は、サイトカイン放出症候群である。いくつかの実施形態において、サイトカイン応答または炎症性反応は、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ず）。サイトカイン放出症候群の症状は、発熱、頭痛、及び皮膚発疹から気管支痙攣、低血圧、更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称され、致命的であり得る。

【0508】

致命的なサイトカインストームは、いくつかのモノクローナル抗体治療剤の注入に応答することが観察されている。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

10

20

30

40

50

lymphocytic leukemia” J. Clin Oncol. (1999) 17 (6) : 1962-3を参照されたい。

【0509】

また、本明細書において、二重特異性T細胞エンゲージャー (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、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物の使用も企図される。二重特異性T細胞エンゲージャーは、T細胞が、がん細胞の表面上にある特定の抗原を標的にして結合するように誘導されたものである。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認可されている。ブリナツモマブは、4週間サイクルで持続静脈内注入によって投与される。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と関連付けられている。ACTと関連したCRSで最も顕著に上昇するサイトカインには、IL-10、IL-6、及びIFN- γ が含まれる (Klinger et al., Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of Tcell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. Blood (2012) 119: 6226-6233)。

10

【0510】

別の実施形態において、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において、障害は、特発性前部ブドウ膜炎、HLA-B27関連ブドウ膜炎、単純ヘルペス角結膜炎、ポスナー・シュロスマン症候群、フックス虹彩異色性毛様体炎、またはサイトメガロウイルス前部ブドウ膜炎である。

20

【0511】

いくつかの実施形態において、本開示は、IC-MPGNを治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって行う方法を提供する。

【0512】

いくつかの実施形態において、本開示は、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であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって行う方法を提供する。

30

【0513】

いくつかの実施形態において、本開示は、遺伝性血管性浮腫 (HAE) を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって行う方法を提供する。

【0514】

いくつかの実施形態において、本開示は、寒冷凝集素症 (CAD) を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって行う方法を提供する。

【0515】

いくつかの実施形態において、本開示は、非典型溶血性症候群 (aHUS) を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって行う方法を提供する。

40

【0516】

いくつかの実施形態において、本開示は、加齢黄斑変性 (AMD) を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって行う方法を提供する。

【0517】

いくつかの実施形態において、本開示は、リウマチ様関節炎を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはそ

50

の塩もしくは組成物を投与することによって行う方法を提供する。

【0518】

いくつかの実施形態において、本開示は、多発性硬化症を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって行う方法を提供する。

【0519】

いくつかの実施形態において、本開示は、重症筋無力症を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって行う方法を提供する。

【0520】

いくつかの実施形態において、本開示は、非典型溶血性尿毒症症候群（aHUS）を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって行う方法を提供する。

【0521】

更に別の実施形態において、本開示は、以下に記載される障害を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することによって行う方法を提供する：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；視神経網膜炎、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、またはデング関連疾患（例えば、デング出血熱）；仮面症候群、接触皮膚炎、外傷誘発性炎症、UVB誘発性炎症、湿疹、環状肉芽腫、または座瘡。

【0522】

更なる実施形態において、障害は、急性心筋梗塞、動脈瘤、心肺バイパス、拡張型心筋症、心肺バイパス手術時の補体活性化、冠動脈疾患、ステント留置もしくは経皮的冠動脈形成術（PTCA）後の再狭窄；抗体媒介性の移植片拒絶反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー、同種移植、液性及び血管性移植片拒絶反応、移植片機能不全、移植片対宿主病、グレーブス病、薬物副作用、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線撮影造影剤アレルギー、閉塞性細気管支炎、または間質性肺炎；パーキンソンニズム認知症複合、散発性前頭側頭型認知症、17番染色体に連鎖する前頭側頭型認知症パーキンソンニズム、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、脳血管の障害、特定の形態の前頭側頭型認知症、慢性外傷性脳症（CTE）、認知症を伴うパーキンソン病（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、多発限局性運動性末梢神経炎（MMN）、プリオンタンパク質脳アミロイド血管症、多発性筋炎、脳炎後パーキンソンニズム、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、神経再生、及び石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病から選択される。

【0523】

いくつかの実施形態において、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／腸血管障害、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、または免疫複合体性血管炎；血管性浮腫、血小板減少（HELLP）症候群、鎌状赤血球症、血小板不応状態、赤血球円柱、または典型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、血管炎及び／またはリンパ管炎、回転性粥腫切除術、または遅発性溶血性輸血反応；イギリス型アミロイドアンギオパチー、バージャー病、水疱性類天疱瘡

10

20

30

40

50

、C1q腎症、がん、及び劇症型抗リン脂質症候群から選択される。

【0524】

別の実施形態において、障害は、ウェット型（滲出型）AMD、ドライ型（非滲出型）AMD、脈絡網膜変性、脈絡膜新生血管（CNV）、脈絡膜炎、RPE機能の喪失、失明（視力または視野の喪失を含む）、AMDによる失明、光曝露に応答した網膜損傷、網膜変性、網膜剥離、網膜機能不全、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、症候性黄斑変性関連障害、視神経変性、光受容体変性、錐体変性、光受容細胞喪失、扁平部炎、強膜炎、増殖性硝子体網膜症、または眼ドルーゼンの形成；慢性蕁麻疹、チャグ・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、糖尿病性血管症、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・ストロイスラー・シャインカー病、巨細胞性動脈炎、痛風、ハレルフォルデン・スパッツ病、橋本病、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病性腎炎、または異常尿沈渣；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）、ウイルス感染症、より一般的には、例えばFlaviviridae、Reoviridae、Coronaviridae、Poxviridae、Adenoviridae、Herpesviridae、Caliciviridae、Reoviridae、Picornaviridae、Togaviridae、Orthomyxoviridae、Rhabdoviridae、またはHepadnaviridaeから選択されるもの；Neisseria meningitidis、志賀毒素E.coli関連溶血性尿毒症症候群（STEC-HUS）、溶血性尿毒症症候群（HUS）；Streptococcus、及び連鎖球菌感染後糸球体腎炎から選択される。

【0525】

更なる実施形態において、障害は、高脂血症、高血圧、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症候群、低フォスファターゼ症、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、腸管虚血、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、脾炎、脂肪織炎、ピック病、結節性多発動脈炎（PAN）、進行性皮質下グリオーシス、蛋白尿、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、ならびに光受容体及び／または網膜色素上皮（RPE）喪失から選択される。

【0526】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、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、自己免疫性腸症、セリアック病、橋本脳症、抗リン脂質症候群（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、薬物誘発性ループス、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）、傍腫瘍性変性症、自己免疫性内耳疾患、メニエール病、間質性膀胱炎、自己免疫性膀胱炎、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）、斑状強皮症、筋炎、急性痘瘡状苔癬状靴糠疹、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、オプソクロノスミオクロノス症候群、視神経炎、網膜蝸牛脳血管症（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、自己免疫性多内分泌腺症候群（APS）I型、自己免疫性多内分泌腺症候群（APS）II型、自己免疫性多内分泌腺症候群（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）、若年性リウマチ様関節炎、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（未分化結合組織病（UCTD））、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、急性運動性軸索型ニューロパチー、抗n-メチルドーアスパルテート受容体脳炎、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障害、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、小児自己免疫性溶連菌関連性神経精神障害（PANDAS）、進行性炎症性ニューロパチー、むずむず脚症候群、スティッフパーソン症候群、シデナム症候群、横断性脊髄炎、ループス血管炎、白血球破碎性血管炎、顕微鏡的多発性血管炎、多発性筋炎、及び眼の虚血再灌流障害から選択される障害の治療または予防に有用である。

【0527】

本明細書に開示される組成物及び方法に従って治療され得る眼障害の例としては、アメーバ性角膜炎、真菌性角膜炎、細菌性角膜炎、ウイルス性角膜炎、オンコセルカ性角膜炎、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、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0528】

更なる実施形態において、障害は、緑内障、糖尿病性網膜症、水疱性皮膚疾患（水疱性類天疱瘡、天疱瘡、及び表皮水疱症を含む）、眼部瘢痕性類天疱瘡、ブドウ膜炎、成人黄斑変性症、糖尿病性網膜症、網膜色素変性症、黄斑浮腫、糖尿病黄斑浮腫、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、及び網膜中心静脈閉塞症（CVRO）から選択される。

【0529】

いくつかの実施形態において、補体媒介性疾患は、眼科疾患（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、リウマチ様関節炎を含む）、呼吸器疾患、及び心血管疾患を含む。他の実施形態において、本開示の化合物は、肥満及び他の代謝障害を含む、脂肪酸代謝と関連する疾患及び障害の治療における使用に好適である。

【0530】

本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物によって治療または予防

10

20

30

40

50

され得る障害には、遺伝性血管性浮腫、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、全身性炎症性反応症候群（SIRS）、不適切な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／再灌流障害（I/R障害）、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、心肺バイパスまた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、抗リン脂質症候群、自己免疫性心臓病、虚血再灌流障害、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、インプラントにおけるもの）、超急性同種移植片拒絶反応、異種移植片拒絶反応、移植、乾癬、熱傷、火傷もしくは凍傷を含む熱損傷、または圧搾損傷；喘息、アレルギー、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、嚢胞性線維症、成人呼吸困難症候群、呼吸困難、喀血、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気腫、肺塞栓症及び梗塞、肺炎、線維形成塵疾患、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、及び塩酸によるもの）、煙損傷、熱損傷（例えば、火傷、凍傷）、気管支収縮、過敏性肺臓炎、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、及び免疫複合体関連炎症も含まれるが、これらに限定されない。

10

20

【0531】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される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が提供される。

【0532】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される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）の治療方法が提供される。

30

【0533】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される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血管炎の治療方法が提供される。

【0534】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される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腎症の治療方法が提供される。

【0535】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される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）の治療方法が提供される。

40

【0536】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される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が提供される。

【0537】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される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が提供される。

【0538】

更なる代替的な実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、自己免疫障害の治療に使用される。補体経路は、微生物及び損傷細胞を身体から取り除く抗体及び食細胞の能力を高める。それは自然免疫系の一部であり、健康な

50

個体にとっては不可欠なプロセスである。補体経路が阻害されると、身体の免疫系の応答が低下する。したがって、本開示の目的は、自己免疫障害を治療することであり、有効な用量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を、それを必要とする対象に投与することによって行うことである。

【0539】

いくつかの実施形態において、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において、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において、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。別の実施形態において、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。

10

【0540】

自己免疫疾患の非限定的な例としては、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、リウマチ様関節炎、サルコイドーシス、及び強皮症が挙げられる。

【0541】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、ループスの治療に使用される。ループスの非限定的な例としては、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、及びエリテマトーデス—扁平苔癬オーバーラップ症候群が挙げられる。

20

【0542】

エリテマトーデスは、全身性障害及び皮膚障害の両方を含む疾患の全般的なカテゴリーである。全身性型の疾患は、皮膚症状だけでなく全身症状も有し得る。しかしながら、全身性の症状を伴わずに皮膚症状のみである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。

30

【0543】

皮膚ループスには、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の3つの形態がある。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にはみられない。

40

【0544】

糖尿病は、1型または2型のいずれかの糖尿病を指す。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、1型糖尿病の患者を治療するのに有効な量で提供される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、2型糖尿病の患者を治療するのに有効な量で提供される。

【0545】

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。次いで、1型糖尿病の場合、膵臓が

50

インスリンをほとんどまたは全く産生しない。

【0546】

いくつかの実施形態において、補体媒介性疾患または障害は、移植片拒絶を含む。いくつかの実施形態において、補体媒介性疾患または障害は、抗体媒介性の移植片拒絶である。

【0547】

特定の態様において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、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される。本明細書に記載される活性化化合物またはその塩の投与に好適な標的がんには、エストロゲン受容体陽性癌、HERネガティブ進行性乳癌、後期転移性乳癌、脂肪肉腫、非小細胞肺癌、肝臓癌、卵巣癌、膠芽腫、難治性固形腫瘍、網膜芽細胞腫陽性乳癌ならびに網膜芽細胞腫陽性子宮内膜癌、腫瘍及び卵巣癌及び肺癌及び気管支癌、結腸の腺癌、直腸の腺癌、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、再発性乳癌、再発性結腸癌、再発性性腺外胚細胞腫瘍、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、再発性黒色腫、再発性卵巣胚細胞腫瘍、再発性直腸癌、ステージIIIの性腺外非セミノーマ胚細胞腫瘍、ステージIIIの性腺外セミノーマ、ステージIIIの悪性精巣胚細胞腫瘍、ステージIIIの卵巣胚細胞腫瘍、ステージIVの乳癌、ステージIVの結腸癌、ステージIVの性腺外非セミノーマ胚細胞腫瘍、ステージIVの性腺外セミノーマ、ステージIVの黒色腫、ステージIVの卵巣胚細胞腫瘍、ステージIVの直腸癌、精巣未熟奇形腫、精巣成熟奇形腫が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態において、標的がんには、エストロゲン受容体陽性乳癌、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、肝臓癌、卵巣癌、膠芽腫、難治性固形腫瘍、網膜芽細胞腫陽性乳癌ならびに網膜芽細胞腫陽性子宮内膜癌、腫瘍及び卵巣癌及び肺癌及び気管支癌、転移性大腸癌、CDK4変異もしくは増殖を伴う転移性黒色腫、またはシスプラチン抵抗性切除不能胚細胞腫瘍、肺癌、骨癌、脾癌、皮膚癌、頭部もしくは頸部の癌、皮膚もしくは眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部の癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、卵管の癌、子宮内膜の癌、子宮頸の癌、膣の癌、外陰の癌、食道の癌、小腸の癌、内分泌系の癌、甲状腺の癌、副甲状腺の癌、副腎の癌、軟部組織の肉腫、尿道の癌、陰茎の癌、前立腺癌、膀胱の癌、腎臓もしくは尿管の癌、腎細胞癌、腎盂の癌、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、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、ヘパトーマ、肝細胞癌、腎細胞癌、副腎腫、胆管癌、移行上皮癌、絨毛癌、精上皮腫、胎児性細胞癌、異型性グリオーマ；多形膠芽腫、神経芽細胞腫、髓芽腫、悪性髄膜腫、悪性シュワン腫、神経線維肉腫、副甲状腺癌、甲状腺の髄様癌、気管支カルチノイド、褐色細胞腫、島細胞癌、悪性カルチノイド、悪性傍神経節腫、黒色腫、メルケル細胞新生物、葉状嚢胞肉腫、唾液癌、胸腺癌、膀胱癌、及びウィルムス腫瘍、血液障害または血液悪性腫瘍、例えば、限定するものではないが、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）、脂肪細胞障害、及び骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫）、なかでも、T細胞もしくはNK細胞リンパ腫、例えば、限定するものではないが、末梢T細胞リンパ腫；未分化大細胞型リンパ腫、例えば、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性、ALK陰性未分化大細胞型リンパ腫、または原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫；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型リンパ腫、原発性皮膚CD30+T細胞リンパ増殖性障害；原発性皮膚進行性表皮向性CD8+細胞傷害性T細胞リンパ腫；原発性皮膚ガンマータT細胞リンパ腫；原発性皮膚小／中細胞型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

10

20

30

40

50

胞リンパ腫；肝脾ガンマデルタT細胞リンパ腫；リンパ芽球性リンパ腫；鼻型NK／T細胞リンパ腫；治療関連T細胞リンパ腫；例えば、実質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細胞性大顆粒リンパ性白血病；NK細胞の慢性リンパ増殖性障害；アグレッシブNK細胞白血病；小児の全身性EBV＋T細胞リンパ増殖性疾患（慢性活動性EBV感染症関連）；種痘様水痘様リンパ腫；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；または皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫が含まれる。

【0548】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される方法は、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、ヒトを治療するために使用され得る。例えば、本明細書に記載される方法は、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；マンツル細胞リンパ腫；辺縁帯リンパ腫；鼻T細胞リンパ腫；小児リンパ腫；末梢T細胞リンパ腫；原発性中枢神経系リンパ腫；T細胞白血病；形質転換リンパ腫；治療関連T細胞リンパ腫；またはワルデンストレームマクログロブリン血症、ホジキンリンパ腫、例えば、限定されないが：結節硬化型古典的ホジキンリンパ腫（CHL）；混合細胞型CHL；リンパ球減少型CHL；リンパ球豊富型CHL；リンパ球優位型ホジキンリンパ腫；または結節性リンパ球優位型HL、特定のB細胞リンパ腫または増殖性障害、例えば、限定されないが：多発性骨髄腫；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；濾胞性リンパ腫；粘膜関連リンパ組織リンパ腫（MALT）；小細胞リンパ球性リンパ腫；縦隔大細胞型B細胞リンパ腫；結節性辺縁帯B細胞リンパ腫（NMZL）；脾辺縁帯リンパ腫（SMZL）；血管内大細胞型B細胞リンパ腫；原発性滲出液リンパ腫；またはリンパ腫様肉芽腫症；B細胞前リンパ球性白血病；有毛細胞白血病；脾臓リンパ腫／白血病、分類不能型；脾臓びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫；有毛細胞白血病－バリエーション型；リンパ形質細胞性リンパ腫；重鎖疾患、例えば、α鎖病、γ鎖病、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において、患者は、急性骨髄性白血病、例えば、未分化AML（M0）；骨髄芽球性白血病（M1；最小限の細胞成熟を伴う／伴わない）；骨髄芽球性白血病（M2；細胞成熟を伴う）；前骨髄球性白血病（M3またはM3バリエーション型[M3V]）；骨髄単球性白血病（好酸球増加症を伴うM4またはM4バリエーション型[M4E]）；単球性白血病（M5）；赤白血病（M6）；または巨核芽球性白血病（M7）、小細胞肺癌、網膜芽細胞腫、子宮頸癌及び特定の頭頸部癌などのHPV陽性悪性腫瘍、バーキットリンパ腫などのMYC増幅腫瘍、及び三重陰性乳癌；特定のクラスの肉腫、特定のクラスの非小細胞肺癌、特定のクラスのメラノーマ、特定のクラスの膵臓癌、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、

10

20

30

40

50

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。

【0549】

特定の態様において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩は、臓器もしくは血液製剤を保存またはその損傷を予防するために使用することができる。例えば、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩は、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ために使用することができる。いくつかの実施形態において、臓器は、心臓、腎臓、脾臓、肺、肝臓、または腸である。いくつかの実施形態において、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において、血液製剤は、全血、血漿、赤血球または網状赤血球である。

10

【0550】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、個体における補体媒介性疾患または障害の少なくとも1つの症状の発生を予防または遅らせる。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、個体における補体媒介性疾患または障害の少なくとも1つの症状を低減または排除する。症状の例としては、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、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、神経系症状、例えば、認知機能障害、記憶障害、運動機能の低下などであり得る。症状はまた、個体の細胞、組織、または体液中のC1sタンパク質の活性であり得る。症状は、個体の細胞、組織、または体液中の補体活性化の程度であり得る。

20

【0551】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することは、個体の細胞、組織、または体液中の補体活性化を調節する。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物の個体への投与は、個体の細胞、組織、または体液中の補体活性化を阻害する。例えば、いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、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以上の用量で投与された場合、個体における補体活性化を、本明細書に記載される化合物による治療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%を超えて阻害する。

30

【0552】

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

40

【0553】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、血小板へのC3沈着を低減し、例えば、いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、血小板へのC3b、iC3bなどの沈着を低減する。

【0554】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物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)

50

ニューロン喪失の減少、(d)ニューロンのホスホタウレベルの低下、(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)運動制御の改善、(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(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、からなる群より選択される転帰が生じる。

【0555】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、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以上の用量で投与された場合、当該活性化化合物による治療前の個体における転帰のレベルまたは程度と比較して、次の転帰：(a)補体活性化、(b)認知機能の低下、(c)ニューロン喪失、(d)ニューロンのホスホタウレベル、(e)グリア細胞の活性化、(f)リンパ球浸潤、(g)マクロファージ浸潤、(h)抗体沈着、(i)グリア細胞喪失、(j)オリゴデンドロサイト喪失、(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)血小板食作用、(p)血小板溶解、(q)移植片拒絶反応、(r)マクロファージを介した食作用、(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)好酸球増加症のうちの1つ以上の少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、または90%を超える減少を達成する効果がある。

【0556】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、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以上の用量で投与された場合、当該活性化化合物による治療前の個体における転帰のレベルまたは程度と比較して、次の転帰：a)認知機能、b)移植片の生存率、c)視力、d)運動制御、e)血栓形成、f)凝固、g)腎機能、及びh)ヘマトクリット(赤血球数)のうちの1つ以上の少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、また

10

20

30

40

50

は90%を超える改善を達成する効果がある。

【0557】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することは、個体における補体活性化を減少させる。例えば、いくつかの実施形態において、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以上の用量で投与された場合、個体における補体活性化を、当該活性化合物またはその塩による治療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%を超えて減少させる。

10

【0558】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することは、個体における認知機能を改善させる。例えば、いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物は、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以上の用量で投与された場合、個体における認知機能を、当該活性化合物による治療前の個体における認知機能と比較して、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%を超えて改善させる。

20

【0559】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を投与することは、個体における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において、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以上の用量で投与された場合、個体における認知機能の低下速度を、当該活性化合物またはその塩による治療前の個体における認知機能の低下速度と比較して、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%を超えて低下させる。

30

【0560】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することは、個体におけるニューロン喪失を減少させる。例えば、いくつかの実施形態において、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以上の用量で投与された場合、個体におけるニューロン喪失を、当該活性化合物による治療前の個体におけるニューロン喪失と比較して、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%を超えて減少させる。

40

【0561】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することは、個体におけるホスホタウレベルを低下させる。例えば、いくつかの実施形態において、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以上の用量で投与された場合、個体におけるホスホタウレベルを、当該活性化合物またはその塩による治療前の個体におけるホスホタウレベルと比較して、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%を超えて低下させる。

50

【0562】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することは、個体におけるグリア細胞の活性化を減少させる。例えば、いくつかの実施形態において、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以上の用量で投与された場合、個体におけるグリア活性化を、当該活性化合物またはその塩による治療前の個体におけるグリア細胞の活性化と比較して、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%を超えて減少させる。いくつかの実施形態において、グリア細胞は、星状膠細胞またはミクログリアである。

10

【0563】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することは、個体におけるリンパ球浸潤を減少させる。例えば、いくつかの実施形態において、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以上の用量で投与された場合、個体におけるリンパ球浸潤を、当該活性化合物またはその塩による治療前の個体におけるリンパ球浸潤と比較して、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%を超えて減少させる。

20

【0564】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することは、個体における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において、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以上の用量で投与された場合、個体におけるマクロファージ浸潤を、当該活性化合物またはその塩による治療前の個体におけるマクロファージ浸潤と比較して、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%を超えて減少させる。

30

【0565】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することは、個体における抗体沈着を減少させる。例えば、いくつかの実施形態において、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以上の用量で投与された場合、個体における抗体沈着を、当該活性化合物またはその塩による治療前の個体における抗体沈着と比較して、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%を超えて減少させる。

40

【0566】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を個体に投与することは、個体におけるアナフィラトキシン（例えば、C3a、C4a、C5a）産生を減少させる。例えば、いくつかの実施形態において、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以上の用量で投与された場合、個体におけるアナフィラトキシン産生を、当該活性化合物またはその塩による治療前の個体におけるアナフィラトキシン産生のレベルと比較して、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%

50

、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%を超えて減少させる。

【0567】

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、本開示の活性化化合物もしくはその塩、または本開示の活性化化合物もしくはその塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態において、本開示は、補体媒介性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において、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。

10

【0568】

併用療法

本開示の一態様において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、例えば、本明細書に列挙される障害の治療のための有効量の少なくとも1つの追加の治療薬剤と組み合わせて、もしくは交互に、もしくは先行して、併用して、もしくは続けて提供され得る。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は、以下に記載されるとおりである。

【0569】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、少なくとも1つの追加の補体系の阻害剤または異なる生物学的作用機序を有する第2の活性化化合物と組み合わせてまたは交互に提供され得る。以下の記述及び本明細書全般において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を指す用語のいずれかが使用される場合には、特段の記載がない限り、または本文と矛盾しない限り、薬学的に許容される塩、プロドラッグまたは組成物が含まれるものとみなされることを理解すべきである。

20

【0570】

非限定的な実施形態において、本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物は、プロテアーゼ阻害剤、可溶性補体制御剤、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、化学療法剤、またはsiRNAとともに提供され得る。

30

【0571】

他の実施形態において、本明細書に記載される活性化化合物は、腫瘍壊死因子（TNF）に対する抗体、例えば、限定するものではないが、インフリキシマブ（REMICADE（登録商標））、アダリムマブ（HUMIRA（登録商標））、セルトリズマブ（CIMZIA（登録商標））、ゴリムマブ（SIMPONI（登録商標））、またはエタネルセプト（ENBREL（登録商標））などの受容体融合タンパク質と組み合わせてまたは交互に投与される。いくつかの実施形態において、併用療法のための薬剤は、上記のいずれかの薬剤のバイオシミラー、例えば、限定するものではないが、REMISMA（登録商標）（インフリキシマブバイオシミラー）、FLIXABI（登録商標）（インフリキシマブバイオシミラー）、AMGEVITA（登録商標）（アダリムマブバイオシミラー）、IMRALDI（登録商標）（アダリムマブバイオシミラー）、CYTELEZO（登録商標）（アダリムマブバイオシミラー）、BENEPALI（登録商標）（エタネルセプトバイオシミラー）、及びERELZI（登録商標）（エタネルセプトバイオシミラー）である。

40

【0572】

別の実施形態において、本明細書に記載される活性化化合物は、抗CD20抗体、例えば、限定するものではないが、リツキシマブ（RITUXAN（登録商標））、オファツムマブ（ARZERRA（登録商標））、トシツモマブ（BEXXAR（登録商標））、オビヌツズマブ（GAZYVA（登録商標））、イブリツモマブ（ZEVALLIN（登録商標））、オクレリズマブ（OCREVUS（登録商標））、またはベルツズマブと組み合

50

わせてまたは交互に投与することができる。いくつかの実施形態において、併用療法のための薬剤は、上記のいずれかの薬剤のバイオシミラー、例えば、限定するものではないが、TRUXIMA（登録商標）（リツキシマブバイオシミラー）である。

【0573】

代替的な実施形態において、本明細書に記載される活性化合物は、抗IL6抗体、例えば、限定するものではないが、トシリズマブ（ACTEMRA（登録商標））、シルツキシマブ（SYLVANT（登録商標））、サリルマブ（KEVZARA（登録商標））、シルクマブ、クラザキズマブ、ボバリリズマブ、オロキズマブ、及びWBP216（MED15117）と組み合わせてまたは交互に投与することができる。いくつかの実施形態において、併用療法のための薬剤は、上記のいずれかの薬剤のバイオシミラー、例えば、限定するものではないが、BAT1806（トシリズマブバイオシミラー）である。

10

【0574】

代替的な実施形態において、本明細書に記載される活性化合物は、IL17阻害剤、例えば、限定するものではないが、セクキヌマブ（Cosentyx）、イクセキズマブ（TALTZ（登録商標））、プロダルマブ（SILIQ（登録商標））、ビメキズマブ、ALX-0761、CJM112、CNT06785、LY3074828、SCH-900117、及びMSB0010841と組み合わせてまたは交互に投与することができる。いくつかの実施形態において、併用療法のための薬剤は、上記のいずれかの薬剤のバイオシミラーである。

【0575】

20

代替的な実施形態において、本明細書に記載される活性化合物は、p40（IL12／IL23）阻害剤、例えば、限定するものではないが、ウステキヌマブ（STELARA（登録商標））及びブリアキヌマブ（ABT874）と組み合わせてまたは交互に投与することができる。いくつかの実施形態において、併用療法のための薬剤は、上記のいずれかの薬剤のバイオシミラー、例えば、限定するものではないが、FYB202（ウステキヌマブバイオシミラー）及びNeulara（登録商標）（ウステキヌマブバイオシミラー）である。

【0576】

代替的な実施形態において、本明細書に記載される活性化合物は、IL23阻害剤、例えば、限定するものではないが、リサンキズマブ（SKYRIZI（登録商標））、チルドラキズマブ（ILUMYA（登録商標））、グセルクマブ（TREMFA（登録商標））、ミラキズマブ及びブラジクマブと組み合わせてまたは交互に投与することができる。いくつかの実施形態において、併用療法のための薬剤は、上記のいずれかの薬剤のバイオシミラーである。

30

【0577】

代替的な実施形態において、本明細書に記載される活性化合物は、抗インターフェロンα抗体、例えば、限定するものではないが、シファリムマブ、アニフロルマブ、及びロンタリズマブと組み合わせてまたは交互に投与することができる。いくつかの実施形態において、併用療法のための薬剤は、上記のいずれかの薬剤のバイオシミラーである。

【0578】

40

代替的な実施形態において、本明細書に記載される活性化合物は、キナーゼ阻害剤、例えば、限定するものではないが、JAK1／JAK3阻害剤、例えば、限定するものではないが、トファシチニブ（XELJANZ（登録商標））と組み合わせてまたは交互に投与することができる。代替的な実施形態において、本明細書に記載される活性化合物は、JAK1／JAK2阻害剤、例えば、限定するものではないが、バラシチニブ（OLUMIANT（登録商標））及びルキシソリチニブ（JAKAFI（登録商標））と組み合わせてまたは交互に投与することができる。

【0579】

代替的な実施形態において、本明細書に記載される活性化合物は、抗VEGF剤、例えば、限定するものではないが、アフリベルセプト（EYLEA（登録商標））；Regen

50

eron Pharmaceuticals) ; ラニビズマブ (LUCENTIS (登録商標) : Genentech 及び Novartis) ; ペガブタニブ (MACUGEN (登録商標) ; OSI Pharmaceuticals 及び Pfizer) ; ベバシズマブ (AVASTIN (登録商標) ; Genentech / Roche) 及び ziv-アフリベルセプト (ZALTRAP (登録商標)) と組み合わせるまたは交互に投与することができる。

【0580】

代替的な実施形態において、本明細書に記載される活性化合物は、チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、限定するものではないが、ラパチニブ (TYKERB (登録商標))、スニチニブ (SUTENT (登録商標))、アキシチニブ (INLYTA (登録商標))、パゾパニブ、ソラフェニブ (NEXAVAR (登録商標))、ボナチニブ (INCLUSIG (登録商標))、レゴラフェニブ (STIVARGA (登録商標))、カボザンチニブ (ABOMETYX (登録商標))、COMETRIQ (登録商標))、ベンデタニブ (CAPRELSA (登録商標))、ラムシルマブ (CYRAMZA (登録商標))、レンバチニブ (LENVIMA (登録商標))、セディラニブ (RECENTIN (登録商標))、アネコルタン酢酸エステル、乳酸スクアラミン、及びコルチコステロイドと組み合わせるまたは交互に投与することができる。

【0581】

別の実施形態において、本明細書に記載される活性化合物は、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせる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は、抗PD-1または抗PDL1抗体、例えば、ニボルマブ (OPDIVO (登録商標))、ペンブロリズマブ (KEYTRUDA (登録商標))、ピジリズマブ、AMP-224 (AstraZeneca 及び MedImmune)、PF-06801591 (Pfizer)、MED10680 (AstraZeneca)、PDR001 (Novartis)、REGN2810 (Regeneron)、SHR-12-1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company 及び Incyte Corporation)、TSR-042 (Tesarco)、及びPD-L1 / VIS TA 阻害剤 CA-170 (Curis Inc.)、アテゾリズマブ (TECENTRIQ (登録商標))、デュルバルマブ (IMFINZI (登録商標))、及びKN035、または抗CTLA4抗体、例えば、イピリムマブ (YERVOY (登録商標))、トレメリマブ、AGEN1884 及び AGEN2041 (Agenus) が挙げられる。

【0582】

本明細書に記載される活性化合物と組み合わせる使用することができる活性薬剤の非限定的な例は、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

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)、HAEGARDA (登録商標) (CSL Behring)、CINRYZE (登録商標) ; 組み換えヒトC1-阻害剤、例えばRHUCIN (登録商標) ; リトナビル (NORVIR (登録商標)、Abbvie, Inc.) ;

可溶性補体制御剤：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 (登録商標) (Alexion Pharmaceuticals) ; ペキセリズマブ (Alexion Pharmaceuticals) ; ラブリズマブ / ULTOMIRIS (登録商標) (Alexion Pharmaceuticals) ; BCD-148 (Biocad) ; ABP-959 (Amgen) ; SB-12 (Samsung Bioepsis) ; オファツムマブ (Genmab A / S) ; TNX-234 (Tanox) ; TNX-558 (Tanox) ; T

A106 (Taligen Therapeutics) ; ニュートラツマブ (G2 Therapies) ; 抗プロパージン (Novelmed Therapeutics) ; HuMax-CD38 (Genmab A/S) ; WO2018/140956の抗プロパージン化合物 (Alexion Pharmaceuticals) ;

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 (Apellis) ; CP40/AMY-101, PEG-Cp40 (Amyndas) ; エクリズマブ／SOLIRIS (登録商標) (Alexion Pharmaceuticals) ; ペキセリズマブ (Alexion Pharmaceuticals) ; ラブリズマブ／ULTOMIRIS (登録商標) (Alexion Pharmaceuticals) ;

10

多標的キナーゼ阻害剤：ソラフェニブトシル酸塩 (NEXAVAR (登録商標)) ; イマチニブメシル酸塩 (GLEEVEC (登録商標)) ; スニチニブリンゴ酸塩 (SUTENT (登録商標)) ; ポナチニブ (ICLUSIG (登録商標)) ; アキシチニブ (INLYTA (登録商標)) ; ; ニンテダニブ (OFEV (登録商標)) ; パゾパニブHCL (VOTRIENT (登録商標)) ; ドビチニブ (TKI-258, Oncology Ventures) ; ギルテリチニブ (XOSPATA (登録商標)) ; リニファニブ (ABT-869) ; クレノラニブ (CP-868596) ; マシチニブ (AB1010) ; ティボザニブ (FOTIVDA (登録商標)) ; モテサニブニリン酸塩 (AMG-706) ; アムバチニブ (MP-470) ; TSU-68 (SU6668, Orantini b) ; CP-673451 ; Ki8751 ; テラチニブ (BAY 57-9352) ; PP121 ; KRN 633 ; MK-2461 ; チルホスチン (AG 1296) ; センノシド B ; AZD2932 ; 及びトラピジル ;

20

抗H因子または抗B因子剤：抗FB siRNA (Alnylam) ; FCFD4514S (Genentech/Roche) CFB及びCFD用SOMAmer (SomaLogic) ; TA106 (Alexion Pharmaceuticals) ; 5C6、NM8074 (Novelmed) 及びAMY-301 (Amyndas) ;

補体C3またはCAP C3転換酵素標的の化分子：TT30 (CR2/CFH) (Alexion) ; TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals) ; ナファモスタット (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals) ; ピカシオマブ、NM9308 (Novelmed) ; CVF、HC-1496 (InCode) ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals) ; rFH (Optherion) ; H17 C3 (C3b/iC3b) (Elusys Therapeutics) ; Mini-CFH (Amyndas) ミロコセプト (APT070) ; sCR1 (CDX-1135) (Celldex) ; CRIG/CFH ; 抗CR3、抗MASP2、抗MASP3、抗C1s、及び抗C1n分子：CINRYZE (登録商標) (Takeda) ; TNT003 (Bioverativ/Sanofi) ; BIVV009 (fka TNT009 ; Bioverativ/Sanofi) ; BIVV020 (Bioverativ/Sanofi) ; OMS721 (Omeros) ; 及びOMS906 (Omeros) ;

30

40

B因子及びBb因子阻害剤：IONIS-FB-LRx (Ionis Pharmaceuticals) ; 例えば、Allerganに対する米国特許公開第20190071492号、True North Therapeutics (現Sanofi) に対する国際公開第WO2017176651号、米国特許第9,243,070号 (Novelmed) ; NM8074 (Novelmed) に記載されるもの ; 及び以下に更に記載されるもの ;

血漿カリクレイン阻害剤：KALBITOR (登録商標) 及びTAKHZYRO (登録商標) ;

ブラジキニン受容体アンタゴニスト：FIRAZYR (登録商標) ;

以下に更に記載されるD因子阻害剤、

50

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

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

【0583】

【表4-1】

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 Biopesis	モノクローナル抗体
IONIS-FB-LRx	CFB	Ionis Pharmaceuticals	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
ALN-CC5 / セムジシラン	C5	Alnylam	SiRNA
抗FB siRNA	CFB	Alnylam	SiRNA
ARC1005	C5	Novo Nordisk	アプタマー
ATA	C5	該当なし	化学物質
BIVV009	C1s	Bioverativ/Sanofi	モノクローナル抗体
BERINERT (登録商標)	C1n/C1s	CSL Bering	ヒト精製タンパク質
CCX168 (ア	C5	ChemoCentry	リガンド

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

併用療法の非限定的な例			
名称	標的	会社	分子のクラス
ボコパン)		x	
カバーシン (ノマ コパン)	C5	Akari Therapeutics	組み換え小タンパク質
CP40/AMY-101、PEG-Cp40	C3/C3b	Amyndas	コンプスタチンファミリー
CR1g/CFH	CAP C3 転換酵素	該当なし	CFHベースのタンパク質
CINRYZE (登録商標)	C1n/C1s	Takeda	ヒト精製タンパク質
FCFD4514S	CFD	Genentech/Roche	モノクローナル抗体
FIRAZYR (登録商標)	ブラジキニン	Takeda Pharmaceuticals	ペプチド模倣物
H17	C3 (C3b/iC3b)	Elusys Therapeutics	モノクローナル抗体
IFX-1 (CaCP29)	C5a	InflaRx	モノクローナル抗体
KALBITOR (登録商標)	カリクレイン	Shire Pharmaceuticals	ポリペプチド
Mini-CFH	CAP C3 転換酵素	Amyndas	CFHベースのタンパク質
ミロコセプト (APT070)	CAP及びCPC3	該当なし	CR1ベースのタンパク質
ムボディン	C5	Adienne	モノクローナル抗体
RA101348 (ジルコプラン)	C5	Ra Pharma	小分子
RUCONEST (登録商標)	C1n/C1s	Pharming	組み換えヒトタンパク質
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
TAKHZYRO (登録商標)	カカクレイン	Shire Pharmaceuticals	モノクローナル抗体
TA106	CFB	Alexion Pharmaceuticals	モノクローナル抗体

10

20

30

40

50

【表 4－3】

併用療法の非限定的な例			
名称	標的	会社	分子のクラス
TNT003	C1s	Bioverativ/ Sanofi	モノクローナル抗体
TT30 (CR2 /CFH)	CAP C3 転換酵素	Alexion Pha rmaceutical s	CFHベースのタン パク質
TT32 (CR2 /CR1)	CAP及びC CPC3	Alexion Pha rmaceutical s	CR1ベースのタン パク質
ナファモスタット (FUT-17 5、Futha n)	C1、CF D、その他の プロテアーゼ	Torri Pharm aceuticals	小分子
OMS721	MASP-2	Omeros	モノクローナル抗体
OMS906	MASP-3	Omeros	モノクローナル抗体
NM8074	CFB	Novelmed	モノクローナル抗体
ピカシオマブ、N M9308	CFB	Novelmed	モノクローナル抗体
NM9401	プロパージン	Novelmed	モノクローナル抗体
CVF、HC-1 496	C3	InCode	組み換えポリペプチ ド
ALXN1102 /ALXN110 3 (TT30)	C3-con v, C3b	Alexion Pha rmaceutical s	調節因子
rFH	C3-con v, C3b	Optherion	調節因子
5C6、AMY- 301	CFH	Amyndas	調節因子
エルディグナ	C5	Adienne Pha rma	抗体
ARC1905	C5	Ophthotech	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 (Spi egelmerr)
PMX53、PM X205	C5aR	Cephalon, Te va	ペプチド模倣物
CCX168	C5aR	Chemo Centr yx	小分子
ADC-1004	C5aR	Alligator B ioscience	小分子
抗C5aR-15 1、NN820 9；抗C5aR-	C5aR	Novo Nordis k	モノクローナル抗体

10

20

30

40

50

【表 4 - 4】

併用療法の非限定的な例			
名称	標的	会社	分子のクラス
215、NN8210			
Imprime PGG	CR3	Biothera	可溶性ベータグルカン
ANX005; ANX007	C1q	Annexon	モノクローナル抗体
LNP023	fB	Novartis	小分子
ランバリズマブ	fD	Roche	モノクローナル抗体
アバシンカブタドペゴル	C5	Ophthotech	アプタマー
レジエネマブ	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/Argenx	モノクローナル抗体
5C6、コンソルビン	fH	Amyndas	ペプチド
SOBI005	C5	Sobi	タンパク質
ISU305	C5	ISU ABXIS	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
DF2593A	C5aR1	Dompe (ドンペ)	小分子
IPH5401	C5aR1	InnatePharma (インネート・ファーマ)	モノクローナル抗体
C6-LNA	C6	Regenesance (リジェネサンス)	オリゴヌクレオチド
ボゼリマブ (REGN3918)	C5	Regeneron (リジェネロン)	モノクローナル抗体
SKY59 (クロバリマブ)	C5	Roche/Chugai	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 (ノバルティス)	モノクローナル抗体
テシドルマブ (Tesidolumab); LFG316	C5	Novartis (ノバルティス) 及び MorphoSys	モノクローナル抗体

【0584】

いくつかの実施形態において、併用療法のための薬剤は、上記のいずれかの薬剤のバイオシミラーである。

【0585】

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

【0586】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、終末補体阻害剤、例えば、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され得る。別の実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、補体因子C5を指向し、Alexion PharmaceuticalsによってSOLIRIS（登録商標）という商品名で製造及び上市されているモノクローナル抗体である、エクリズマブと組み合わせて提供され得る。エクリズマブは、米国FDAから、PNH及びaHUSの治療について承認を受けている。別の実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、補体因子C5を指向し、Alexion PharmaceuticalsによってULTOMIRIS（登録商標）という商品名で製造及び上市されているモノクローナル抗体である、レブリズマブと組み合わせて提供され得る。レブリズマブは、米国FDAから、PNHの治療について承認を受けている。追加のC5及びC5転換酵素阻害剤には、セムジシラン（Alynlyam）；プロゼリマブ（Regeneron）；BCD-148（Biocad）；ABP-959（Amgen）；SB-12（Samsung Bioepis Co., Ltd.）；LFG316（Novartis）；カバーシン（ノマコバン；Akari）；ジルコプラン（Rapharma）；クロバリマブ（SKY59；Roche/Chugai）；及びムボディナ（Adienne Pharma）が含まれるが、これらに限定されない。

【0587】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、抗炎症薬、抗菌剤、抗血管新生剤、免疫抑制剤、抗体、ステロイド、眼圧降圧薬またはこれらの組み合わせと組み合わせて提供される。そのような薬剤の例としては、アミカシン、アネコルタン酢酸エステル、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、ジグルコン酸クロルヘキシジン、クロルトリマゾール、クロトリマゾールセファロsporin、コルチコステロイド、デキサメタゾン、デサメタゾン、エコナゾール、セフトジジム、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、グリコペプチド、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、マクロライド、ミコナゾール、ミコナゾール硝酸塩、モキシフロキサシン、ナタマイシン、ネオマイシン、ナイスタチン、オフロキサシン、ポリヘキサメチレンピグアニド、プレドニゾン、プレドニゾン酢酸エステル、ペガブタニブ、白金類似体、ポリミシン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、乳酸スクアラミン、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、抗血管内皮細胞増殖因子（VEGF）剤、VEGF抗体、VEGF抗体断片、ピンカアルカロイド、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、ピマトプロスト、プリモニジン、ドルゾラミド、アセタゾラミド、ピロカルピン、シプロフロキサシン、アジスロマイシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、セファゾリン、ポリコナゾール、ガンシクロビル、シドフォヴィル、ホスカルネット、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、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【0588】

本開示のいくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、少なくとも1つの免疫抑制剤と組み合わせてまたは交互に提供され得る。非限定的な例である免疫抑制剤は、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、バイオリムス-7

10

20

30

40

50

、バイオリムスー9、ラパログ、例えば、リダフォロリムス、アザチオプリン、キャンパス1H、S1P受容体調節剤、例えば、フィンゴリモドまたはその類似体、抗IL-8抗体、ミコフェノール酸またはその塩、例えば、ナトリウム塩、またはそのプロドラッグ、例えば、ミコフェノール酸モフェチル（CELLCEPT（登録商標））、OKT3（ORTHOCLONEOKT3（登録商標））、ブレドニゾン、ATGAM（登録商標）、サイモグロブリン（登録商標）、ブレキナルナトリウム、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）、CTLA4-Ig、抗CD25、抗IL2R、バシリキシマブ（SIMULECT（登録商標））、ダクリズマブ（ZENAPAX（登録商標））、ミゾルビン、メトトレキサート、デキサメタゾン、ISATx-247、SDZASM981（ピメクロリムス、ELIDEL（登録商標））、CTLA4lg（アバタセプト）、ベラタセプト、LFA3lg、エタネルセプト（ImmunexによりENBRELE（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、エトドラク及びインドメタシン、トシリズマブ（Actemra）、シルツキシマブ（Sylvant）、セクキブマブ（Cosentyx）、ウステキヌマブ（Stelara）、リサンキズマブ、シファリムマブ、アスピリン及びイブプロフェンであり得る。

【0589】

抗炎症性剤の例としては、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エステルナトリウム、酢酸フルオロメタロン、フルオロメタロンアルコール、エタボン酸ロテブレドノール、メドリソン、酢酸ブレドニゾロン、ブレドニゾロンリン酸エステルナトリウム、ジフルブレドナート、リメキシロン、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ロドキサミドトロメタミン、アスピリン、イブプロフェン、スプロフェン、ピロキシカム、メロキシカム、フルビプロフェン、ナプロキサン、ケトプロフェン、テノキシカム、ジクロフェナクナトリウム、フマル酸ケトチフェン、ジクロフェナクナトリウム、ネパフェナク、プロムフェナク、フル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、及びこ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において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、ナプロキセンナトリウム（Anaprox）、セレコキシブ（Celebrex）、スリンダク（Clinoril）、オキサプロジン（Daypro）、サルサレート（Disalcid）、ジフルニサル（Dolobid）、ピロキシカム（Feldene）、インドメタシン（Indocin）、エトドラク（Lodine）、メロキシカム（Mobic）、ナプロキセン（Naprosyn）、ナブメトン（Relafen）、ケトロラクトロメタミン（Toradol）、ナプロキセン／エソメプラゾール（Vimovo）、及びジクロフェナク（Voltaren）、ならびにこれらの組み合わせから選択される1つ以上の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）と組み合わせられる。

【0590】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、オメガ3脂肪酸またはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）アゴニストと組み合わせるまたは交互に投与される。オメガ3脂肪酸は、DGATを阻害することによって、またペルオキシソーム及びミトコンドリアのベータ酸化を刺激することによって、血清トリグリセリドを低下させることが知られている。エイコサペンタエン酸（EPA）及びドコサヘキサエン酸（DHA）の2つのオメガ3脂肪酸は、PPAR- α 及びPPAR- γ の両方に対して高い親和性を有することが見出されている。魚油などの海洋油は、脂質代謝を調節することが判明しているEPA及びDHAの優れた供給源である。オメガ3脂肪酸は、心血管疾患の危険因子、特に軽度の高血圧、高トリグリセリド血

症、及び凝固第ⅤⅠⅠ因子リン脂質複合体活性に有益な効果があることが見出されている。オメガ3脂肪酸は、血清トリグリセリドを低下させ、血清HDLコレステロールを上昇させ、収縮期及び拡張期の血圧及び拍数を低下させ、血液凝固第ⅤⅠⅠ因子ーリン脂質複合体の活性を低下させる。更に、オメガ3脂肪酸は、いかなる重大な副作用を生じることなく、良好な忍容性を示すようである。このようなオメガ3脂肪酸の一形態は、DHA及びEPAを含有する魚油に由来するオメガ3長鎖多不飽和脂肪の濃縮物であり、OMACOR（登録商標）という商品名で販売されている。このようなオメガ3脂肪酸の形態は、例えば、米国特許第5,502,077号、同第5,656,667号及び同第5,698,594号に記載されており、これらの開示は、参照により本明細書に援用される。

【0591】

ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）は、レチノイド、ステロイド、及び甲状腺ホルモン受容体に関連する核内ホルモン受容体スーパーファミリーのリガンド活性化転写因子のメンバーである。異なる遺伝子の産物であり、一般にPPAR-アルファ、PPAR-ベータ／デルタ（または単にデルタ）及びPPAR-ガンマと呼ばれる3つの異なるPPARサブタイプがある。ペルオキシソーム活性を刺激する薬剤の一般的なクラスは、PPARアゴニスト、例えば、PPAR-アルファアゴニスト、PPAR-ガンマアゴニスト及びPPAR-デルタアゴニストとして公知である。いくつかの薬剤は、アルファ／ガンマアゴニストなどのPPARアゴニストの組み合わせであり、他のいくつかの薬剤は、二重のアゴニスト／アンタゴニスト活性を有する。フェノフィブラート、ベザフィブラート、クロフィブラート、及びゲムフィブロジルなどのフィブラートは、PPAR- α アゴニストであり、トリグリセリドが豊富なりポタンパク質を減少させ、HDLを増大させ、アテローム形成性高密度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、典型的に、そのような患者に経口投与される。フェノフィブレートまたは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その有効性のために医学有効成分として長年知られている。

【0592】

いくつかの実施形態において、本開示は、加齢黄斑変性（AMD）を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を抗VEGF剤と組み合わせて投与することによって行う方法を提供する。抗VEGF剤の非限定的な例としては、アフリベルセプト（EYLEA（登録商標）；Regeneron Pharmaceuticals）；ラニズマブ（LUCENTIS（登録商標）；Genentech及びNovartis）；ペガブタニブ（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（登録商標））；スニチニブ（SUTENT（登録商標））；アキシチニブ（INLYTA（登録商標））；パゾパニブ；ソラフェニブ（NEXAVAR（登録商標））；ボナチニブ（INCLUSIG（登録商標））；レゴラフェニブ（STIVARGA（登録商標））；カボザンチニブ（Abometyx；COMETRIQ（登録商標））；ペンデタニブ（CAPRELSA（登録商標））；ラムシルマブ（CYRAMZA（登録商標））；レンバチニブ（LENVIMA（登録商標））；ziv-アフリベルセプト（ZALTRAP（セディラニブ（RECENTIN（登録商標）））；アネコルタン酢酸エステル、乳酸スクアラミン、及びコルチコステロイド、例えば、限定するものではないが、トリアムシノロンアセトニドが挙げられるが、これらに限定されない。

【0593】

いくつかの実施形態において、本開示は、加齢黄斑変性（AMD）を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、補体C5阻害剤、例えば、本明細書及び併用療法に可能な治療剤の非限定的な例と題する上記の表に記載される補体C5阻害剤、例えば、限定するものではないが、エクリズマブ（Alexion Pharmaceuticals）；

10

20

30

40

50

ラブリズマブ (Alexion Pharmaceuticals) ; LFG316 (Novartis/Morphosys) ; セムジシラン、セムジシラン/ALN-CC5 (Alnylam) ; ARC1005 (Novo Nordisk) ; カバーシン (Akari Therapeutics) ; ムボディン (Adienne Pharma) ; RA101348 (Ra Pharma) ; SOBI002 (Swedish Orphan Biovitrum) ; SOMAmer (SomaLogic) ; Erdigna (Adienne Pharma) ; ARC1905 (Ophthotech) ; 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) ; プロゼリマブ (Regeneron) ; BCD-148 (Biocad) ; ABP-959 (Amgen) ; SB-12 (Samsung Bioepis Co., Ltd.) ; ジルコプラン (Ra Pharma) ; 及びクロバリマブ (SKY59 ; Roche/Chugai) と組み合わせて投与することによって行う方法を提供する。

10

【0594】

いくつかの実施形態において、本開示は、加齢黄斑変性 (AMD) を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、抗プロパリジン剤、例えば、限定するものではないが、NM9401 (Novelmed) を含む上記の抗プロパリジン剤と組み合わせて投与することによって行う方法を提供する。

20

【0595】

いくつかの実施形態において、本開示は、加齢黄斑変性 (AMD) を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、補体C3阻害剤、例えば、上記の補体C3阻害剤、例えば、限定するものではないが、コンプスタチンまたはコンプスタチン類似体、例えば、コンプスタチン/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals) ; ARC1905 (Archemix) ; 4 (1MEW) APL-1, APL-2 (Apellis) ; CP40/AMY-101, PEG-Cp40 (Amyndas) 補体C3またはCAP C3転換酵素標的化分子 : TT30 (CR2/CFH) (Alexion) ; TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals) ; ナファモスタット (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals) ; ビカチオマブ、NM9308 (Novelmed) ; CVF、HC-1496 (InCode) ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals) ; rFH (Optherion) ; H17 C3 (C3b/iC3b) (EluSys Therapeutics) ; Mini-CFH (Amyndas) ミロコセプト (APT070) ; sCR1 (CDX-1135) (Celldex) ; 及びCRIg/CFHと組み合わせて投与することによって行う方法を提供する。

30

40

【0596】

いくつかの実施形態において、本開示は、加齢黄斑変性 (AMD) を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、抗FB siRNA (Alnylam) ; FCFD4514S (Genentech/Roche) CFB及びCFD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因子剤と組み合わせて投与することによって行う方法を提供する。

【0597】

いくつかの実施形態において、本開示は、加齢黄斑変性 (AMD) を治療または予防す

50

る方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を、抗MASP2、抗C1sまたは抗CR3分子、例えば、限定するものではないが、シンライズ（ViroPharma／Baxter）；TNT003（True North）；OMS721（Omeros）；OMS906（Omeros）；及びImprime PGG（Biothera）と組み合わせて投与することによって行う方法を提供する。

【0598】

いくつかの実施形態において、本開示は、加齢黄斑変性（AMD）を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を、本明細書に記載される多標的キナーゼ 阻害剤、例えば、限定するものではないが、ソラフェニブトシル酸塩（NEXAVAR（登録商標））；イマチニブメシル酸塩（GLEEVEC（登録商標））；スニチニブリンゴ酸塩（SUTENT（登録商標））；ポナチニブ（ICLUSIG（登録商標））；アキシチニブ（INLYTA（登録商標））；；ニンテダニブ（OFEV（登録商標））；パゾパニブHCL（VOTRIENT（登録商標））；ドビチニブ（TKI-258、Oncology Ventures）；ギルテリチニブ（XOSPATA（登録商標））；リニファニブ（ABT-869）；クレノラニブ（CP-868596）；マシチニブ（AB1010）；ティボザニブ（FOTIVDA（登録商標））；モテサニブニリン酸塩（AMG-706）；アムバチニブ（MP-470）；TSU-68（SU6668、Orantini b）；CP-673451；Ki8751；テラチニブ（BAY 57-9352）；PP121；KRN 633；MK-2461；チルホスチン（AG 1296）；センノシドB；AZD2932；及びトラピジルと組み合わせて投与することによって行う方法を提供する。

【0599】

いくつかの実施形態において、本開示は、寒冷凝集素症（CAD）を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を、補体C5阻害剤、例えば、本明細書及び併用療法に可能な治療剤の非限定的な例と題する上記の表に記載される補体C5阻害剤、例えば、限定するものではないが、エクリズマブ（Alexion Pharmaceuticals）；ラブリズマブ（Alexion Pharmaceuticals）；LFG316（Novartis／Morphosys）；セムジシラン、セムジシラン／ALN-CC5（Alnylam）；ARC1005（Novo Nordisk）；カバーシン（Akari Therapeutics）；ムボディン（Adienne Pharma）；RA101348（Ra Pharma）；SOBI002（Swedish Orphan Biovitrum）；SOMAmer（SomaLogic）；Erdigna（Adienne Pharma）；ARC1905（Ophthotech）；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）；プロゼリマブ（Regeneron）；BCD-148（Biocad）；ABP-959（Amgen）；SB-12（Samsung Bioepis Co., Ltd.）；ジルコプラン（Ra Pharma）；及びクロバリマブ（SKY59；Roche／Chugai）と組み合わせて投与することによって行う方法を提供する。

【0600】

いくつかの実施形態において、本開示は、寒冷凝集素症（CAD）を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を、抗プロパージン剤、例えば、限定するものではないが、NM9401（Novelmed）を含む上記の抗プロパージン剤と組み合わせて投与する

10

20

30

40

50

ことによって行う方法を提供する。

【0601】

いくつかの実施形態において、本開示は、寒冷凝集素症（CAD）を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、補体C3阻害剤、例えば、上記の補体C3阻害剤、例えば、限定するものではないが、コンプスタチンまたはコンプスタチン類似体、例えば、コンプスタチン／POT-4（Potentia Pharmaceuticals）；ARC1905（Archemix）；4（1MEW）APL-1，APL-2（Apellis）；CP40／AMY-101，PEG-Cp40（Amyndas）補体C3またはCAP C3転換酵素標的化分子：TT30（CR2／CFH）（Alexion）；TT32（CR2／CR1）（Alexion Pharmaceuticals）；ナファモスタット（FUT-175，Futhan）（Torri Pharmaceuticals）；ピカチオマブ、NM9308（Novelmed）；CVF、HC-1496（InCode）ALXN1102／ALXN1103（TT30）（Alexion Pharmaceuticals）；rFH（Optherion）；H17 C3（C3b／iC3b）（Elusys Therapeutics）；Mini-CFH（Amyndas）ミロコセプト（APT070）；sCR1（CDX-1135）（Celldex）；及びCRIg／CFHと組み合わせて投与することによって行う方法を提供する。

10

【0602】

いくつかの実施形態において、本開示は、寒冷凝集素症（CAD）を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、IONIS-FB-LRx（Ionis Pharmaceuticals）；抗FB siRNA（Alnylam）；FCFD4514S（Genentech／Roche）CFB及びCFD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因子剤と組み合わせて投与することによって行う方法を提供する。

20

【0603】

いくつかの実施形態において、本開示は、寒冷凝集素症（CAD）を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、抗MASP2、抗C1s、または抗C1n分子、例えば、限定するものではないが、シンライズ（登録商標）（Takeda）；ベリナート（登録商標）（Bering CSL）、ルコネスト（登録商標）（Pharming）、ハエガルダ（登録商標）（Bering CSL）；TNT003（Bioverativ／Sanofi）；BIVV009（Bioverativ／Sanofi）；BIVV020（Bioverativ／Sanofi）；OMS721（Omeros）；OMS906（Omeros）；及びImprime PGG（Biothera）と組み合わせて投与することによって行う方法を提供する。

30

【0604】

いくつかの実施形態において、本開示は、寒冷凝集素症（CAD）を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化化合物またはその塩もしくは組成物を、本明細書に記載される多標的キナーゼ阻害剤、例えば、限定するものではないが、ソラフェニブトシル酸塩（NEXAVAR（登録商標））；イマチニブメシル酸塩（GLEEVEC（登録商標））；スニチニブリンゴ酸塩（SUTENT（登録商標））；ポナチニブ（ICLUSIG（登録商標））；アキシチニブ（INLYTA（登録商標））；；ニンテダニブ（OFEV（登録商標））；パゾパニブHCl（VOTRIENT（登録商標））；ドビチニブ（TKI-258，Oncology Ventures）；ギルテリチニブ（XOSPATA（登録商標））；リニファニブ（ABT-869）；クレノラニブ（CP-868596）；マシチニブ（AB1010）；

40

50

ティボザニブ (FOTIVDA (登録商標)) ; モテサニブニリン酸塩 (AMG-706) ; アムバチニブ (MP-470) ; TSU-68 (SU6668、Orantinib) ; CP-673451 ; Ki8751 ; テラチニブ (BAY 57-9352) ; PP121 ; KRN 633 ; MK-2461 ; チルホスチン (AG 1296) ; センノシド B ; AZD2932 ; 及びトラピジルと組み合わせて投与することによって行う方法を提供する。

【0605】

いくつかの実施形態において、本開示は、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であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を、追加の補体系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ともに投与することによって行う方法を提供する。別の実施形態において、本開示は、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であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を、エクリズマブまたはラブリズマブと組み合わせてまたは交互に投与することによって行う方法を提供する。

【0606】

別の実施形態において、本開示は、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であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を、CP40と組み合わせてまたは交互に投与することによって行う方法を提供する。

【0607】

いくつかの実施形態において、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) 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において、追加の薬剤は、補体成分阻害剤、例えば、限定するものではないが、コンプスタチン/POT-4 (Potentia Pharmaceuticals) ; ARC1905 (Archemix) ; 4 (1MEW) APL-1、APL-2 (Apellis) ; CP40/AMY-101、PEG-Cp40 (Amyndas) ; PDGF阻害剤、例えば、限定するものではないが、ソラフェニブトシル酸塩 ; イマチニブメシル酸塩 (STI571) ; スニチニブリンゴ酸塩 ; ボナチニブ (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) ; ティボザニブ (AV-951) ; モテサニブニリン酸塩 (AMG-706) ; アムバチニブ (MP-470) ; TSU-68 (SU6668、Orantinib) ; CP-673451 ; Ki8751 ; テラチニブ ; PP121 ; パゾパニブ ; KRN 633 ; ドビチニブ (TKI-258) ニ乳酸 ; MK-2461 ; チルホスチン (AG 1296) ; 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因子剤、例えば、抗FB siRNA (Alnylam) ; FCFD4514S (Genentech/Roche) CFB及びCFDのSOMAmers (SomaLogic) ; TA106 (Alexion Pharmaceuticals) ; 5C6及びAMY-301 (Amyndas) ; 補体C3またはCAP C3転換酵素標的化分子、例えば、限定するものではないが、TT30 (CR2/CFH) (Alexion) ; TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals) ; ナファモスタット (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals) ; ピカチオマブ、NM9308 (Novelmed) ; CVF、HC-1496 (InCode) ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals) ; rFH (Optherion) ; H17 C3 (C3b/iC3b) (Elusys Therapeutics) ; Mini-CFH (Amyndas) ミロコセプト (APT070) ; sCR1 (CDX-113

10

20

30

40

50

5) (Celldex) ; CRIG / CFH、抗CR3、抗MASP2、抗C1、または抗C1n分子、例えば、限定するものではないが、シンライズ (Takeda) ; TNT 003 (True North) ; OMS721 (Omeros) ; OMS906 (Omeros) ; ならびに Imprime PGG (Biothera) である。

【0608】

いくつかの実施形態において、本開示は、リウマチ様関節炎を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を含む有効量の組成物を、追加の補体系の阻害剤または異なる作用機序を介して機能する活性薬剤と組み合わせてまたは交互に投与することによって行う方法を提供する。

【0609】

別の実施形態において、本開示は、リウマチ様関節炎を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を、メトトレキサートと組み合わせてまたは交互に投与することによって行う方法を提供する。

【0610】

特定の実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、以下から選択される少なくとも1つの更なる治療薬剤と組み合わせてまたは交互に投与される：アスピリン (ANACIN (登録商標)、ASCRIPITIN (登録商標)、BAYER ASPIRIN (登録商標)、ECOTRIN (登録商標)) 及びサルサレート (MONO-GESIC (登録商標)、SALGESIC (登録商標)) を含むサリチル酸；非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)；ジクロフェナク (CATAFLAM (登録商標)、VOLTAREN (登録商標))、イブプロフェン (ADVIL (登録商標)、MOTRIN (登録商標))、ケトプロフェン (ORUDIS (登録商標))、ナプロキセン (ALEVE (登録商標)、NAPROSYN (登録商標))、ピロキシカム (Feldene)、エトドラク (LODINE (登録商標))、インドメタシン、オキサプロジン (DAYPRO (登録商標))、ナブメトン (RELAFEN (登録商標))、及びメロキシカム (MOBIC (登録商標)) 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 (登録商標)) 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 (登録商標))、シクロスポリン (Sandimmune、NEORAL (登録商標))、金塩 (RIDAURA (登録商標)、SOLGANAL (登録商標)、AUROLATE (登録商標)、MYOCHRYSSINE (登録商標))、ヒドロキシクロロキン (PLAQUENIL (登録商標))、レフルノミド (ARAVA (登録商標))、メトトレキサート (RHEUMATREX (登録商標))、ペニシラミン (CUPRIMINE (登録商標))、及びスルファサラジン (AZULFIDINE (登録商標)) を含む疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)；アバタセプト (ORENCIA (登録商標))、エタネルセプト (ENBREL (登録商標))、インフリキシマブ (REMICADE (登録商標))、アダリムマブ (HUMIRA (登録商標))、及びアナキンラ (KINERET (登録商標)) を含む生物製剤；ベタメタゾン (CELESTONE (登録商標)) SOLUSPAN (登録商標))、コルチゾン (CORTONE (登録商標))、デキサメタゾン (DECADRON (登録商標))、メチルプレドニゾロン (SOLUMEDROL (登録商標)、DEPOMEDROL (登録商標))、プレドニゾロン (DELTA-CORTEF (登録商標))、プレドニゾン (DELTASONE (登録商標))、ORASONE (登録商標))、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 (登録商標)) を含む金塩；オーロチオグルコース (SOLGANAL (登録商標))；Aurolate；Myochryssine；またはこれらの任意の組み合わせ。

【0611】

いくつかの実施形態において、本開示は、多発性硬化症を治療または予防する方法であ

10

20

30

40

50

って、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を、追加の補体系の阻害剤または異なる作用機序を介して機能する活性薬剤と組み合わせてまたは交互に投与することによって行う方法を提供する。

【0612】

別の実施形態において、本開示は、多発性硬化症を治療または予防する方法であって、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を、コルチコステロイドと組み合わせてまたは交互に投与することによって行う方法を提供する。

【0613】

コルチコステロイドの例としては、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において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、例えば、AUBAGIO（登録商標）（テリフルノミド）、AVONEX（登録商標）（インターフェロンベータ-1a）、BETASERON（登録商標）（インターフェロンベータ-1b）、COPAXONE（登録商標）（グラチラマー酢酸塩）、EXTAVIA（登録商標）（インターフェロンベータ-1b）、GILENYA（登録商標）（フィンゴリモド）、LEMTADA（登録商標）（アレムツズマブ）、Novantrone（ミトキサントロン）、PLEGRIDY（登録商標）（ペグインターフェロンベータ-1a）、REBIF（登録商標）（インターフェロンベータ-1a）、TECFIDERA（登録商標）（フマル酸ジメチル）、TYSABRI（登録商標）（ナタリズマブ）、SOLU-MEDROL（登録商標）（メチルプレドニゾン）、高用量経口DELTASONE（登録商標）（プレドニゾン）、H.P. ACTHAR GEL（登録商標）（ACTH）、またはこ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組み合わせられる。

【0614】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、別の医薬品との組み合わせにおいて、当該医薬品の副作用を緩和または低減するのに有用である。例えば、いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、養子細胞移入療法と併用して使用し、そのような療法に伴う関連の炎症性反応、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性応答を低減し得る。いくつかの実施形態において、養子細胞移植療法は、キメラ抗原受容体T細胞（CAR T）の使用を含む。いくつかの実施形態において、養子細胞移植療法は、キメラ抗原受容体T細胞（CAR T）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において、血液腫瘍または固形腫瘍は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病（CLL）、脾臓癌、神経膠芽細胞腫、またはCD19を発現するがんである。

【0615】

追加の代替的な実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、PNH、aHUS、STEC-HUS、ANCA-血管炎、AMD、CAD、C3腎系球体症、例えば、DDDもしくはC3GN、慢性溶血、視神経脊髄炎、または移植拒絶反応の治療のために、エクリズマブまたはラブリズマブとの組み合わせで提供され得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、PNH、aHUS、STEC-HUS、ANCA-血管炎、AMD、CAD、C3腎系球体症、例えば、DDDもしくはC3GN、慢性溶血、視神経脊髄炎、抗アクアポリン-4（AQP4）抗体陽性の成人における視神経脊髄炎スペクトラム障害、重症筋無力症、全身性重症筋無力症、または移植拒絶反応の治療のために、コンプスタチンまたはコンプスタチン誘導体との組み合わせで提供され得る。いくつかの実施形態において、追加の薬剤は、補体成分阻害剤、例えば、限定するものではないが、コンプスタチン/POT-4（Potentia Pharmaceuticals）；ARCI

10

20

30

40

50

905 (Archemix) ; 4 (1MEW) APL-1, APL-2 (Apellis) ; CP40/AMY-101、PEG-Cp40 (Amyndas) ; PDGF阻害剤、例えば、限定するものではないが、ソラフェニブトシル酸塩；イマチニブメシル酸塩 (STI571) ; スニチニブリンゴ酸塩；ボナチニブ (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) ; ティボザニブ (AV-951) ; モテサニブニリン酸塩 (AMG-706) ; アムバチニブ (MP-470) ; TSU-68 (SU6668, Orantinib) ; CP-673451 ; Ki8751 ; テラチニブ ; PP121 ; パゾパニブ ; KR N 633 ; ドビチニブ (TKI-258) ニ乳酸 ; MK-2461 ; チルホスチン (AG 1296) ; 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因子剤、例えば、抗FB siRNA (Alnylam) ; FCFD4514S (Genentech/Roche) CFB及びCFDのSOMAmers (SomaLogic) ; TA106 (Alexion Pharmaceuticals) ; 5C6及びAMY-301 (Amyndas) ; 補体C3またはCAP C3転換酵素標的化分子、例えば、限定するものではないが、TT30 (CR2/CFH) (Alexion) ; TT32 (CR2/CR1) (Alexion Pharmaceuticals) ; ナファモスタット (FUT-175, Futhan) (Torri Pharmaceuticals) ; ビカチオマブ、NM9308 (Novelmed) ; CVF、HC-1496 (InCode) ALXN1102/ALXN1103 (TT30) (Alexion Pharmaceuticals) ; rFH (Optherion) ; H17 C3 (C3b/iC3b) (Elusys Therapeutics) ; Mini-CFH (Amyndas) ミロコセプト (APT070) ; sCR1 (CDX-1135) (Celldex) ; CRIG/CFH、抗CR3、抗MASP2、抗C1、または抗C1n分子、例えば、限定するものではないが、シンライズ (Takeda) ; TNT003 (True North) ; OMS721 (Omeros) ; OMS906 (Omeros) ; ならびにImprime PGG (Biothera) である。

【0616】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、補体媒介性障害の治療のために、リツキサンとの組み合わせで提供され得る。いくつかの実施形態において、補体媒介性障害は、例えば、リウマチ様関節炎、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において、障害は、ループスである。

【0617】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物を、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において、この障害は、自己免疫疾患である。いくつかの実施形態において、補体媒介性障害は、例えば、リウマチ様関節炎、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において、障害は、ループスである。

【0618】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、ループスの治療のために、従来のDLE治療薬と組み合わせて、それを必要とする対象に投与される。

【0619】

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

10

20

30

40

50

テロイドを注射してもよい。他の潜在的なDLE治療には、ピメクロリムスクリームまたはタクロリムス軟膏などのカルシニューリン阻害剤が挙げられる。特に耐性のある症例は、ヒドロキシクロロキン（PLAQUENIL）などの全身性抗マラリア薬で治療され得る。

【0620】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、ループスの治療のためにメトトレキサートと組み合わせて提供され得る。

【0621】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、ループスを治療するためにアザチオプリンと組み合わせて提供され得る。

10

【0622】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、ループスを治療するために非ステロイド性抗炎症薬と組み合わせて提供され得る。

【0623】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、ループスを治療するためにコルチコステロイドと組み合わせて提供され得る。

【0624】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、ループスを治療するためにベリムラブ（Benlysta）と組み合わせて提供され得る。

20

【0625】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、ループスを治療するためにヒドロキシクロロキン（Plaquenil）と組み合わせて提供され得る。

【0626】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、ループスを治療するためにシファリムラブと組み合わせて提供され得る。

【0627】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、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され得る。いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、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され得る。いくつかの実施形態において、補体媒介性障害は、例えば、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）またはaHUSである。

30

【0628】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、医薬品または生物学的製剤（例えば、CAR T細胞療法またはモノクローナル抗体療法などの養子T細胞療法（ACT））の投与に対するサイトカイン応答または炎症性反応を治療または予防するために、抗炎症剤、免疫抑制剤または抗サイトカイン剤と組み合わせて提供され得る。

40

【0629】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、コルチコステロイド、例えばプレドニゾン、デキサメタゾン、ソルメドロール、及びメチルプレドニゾン、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され得る。

【0630】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、アダリムラブ、インフリキシマブ、エタネルセプト、プロトピック、エファリズマブ、アレファセプト、アナキンラ、シルツキシマブ、セキユキブマブ、ウステキヌマ

50

ブ、ゴリムマブ、及びトシリズマブ、またはそれらの組み合わせを含むがこれらに限定されない抗サイトカイン阻害剤と組み合わせて提供され得る。

【0631】

追加の抗炎症剤には、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）（CSAID）；CDP-571/BAY-10-3356（ヒト化抗TNF α 抗体；Celltech/Bayer）；cA2/インフリキシマブ（キメラ抗TNF α 抗体；Centocor）；75 kD TNFR-IgG/エタネルセプト（75 kD TNF受容体-IgG融合タンパク質；Immunex）；55 kD TNF-IgG（55 kD TNF受容体-IgG融合タンパク質；Hoffmann-La Roche）；IDEC-CE9.1/SB 210396（非枯渴性霊長類化抗CD4抗体；IDEC/SmithKline）；DAB 486-IL-2及び／またはDAB 389-IL-2（IL-2融合タンパク質；Seragen）；抗Tac（ヒト化抗IL-2R α ；Protein Design Labs/Roche）；IL-4（抗炎症性サイトカイン；DNAX/Schering）；IL-10（SCH 52000；組み換え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）；トラネキサム酸（プラスミノゲン活性化阻害剤）；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-1 β 転換酵素阻害剤）；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阻害剤）；TNF-転換酵素阻害剤；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；経口投与ペプチド及びコラーゲン；ロベンザリットニナトリウム；サイトカイン調節剤（CRAB）HP228及びHP466（Houghten Pharmaceuticals, Inc.）；ICAM-1アンチセンスホスホロチオエートオリゴデオキシヌクレオチド（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；ポリ硫酸グリコサミノグリカン；ミノサイクリン；抗IL2R抗体；海産及び植物性脂質（魚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；ジレウトン；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（テラフェクチン）；クラドリビン（2-クロロデオキシアデノシン）が含まれるが、これらに限定されない。

【0632】

特定の実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、医薬品または生物学的製剤の投与に対するサイトカイン応答または炎症性反応を治療または予防するために、コルチコステロイドと組み合わせて提供され得る。

【0633】

別の実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、医薬品または生物学的製剤の投与に対するサイトカイン応答または炎症性反応を治療または予防するために、エタネルセプトと組み合わせて提供され得る。

【0634】

別の実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、医薬品または生物学的製剤の投与に対するサイトカイン応答または炎症性反応を治療または予防するために、トシリズマブと組み合わせて提供され得る。

【0635】

別の実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、医薬品または生物学的製剤の投与に対するサイトカイン応答または炎症性反応を治療または予防するために、エタネルセプト及びトシリズマブと組み合わせて提供され得る。

【0636】

別の実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、医薬品または生物学的製剤の投与に対するサイトカイン応答または炎症性反応を治療または予防するために、インフリキシマブと組み合わせて提供され得る。

10

【0637】

別の実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、医薬品または生物学的製剤の投与に対するサイトカイン応答または炎症性反応を治療または予防するために、ゴリムマブと組み合わせて提供され得る。

【0638】

具体的な一実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、NMOの治療のために、メチルプレドニゾロン、アザチオプリン、ミコフェノール酸エステル、リツキシマブ、メトトレキサート、経口コルチコステロイド、ミトキサントロン、トシリズマブ、もしくはエクリズマブもしくはラブリズマブなどのC5阻害剤、またはこれらの組み合わせと組み合わせて提供され得る。

20

【0639】

具体的な一実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、パーキンソン病の治療のために、カルビドパーレボドパ、ドーパミンアゴニスト、例えば、限定するものではないが、プラミペキソール (Mirapex)、ロピニロール (Requip) 及びロチゴチン (Neupro、パッチとして投与)、アポモルヒネ (Apokyn)、MAO B阻害剤、例えば、セレギリン (Eldepryl、Zelapar)、ラサギリン (Azilect) 及びサフィナミド (Xadago)、カテコールO-メチルトランスフェラーゼ (COMT) 阻害剤、例えば、エンタカポン (Comtan) 及びトルカポン (Tasmar)、抗コリン作用薬、例えば、ベンズトロピン (Cogentin) もしくはトリヘキシフェニジル、もしくはアマンタジン、またはこれらの組み合わせと組み合わせて提供され得る。

30

【0640】

具体的な一実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、アルツハイマー病の治療のために、コリンエステラーゼ阻害剤、ナメнда、リスペリドン (Risperdal)、オランザピン (Zyprexa)、及びクエチアピン (Seroquel)、ビタミンE、セルトラリン (Zoloft)、ブプロピオン (Wellbutrin)、シタロプラム (Celexa)、パロキセチン (Paxil)、もしくはベンラファキシン (Effexor)、またはこれらの組み合わせと組み合わせて提供され得る。

40

【0641】

具体的な一実施形態において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、ALSの治療のために、リルゾール (Rilutek)、エダラボン (Radicalava)、またはこれらの組み合わせと組み合わせて提供され得る。

【0642】

一態様において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、がんの治療のための免疫調節剤、限定するものではないが、チェックポイント阻害剤、例えば、非限定的な例として、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、PD-L2阻害剤、CTLA-4阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、T細胞活性化VドメインIg抑

50

制因子（VISTA）阻害剤、小分子、ペプチド、ヌクレオチド、または他の阻害剤と組み合わせて提供され得る。特定の態様において、免疫調節剤は、モノクローナル抗体などの抗体である。

【0643】

本明細書に記載される方法に使用される免疫チェックポイント阻害剤には、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、PD-L2阻害剤、CTLA-4阻害剤、LAG-3阻害剤、TIM-3阻害剤、及びT細胞活性化VドメインIg抑制因子（VISTA）阻害剤、またはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0644】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1受容体に結合することによってPD-1とPD-L1の相互作用を遮断し、その結果、免疫抑制を阻害する、PD-1阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ（Opdivo（登録商標））、ペンブロリズマブ（Keytruda（登録商標））、ピジリズマブ、AMP-224（AstraZeneca及びMedImmune）、PF-06801591（Pfizer）、MEDI0680（AstraZeneca）、PDR001（Novartis）、REGN2810（Regeneron）、MGA012（MacroGenics）、BGB-A317（BeiGene）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.）から選択されるPD-1免疫チェックポイント阻害剤である。

【0645】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、ホジキンリンパ腫、黒色腫、非小細胞肺癌、肝細胞癌、または卵巣癌の治療のために有効量で投与される、PD-1免疫チェックポイント阻害剤ニボルマブ（Opdivo（登録商標））である。ニボルマブは、FDAから、転移性黒色腫、非小細胞肺癌、及び腎細胞癌の使用について承認を受けている。

【0646】

この実施形態の別の態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、黒色腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、頭頸部癌、または尿路上皮癌の治療のために有効量で投与される、PD-1免疫チェックポイント阻害剤ペンブロリズマブ（Keytruda（登録商標））である。

【0647】

この実施形態の追加の態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、難治性びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）または転移性黒色腫の治療のために有効量で投与される、PD-1免疫チェックポイント阻害剤ピジリズマブ（Medivation）である。

【0648】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1受容体に結合することによってPD-1とPD-L1の相互作用を遮断し、その結果、免疫抑制を阻害する、PD-L1阻害剤である。PD-L1阻害剤には、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、KN035CA-170（Curis Inc.）、及びLY3300054（Eli Lilly）が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、PD-L1阻害剤は、アテゾリズマブである。いくつかの実施形態において、PD-L1阻害剤は、PD-L1とCD80との間の相互作用を遮断して免疫抑制を阻害する。

【0649】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、転移性膀胱癌、転移性黒色腫、転移性非小細胞肺癌、または転移性腎細胞癌の治療のために有効量で投与される、PD-L1免疫チェックポイント阻害剤アテゾリズマブ（Tecentriq（登録商標））である。

10

20

30

40

50

【0650】

この実施形態の別の態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、非小細胞肺癌または膀胱癌の治療のために有効量で投与される、デュルバルマブ（AstraZeneca及びMedImmune）である。

【0651】

本実施形態の更に別の態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1陽性固形腫瘍の治療のために有効量で投与される、KN035（Alphamab）である。PD-L1免疫チェックポイント阻害剤の更なる例は、BMS-936559（Bristol-Myers Squibb）であるが、この阻害剤の臨床試験は、2015時点で中断されている。

【0652】

一態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4に結合し、免疫抑制を阻害する、CTLA-4免疫チェックポイント阻害剤である。CTLA-4阻害剤には、イピリムマブ、トレメリムマブ（AstraZeneca及びMedImmune）、AGEN1884及びAGEN2041（Agenus）が含まれるが、これらに限定されない。

【0653】

いくつかの実施形態において、CTLA-4免疫チェックポイント阻害剤は、転移性黒色腫、アジュバント黒色腫、または非小細胞肺癌の治療のために有効量で投与される、イピリムマブ（Yervoy（登録商標））である。

【0654】

別の実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG-3免疫チェックポイント阻害剤である。LAG-3免疫チェックポイント阻害剤の例としては、BMS-986016（Bristol-Myers Squibb）、GSK2831781（GlaxoSmithKline）、IMP321（Prima BioMed）、LAG525（Novartis）、及びPD-1とLAG-3のデュアル阻害剤MGD013（MacroGenics）が挙げられるが、これらに限定されない。この実施形態の更に別の態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM-3免疫チェックポイント阻害剤である。具体的なTIM-3阻害剤には、TSR-022（Tesarro）が含まれるが、これらに限定されない。

【0655】

がんの治療のために本明細書に記載される活性化合物と組み合わせて使用される他の免疫チェックポイント阻害剤には、MGA217などのB7-H3／CD276免疫チェックポイント阻害剤、インドキシモド及びINCB024360などのインドールアミン2，3-ジオキシゲナーゼ（IDO）免疫チェックポイント阻害剤、リリルマブ（BMS-986015）などのキラー細胞免疫グロブリン様受容体（KIR）免疫チェックポイント阻害剤、癌胎児性抗原細胞接着分子（CEACAM）阻害剤（例えば、CEACAM-1、-3及び／または-5）が含まれるが、これらに限定されない。例示的な抗CEACAM-1抗体は、WO2010／125571、WO2013／082366及びWO2014／022332に記載されており、例えば、モノクローナル抗体34B1、26H7、及び5F4；またはその組み換え形態、例えば、US2004／0047858、米国特許第7,132,255号及びWO99／052552に記載されるものである。他の実施形態において、抗CEACAM抗体は、例えば、Zheng et al. PLoS One. 2010 September 2; 5(9). pii: e12529 (DOI: 10.1371/journal.pone.0021146)に記載されるように、CEACAM-5に結合するか、例えば、WO2013／054331及びUS2014／0271618に記載されるように、CEACAM-1及びCEACAM-5と交差反応する。更に他のチェックポイント阻害剤は、例えば、Zhang et al., Monoclonal antibodies to B and T lymphocyte attenuator (BTLA) have no effect on in vitro B

10

20

30

40

50

cell proliferation and act to inhibit in vitro T cell proliferation when presented in a cis, but not trans, format relative to the activating stimulus, Clin Exp Immunol. 2011 Jan; 163 (1) : 77-87 に記載されるように、Bリンパ球及びTリンパ球アテニューエーター分子 (BTLA) を指向する分子であり得る。

【0656】

本明細書で企図されるように、本明細書に記載される活性化合物、またはその薬学的に許容される塩は、経口剤形で投与され、がん治療のための任意の標準的な化学療法剤の治療様式と組み合わせることができる。いくつかの実施形態において、化学療法剤は、細胞成長を阻害する。いくつかの実施形態において、投与される化学療法剤は、DNA傷害性化学療法剤である。いくつかの実施形態において、化学療法剤は、タンパク質合成阻害剤、DNA傷害性化学療法剤、アルキル化剤、トポイソメラーゼ阻害剤、RNA合成阻害剤、DNA複合体結合剤、チオール酸アルキル化剤、グアニンアルキル化剤、チューブリン結合剤、DNAポリメラーゼ阻害剤、抗がん酵素、RAC1阻害剤、チミジル酸シンターゼ阻害剤、オキシアゾホスホリン化合物、シレンギチド、カンプトテシンまたはホモカンプトテシンなどのインテグリン阻害剤、抗葉酸または葉酸代謝拮抗物質である。

【0657】

いくつかの実施形態において、更なる治療薬剤は、トラスツズマブである。いくつかの実施形態において、更なる治療薬剤は、ラパチニブである。

【0658】

いくつかの実施形態において、更なる治療薬剤は、オシメルチニブである。いくつかの実施形態において、更なる治療薬剤は、アレクチニブである。

【0659】

いくつかの実施形態において、更なる治療薬剤は、MEK阻害剤である。

【0660】

いくつかの実施形態において、更なる治療薬剤は、アンドロゲン受容体リガンドである。

【0661】

いくつかの実施形態において、更なる治療薬剤は、BTK阻害剤である。

【0662】

いくつかの実施形態において、更なる治療薬剤は、MEK阻害剤及びRAF阻害剤である。

【0663】

いくつかの実施形態において、更なる治療薬剤は、RAF阻害剤である。いくつかの実施形態において、更なる治療薬剤は、レゴラフェニブである。

【0664】

いくつかの実施形態において、MEK阻害剤は、ビニメチニブ、セルメチニブ、C1-040、PD-325901、PD035901、またはTAK-733である。

【0665】

別の実施形態において、MEK阻害剤は、トラマテニブ、U0126-EtOH、PD98059、ピマセルチブ、BIX02188、AZD8330、PD318088、SL-327、レファメチニブ、ミリセチン、BI-847325、コビメチニブ、APS-2-79 HCl、またはGDC-0623である。

【0666】

いくつかの実施形態において、RAF阻害剤は、PLX-4720、ダブラフェニブ、GDC-0879、リフラフェニブ、CCT196969、RAF265、AZ 628、NVP-BHG712、SB590885、ZM 336372、ソラフェニブ、GW5074、TAK-632、CEP-32496、エンコラフェニブ、PLX7904、LY3009120、RO5126766、またはMLN2480である。

【0667】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤は、CC-292、CNX-774、RN486、LFM-A13、ONO-4059、イブルチニブ、アカラブルチニブ、またはCGI746である。

【0668】

いくつかの実施形態において、アンドロゲン受容体リガンドは、MK-2866、アバルタミド、アンダリン、ボルデノン、テストステロンエナント酸エステル、ジヒドロテストステロン、ガレルトン、デヒドロエピアンドロステロン、酢酸シプロテロン、酢酸メゲストロール、エピアンドロステロン、AZD3514、スピロノラクトン、クロロマジノン酢酸エステル、ODM-201、EPI-001である。

【0669】

いくつかの実施形態において、EGFR阻害剤は、ラパチニブ、アファチニブ、ネラチニブ、カテルチニブ、AG-490、CP-724714、ダコミチニブ、WZ4002、サピチニブ、CUDC-101、AG-1478、PD153035 HCl、ペリチニブ、AC480、AEE788、AP26113、OSI-420、WZ3146、WZ8040、AST-1306、ロシレチニブ、ゲニステン、バルリチニブ、イコチニブ、TAK-285、WHI-P154、ダフネチン、PD168393、チルホスチン9、CNX-2006、AG-18、セツキシマブ、ナザルチニブ、NSC228155、AZ5104、ポジオチニブ、AZD3759、リフィラフェニブ、オルムチニブ、エルロチニブ、ナコチニブ、EAI045、またはCL-387785である。

【0670】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載される化合物活性化合物は、がんの治療のためのDNA傷害性化学療法剤と組み合わせられる。本明細書で使用される場合、「DNA傷害性」化学療法または化学療法剤という用語は、望ましくない細胞、例えば、がん細胞の成長または増殖を低減または排除する細胞増殖抑制性剤または細胞傷害性剤（すなわち、化合物）による治療を指し、ここで、当該薬剤の細胞傷害性作用は、核酸のインターカレーションもしくは結合、DNAもしくはRNAのアルキル化、RNAもしくはDNAの合成阻害、別の核酸関連活性（例えば、タンパク質合成）の阻害、または任意の他の細胞傷害性作用のうちの1つ以上の結果であり得る。そのような化合物には、細胞を殺傷することができるDNA傷害性化合物が含まれるが、これらに限定されない。「DNA傷害性」化学療法剤には、アルキル化剤、DNAインターカレーター、タンパク質合成阻害剤、DNAまたはRNA合成阻害剤、DNAベースの類似体、トポイソメラーゼ阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、及びテロマーDNA結合化合物が含まれるが、これらに限定されない。

【0671】

例えば、アルキル化剤には、ブスルファン、インプロスルファン、及びピボスルファンなどのアルキルスルホン酸塩；ベンゾジゼパ、カルボコン、メツレデパ、及びウレデパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、及びトリメチロールメラミンなどのエチレンイミン及びメチルメラニン；クロラムブシル、クロルナファジン、シクロホスファミド、エストラムスチン、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、及びウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；ならびにカルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチンなどのニトロソウレアが含まれる。

【0672】

他のDNA傷害性化学療法剤には、ダウノルビシン、ドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシン、マイトマイシン、及びストレプトゾシンが含まれる。化学療法剤の代謝拮抗物質には、ゲムシタビン、メルカプトプリン、チオグアニン、クラドリビン、フルダラビンリン酸エステル、フルオロウラシル（5-FU）、フロクスウリジン、シタラビン、ペントスタチン、メトトレキサート、アザチオプリン、アシクロビル、アデニンβ-1-D-アラビノシド、アメソプテリン、アミノプテリン、2-アミノプリン、アフィジコリ

10

20

30

40

50

ン、8-アザグアニン、アザセリン、6-アザウラシル、2'-アジド-2'-デオキシヌクレオシド、5-ブロモデオキシシチジン、シトシンβ-1-D-アラビノシド、ジアゾオキシノルロイシン、ジデオキシヌクレオシド、5-フルオロデオキシシチジン、5-フルオロデオキシウリジン、及びヒドロキシウレアが含まれる。

【0673】

本明細書に記載される活性化合物と組み合わせられ得る化学療法剤のタンパク質合成阻害剤には、アブリン、アウリントリカルボン酸、クロラムフェニコール、コリシンE3、シクロヘキシミド、ジフテリア毒素、エディンA、エメチン、エリスロマイシン、エチオニン、フルオリド、5-フルオロトリプトファン、フシジン酸、グアニリルメチレンニリン酸及びグアニリルイミドニリン酸、カナマイシン、カスガマイシン、キロマイシン、ならびにO-メチルトレオニンが含まれる。更なるタンパク質合成阻害剤には、モデシン、ネオマイシン、ノルバリン、パクタマイシン、パロモマイシン、ピューロマイシン、リシン、志賀毒素、ショードマイシン、スパルソマイシン、スペクチノマイシン、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、チオストレプトン、及びトリメトプリムが含まれる。

【0674】

本明細書に記載される活性化合物と組み合わせられ得るDNA合成の阻害剤には、硫酸ジメチル、窒素及び硫黄マスタードなどのアルキル化剤；アクリジン色素、アクチノマイシン、アントラセン、ベンゾピレン、臭化エチジウム、ニヨウ化プロピジウムインターツィニングなどのインターカレート剤；ならびにジスタマイシン及びネトロプシンなどの他の薬剤が含まれる。DNA傷害性化合物としては、イリノテカン、テニポシド、クーママイシン、ナリジクス酸、ノボビオシン、及びオキソリニン酸などのトポイソメラーゼ阻害剤；コルセミド、ミトキサントロン、コルヒチン、ビンブラスチン、及びビンクリスチンを含む細胞分割阻害剤；ならびにアクチノマイシンD、α-アマニチン及び他の真菌アマトキシニン、コルジセピン（3'-デオキシアデノシン）、ジクロロリボフラノシルベンゾイミダゾール、リファンピシン、ストレプトバリシン、及びストレプトトリジギンを含むRNA合成阻害剤も使用することができる。

【0675】

いくつかの実施形態において、がんの治療のために本明細書に記載される活性化合物と組み合わせられ得る化学療法剤は、カンプトテシン、もしくはエトポシドなどのDNA複合体結合剤；ニトロソウレア、BCNU、CCNU、ACNU、もしくはフォテススチンなどのチオール酸アルキル化剤；テモゾロミドなどのグアニンアルキル化剤、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ビンフルニン、クリプトフィシン52、ハリコンドリンBなどのハリコンドリン、ドラスタチン10及びドラスタチン15などのドラスタチン、ヘミアステリンA及びヘミアステリンBなどのヘミアステリン、コルヒチン、コンプレスタチン、2-メトキシエストラジオール、E7010、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、ディスコデルモライドなどのチューブリン結合剤；シタラビンなどのDNAポリメラーゼ阻害剤；アスパラギナーゼなどの抗がん酵素；6-チオグアニンなどのRac1阻害剤；カペシタビンもしくは5-FUなどのチミジル酸シンターゼ阻害剤；シトキサンなどのオキシアゾホスホリン化合物；シレンジタイドなどのインテグリン阻害剤；プララトレキサートなどの葉酸拮抗物質；ペメトレキセドなどの葉酸代謝拮抗物質；またはジフロモテカンなどのカンプトテシンもしくはホモカンプトテシンである。

【0676】

いくつかの実施形態において、トポイソメラーゼ阻害剤は、I型阻害剤である。別の実施形態において、トポイソメラーゼ阻害剤は、II型阻害剤である。

【0677】

がんの治療のために本明細書に記載される活性化合物と組み合わせられ得る他のDNA傷害性化学療法剤には、シスプラチン、過酸化水素、カルボプラチン、プロカルバジン、イホスファミド、ブレオマイシン、プリカマイシン、タキソール、トランス白金、チオテパ、オキサリプラチンなど、及び同様に作用するタイプの薬剤が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、DNA傷害性化学療法剤は、シスプラチン、

カルボプラチン、カンプトテシン、及びエトポシドからなる群から選択される。

【0678】

本明細書に記載される活性化合物と組み合わせられ得る他の好適な化学療法剤には、放射性分子、毒素（細胞毒素または細胞傷害性剤とも呼ばれ、細胞の生存に悪影響を与えるあらゆる剤を含む）、薬剤、及び化学療法化合物を含有するリボソームまたは他の小胞が含まれるが、これらに限定されない。一般的な抗がん医薬品には、ビンクリスチン（Oncovin（登録商標））、リボソームビンクリスチン（Marqibo（登録商標））、シタラビン（シトシンアラビノシド、ara-C、またはCytosar（登録商標））、L-アスパラギナーゼ（Elspar（登録商標））またはPEG-L-アスパラギナーゼ（ペグアスパラガーゼまたはOncaspar（登録商標））、エトポシド（VP-16）、テニポシド（Vumon（登録商標））、6-メルカプトプリン（6-MPまたはPurinethol（登録商標））、プレドニゾン、及びデキサメタゾン（Decadron）が含まれる。追加の好適な化学療法剤の例としては、5-フルオロウラシル、ダカルバジン、アルキル化剤、アントラマイシン（AMC）、有糸分裂阻害剤、cis-ジクロロジアミン白金（II）（DDP）シスプラチン、ジアミノジクロロ白金、アントラサイクリン、抗生物質、代謝拮抗物質、アスパラギナーゼ、BCG生（膀胱内）、ブレオマイシン硫酸塩、カリケアミシン、サイトカラシンB、ダクチノマイシン（旧アクチノマイシン）、ダウノルビシンHCl、ダウノルビシンクエン酸塩、デニロイキンジフチトクス、ジヒドロキシアントラシンジオン、ドセタキセル、ドキシソルビシンHCl、E.coli L-アスパラギナーゼ、Erwinia L-アスパラギナーゼ、エトポシドシトロバラム因子、リン酸エトポシド、ゲムシタピンHCl、イダルビシンHCl、インターフェロンα-2b、イリノテカンHCl、メイタンシノイド、メクロレタミンHCl、メルファランHCl、ミトラマイシン、マイトマイシンC、ミトタン、ポリフェプロサン20に含めたカルムスチンインプラント、プロカルバジンHCl、ストレプトゾトシン、テニポシド、チオテパ、トポテカンHCl、バルルビシン、ビンブラスチン硫酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、及びビノレルビン酒石酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0679】

本開示とともに使用される追加の細胞傷害性化学療法剤には、エピルビシン、アブラキサン、タキソテル、エポチロン、タフルポシド、ビスモデギブ、アザシチジン、ドキシフルリジン、ビンデシン、及びビノレルビンが含まれる。

【0680】

いくつかの実施形態において、がんの治療のために本明細書に記載される活性化合物と組み合わせられ得る化学療法剤は、DNA複合体結合剤である。いくつかの実施形態において、化学療法剤は、チューブリンは、チューブリン結合剤である。いくつかの実施形態において、化学療法剤は、アルキル化剤である。いくつかの実施形態において、化学療法剤は、チオール酸アルキル化剤である。

【0681】

がんの治療のために本明細書に記載される活性化合物と組み合わせられ得る更なる化学療法剤には、2-メトキシエストラジオールr2ME2、フィナスネート、エタラシズマブ（MED1-522）、HLL1、huN901-DM1、アチプリモド、サキナビルメシル酸塩、リトナビル、ネルフィナビルメシル酸塩、インジナビル硫酸塩、プリチデブシン、P276-00、ティピファルニブ、レナリドミド、サリドマイド、ポマリドミド、シムバスタチン、及びセレコキシブが含まれ得る。本開示に有用な化学療法剤には、トラスツズマブ（HERCEPTIN（登録商標））、ペルツズマブ（PERJETA（商標））、ラパチニブ（TYKERB（登録商標））、ゲフィチニブ（IRESSA（登録商標））、エルロチニブ（TARCEVA（登録商標））、セツキシマブ（ERBITUX（登録商標））、パニツムマブ（VECTIBIX（登録商標））、バンデタニブ（CAPRELSA（登録商標））、ベムラフェニブ（ZELBORAF（登録商標））、ボリノスタット（ZOLINZA（登録商標））、ロミデプシン（ISTODAX（登録商

標))、ベキサロテン (TARGRETIN (登録商標))、アリトレチノイン (Panretin (登録商標))、トレチノイン (VESANOID (登録商標))、カルフィルゾミブ (Kyprolis (商標))、プララトレキサート (FOLOTYN (登録商標))、ベバシズマブ (AVASTIN (登録商標))、Ziv-アフリベルセプト (ZALTRAP (登録商標))、ソラフェニブ (NEXAVAR (登録商標))、スニチニブ (SUTENT (登録商標))、パゾパニブ (VOTRIENT (登録商標))、レゴラフェニブ (STIVARGA (登録商標))、及びカボザンチニブ (Cometriq (商標))が含まれるが、これらに限定されない。

【0682】

がんの治療のために本明細書に記載される活性化合物と組み合わせられ得る更なる化学療法剤には、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、バイオリムス-7、バイオリムス-9、ラパログ、例えば、リダフォロリムス、キャンパス1H、S1P受容体調節剤、mTORC1とmTORC2のデュアル阻害剤、例えば、ビスツセルチブ (AZD2014)、例えば、フィンゴリモドまたはその類似体、抗IL-8抗体、ミコフェノール酸またはその塩、例えば、ナトリウム塩、またはそのプロドラッグ、例えば、ミコフェノール酸モフェチル (CellCept (登録商標))、OKT3 (Orthoclone OKT3 (登録商標))、プレドニゾン、ATGAM (登録商標)、サイモグロブリン (登録商標)、ブレキナルナトリウム、OKT4、T10B9、A-3A、33B3、1、15-デオキシスベルグアリン、トレスペリムス、レフルノミド Arava (登録商標)、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))、ミゾリビン、デキサメタゾン、ISAtx-247、SDZ ASM 981 (ピメクロリムス、Elidel (登録商標))、アバタセプト、ベラタセプト、LFA3lg、エタネルセプト (ImmuneXciteによりENBRELE (登録商標)として販売)、アダリマブ (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、ゴリマブ、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、エトドラク、インドメタシン、ダサチニブ (SPRYCEL (登録商標)) ニロチニブ (TASIGNA (登録商標))、ボスチニブ (BOSULIF (登録商標))、イマチニブメシル酸塩 (GLEEVEC (登録商標)) 及びボナチニブ (ICLUSIG (商標)) アミホスチン、メシル酸ドラセトロン、ドロナビノール、エポエチン- α 、エチドロン酸、フィルグラスチム、フルコナゾール、ゴセレリン酢酸塩、グラミシジンD、グラニセトロン、ロイコボリンカルシウム、リドカイン、メスナ、オンダンセトロンHCl、ピロカルピンHCl、ポルフィマーナトリウム、バタラニブ、1-デヒドロテストステロン、アロプリノールナトリウム、ベタメタゾン、リン酸ナトリウム及びベタメタゾン酢酸エステル、ロイコボリンカルシウム、コンジュゲートされたエストロゲン、デクスラゾキサソ、ジブロモマンニトール、エステル化エストロゲン、エストラジオール、リン酸エストラムスチンナトリウム、エチニルエストラジオール、フルタミド、フォリン酸、グルココルチコイド、リユープロレリン酢酸塩、レバミゾールHCl、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、酢酸メゲストロール、メチルテストステロン、ニルタミド、オクトレオチド酢酸塩、パミドロン酸二ナトリウム、プロカイン、プロプラノロール、テストラクトン、テトラカイン、トレミフェンクエン酸塩、及びサルグラモスチムが含まれるが、これらに限定されない。

【0683】

いくつかの実施形態において、がんの治療のために本明細書に記載される活性化合物と

10

20

30

40

50

組み合わせられ得る化学療法剤は、タモキシフェン、ラロキシフェン、フルベストラント、アノルドリン、バゼドキシフェン、ブロパレストリオール、クロロトリアニセン、クエン酸クロミフェン、シクロフェニル、ラソフォキシフェン、オルメロキシフェン、もしくはトレミフェンなどのエストロゲン受容体リガンド；ビカルタミド、エンザルタミド、アパルタミド、酢酸シプロテロン、酢酸クロルマジノン、スピロノラクトン、カンレノン、ドロスピレノン、ケトコナゾール、トピルタミド、酢酸アビラテロン、もしくはシメチジンなどのアンドロゲン受容体リガンド；レトロゾール、アナストロゾール、もしくはエキセメスタンなどのアロマターゼ阻害剤；プレドニゾンなどの抗炎症薬；アロプリノールなどのオキシダーゼ阻害剤；抗がん抗体；抗がんモノクローナル抗体；ルカツムマブもしくはダセツズマブなどのCD40に対する抗体；リツキシマブなどのCD20に対する抗体；アレムツズマブなどのCD52に結合する抗体；ヴォロキシマブもしくはナタリズマブなどのインテグリンに結合する抗体；トシリズマブなどのインターロイキン-6受容体に対する抗体；アルデスロイキンなどのインターロイキン-2模倣薬；フィギツムマブのようなIGF1を標的とする抗体；マパツムマブなどのDR4を標的とする抗体；レキサツムマブまたはデュラネルミンなどのTRAILER2を標的とする抗体；アタシセプトなどの融合タンパク質；アタシセプトなどのB細胞阻害剤；カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、もしくはマリゾミブなどのプロテアソーム阻害剤；タネスピマイシンなどのHSP90阻害剤；ポリノスタット、ベリノスタットもしくはパノビノスタットなどのHDAC阻害剤；タルマピモドなどのMAPKリガンド；エンザスタウリンなどのPKC阻害剤；トラスツズマブ、ラパチニブ、もしくはペルツズマブなどのHER2受容体リガンド；ゲフィチニブ、エルロチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、もしくはバンデタニブなどのEGFR阻害剤；ロミデプシンなどの天然産物；ベキサロテン、トレチノイン、もしくはアリトレチノインなどのレチノイド；スニチニブ、レゴラフェニブ、もしくはパゾパニブなどの受容体チロシンキナーゼ（RTK）阻害剤；またはziv-アフリベルセプト、ペバシズマブもしくはドビチニブなどのVEGF阻害剤である。

【0684】

がんの治療、特に、乳房、卵巣、子宮内膜、または子宮癌などの女性生殖系の異常な組織の治療のために本明細書に記載される活性化化合物と組み合わせられ得る更なる化学療法剤には、エストロゲン阻害剤が含まれ、限定するものではないが、SERM（選択的エストロゲン受容体調節剤）、SERD（選択的エストロゲン受容体分解剤）、完全エストロゲン受容体分解剤、または別の形態の部分的もしくは完全エストロゲンアンタゴニストが含まれる。ラロキシフェン及びタモキシフェンのような部分的抗エストロゲンは、いくつかのエストロゲン様作用を保持しており、それらには、子宮を成長させるエストロゲン様の刺激があり、更には、いくつかの場合において、実際に腫瘍成長を刺激する乳癌進行中のエストロゲン様作用がある。

【0685】

対照的に、完全抗エストロゲンのフルベストラントは、子宮におけるエストロゲン様作用がなく、タモキシフェン抵抗性腫瘍に効果的である。抗エストロゲン化合物の非限定的な例は、AstraZenecaに譲渡されたWO2014/19176、WO2013/090921、Olema Pharmaceuticalsに譲渡されたWO2014/203129、WO2014/203132、及びUS2013/0178445、ならびに米国特許第9,078,871号、同第8,853,423号、及び同第8,703,810号、ならびにUS2015/0005286、WO2014/205136、及びWO2014/205138に提供されている。

【0686】

抗エストロゲン化合物の更なる非限定的な例としては、アノルドリン、バゼドキシフェン、ブロパレストリオール、クエン酸クロミフェン、シクロフェニル、ラソフォキシフェン、オルメロキシフェン、ラロキシフェン、タモキシフェン、トレミフェン、及びフルベストラントなどのSERMS；アミノグルテチミド、テストラクトン、アナストロゾール、エキセメスタン、ファドロゾール、ホルメスタン、及びレトロゾールなどのアロマター

ゼ阻害剤；ならびにリュープロレリン、セトロレリクス、アリルエストレノール、クロロマジノン酢酸エステル、デルマジノンアセテート、ジドロゲステロン、メドロキシプロゲステロンアセテート、酢酸メゲストロール、ノメゲストロールアセテート、酢酸ノルエチステロン、プロゲステロン、及びスピロノラクトンなどの抗ゴナドトロピン薬が挙げられる。

【0687】

がんの治療、特に、前立腺癌または精巣癌などの男性生殖系の異常な組織の治療のために本明細書に記載される活性化合物と組み合わせられ得る更なる化学療法剤には、限定するものではないが、アンドロゲン（テストステロンなど）阻害剤が含まれ、限定するものではないが、選択的アンドロゲン受容体調節剤、選択的アンドロゲン受容体分解剤、完全

10

【0688】

いくつかの実施形態において、前立腺癌または精巣癌は、アンドロゲン抵抗性である。抗アンドロゲン化合物の非限定的な例は、WO 2011/156518ならびに米国特許第8,455,534号及び同第8,299,112号に提供されている。抗アンドロゲン化合物の更なる非限定的な例としては、酢酸クロルマジノン、スピロノラクトン、カンレノン、ドロスピレノン、ケトコナゾール、トピルタミド、アビラテロン酢酸エステル、及びシメチジンが挙げられる。

【0689】

がんの治療のために本明細書に記載される活性化合物と組み合わせられ得る化学療法剤には、キナーゼ阻害剤、例えば、限定するものではないが、ホスホイノシチド3-キナーゼ（PI3K）阻害剤、ブルトンチロシンキナーゼ（BTK）阻害剤、または脾臓チロシンキナーゼ（Syk）阻害剤、またはこれらの組み合わせが含まれ得る。

20

【0690】

PI3k阻害剤は、よく知られている。PI3キナーゼ阻害剤の例としては、ウォルトマンニン、デメトキシビリジン、ペリホシン、イデラリシブ、ピクチリシブ、Palomid 529、ZSTK474、PWT33597、CUDC-907、及びAEZS-136、デュベリシブ、GS-9820、GDC-0032（2-[4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)]-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-d][1,4]ベンゾオキサゼピン-9-イル]ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパンアミド）、MLN-1117（(2R)-1-フェノキシ-2-ブタニル水素(S)-メチルホスホネート；またはメチル(オキソ){[(2R)-1-フェノキシ-2-ブタニル]オキシ}ホスホニウム）、BYL-719（(2S)-N1-[4-メチル-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-4-ピリジニル]-2-チアゾリル]-1,2-ピロリジンジカルボキサミド）、GSK2126458（2,4-ジフルオロ-N-{2-(メチルオキシ)-5-[4-(4-ピリダジニル)-6-キノリニル]-3-ピリジニル}ベンゼンスルホンアミド）、TGX-221（(±)-7-メチル-2-(モルホリン-4-イル)-9-(1-フェニルアミノエチル)-ピリド[1,2-a]-ピリミジン-4-オン）、GSK2636771（2-メチル-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)-6-モルホリノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボン酸ジヒドロクロリド）、KIN-193（(R)-2-((1-(7-メチル-2-モルホリノ-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-9-イル)エチル)アミノ)安息香酸）、TGR-1202/RP5264、GS-9820（(S)-1-(4-((2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-7-メチル-4-モヒドロキシプロパン-1-オン)、GS-1101（5-フルオロ-3-フェニル-2-([S])]-1-[9H-プリン-6-イルアミノ]-プロピル)-3H-キナゾリン-4-オン）、AMG-319、GSK-2269557、SAR245409（N-(4-(N-(3-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-3-メトキシ-4メ

30

40

50

チルベンズアミド)、BAY80-6946(2-アミノ-N-(7-メトキシ-8-(3-ホルホリノプロポキシ)-2,3-ジヒドロイミダゾ[1,2-c]キナズ)、AS252424(5-[1-[5-(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-フラン-2-イル]-メタ-(Z)-イリデン]-チアゾリジン-2,4-ジオン)、CZ24832(5-(2-アミノ-8-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-N-tert-ブチルピリジン-3-スルホンアミド)、ブパルリシブ(5-[2,6-ジ(4-ホルホリニル)-4-ピリミジニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンアミン)、GDC-0941(2-(1H-インダゾール-4-イル)-6-[[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]メチル]-4-(4-ホルホリニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン)、GDC-0980((S)-1-(4-(2-(2-アミノピリミジン-5-イル)-7-メチル-4-ホルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン(RG7422)としても知られる)、SF1126((8S,14S,17S)-14-(カルボキシメチル)-8-(3-グアニジノプロピル)-17-(ヒドロキシメチル)-3,6,9,12,15-ペンタオキソ-1-(4-(4-オキソ-8-フェニル-4H-クロメン-2-イル)ホルホリノ-4-イウム)-2-オキサ-7,10,13,16-テトラアザオクタデカン-18-オエート)、PF-05212384(N-[4-[4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル]カルボニル]フェニル)-N'-[4-(4,6-ジ-4-ホルホリニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]ウレア)、LY3023414、BEZ235(2-メチル-2-{4-[3-メチル-2-オキソ-8-(キノリン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-イル]フェニル}プロパンニトリル)、XL-765(N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニルアミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-3-メトキシ-4-メチルベンズアミド)、及びGSK1059615(5-[4-(4-ピリジニル)-6-キノリニル]メチレン]-2,4-チアゾリレンジオン)、PX886([3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[ビス(プロパ-2-エニル)アミノ]メチリデン]-5-ヒドロキシ-9-(メトキシメチル)-9a,11a-ジメチル-1,4,7-トリオキソ-2,3,3a,9,10,11-ヘキサヒドロインデノ[4,5h]イソクロメン-10-イル]アセテート(ソノリシブとしても知られる)、及びWO2014/071109に記載の構造が挙げられるが、これらに限定されない。

[0691]

BTCK阻害剤は、よく知られている。BTCK阻害剤の例としては、イブルチニブ(PCI-32765としても知られる)(Imbruvica(商標))(1-[3R)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン)、AVL-101及びAVL-291/292(N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド)(Avila Therapeutics)(米国特許公開第2011/0117073号参照;その全体が本明細書に援用される)などのジアニリノピリミジンベース阻害剤、ダサチニブ([N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-カルボキサミド]、LFM-A13(アルファ-シアノ-ベーターヒドロキシ-ベーターメチル-N-(2,5-イブプロモフェニル)プロペンアミド)、GDC-0834([R-N-(3-(6-(4-(1,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-2-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド]、CGI-560 4-(tert-ブチル)-N-(3-(8-(フェニルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド、CGI-1746(4-(tert-ブチル)-N-(2-メチル-3-(

10

20

30

40

50

4-メチル-6-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド)、CNX-774(4-(4-(4-(4-(3-アクリルアミドフェニル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)-N-メチルピコリンアミド)、CTA056(7-ベンジル-1-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-2-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-g]キノキサリン-6(5H)-オン)、GDC-0834((R)-N-(3-(6-(4-(1,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)、GDC-0837((R)-N-(3-(6-(4-(1,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)、HM-71224、ACP-196、ONO-4059(Ono Pharmaceuticals)、PRT062607(4-(3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)アミノ)-2-((1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド塩酸塩)、QL-47(1-(1-アクリロイルインドリン-6-イル)-9-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[h][1,6]ナフチリジン-2(1H)-オン)、及びRN486(6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-(2-ヒドロキシメチル-3-{1-メチル-5-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-フェニル)-2H-イソキノリン-1-オン)、BGB-3111、ならびにBTK活性を阻害可能な他の分子、例えば、Akinleye et al., Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59(その全体が参照により本明細書に援用される)に開示されているBTK阻害剤が挙げられる。

【0692】

Syk阻害剤は、よく知られており、例えば、セルデュラチニブ(4-(シクロプロピルアミノ)-2-(4-(4-(エチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)、エントスプレチニブ(6-(1H-イミダゾール-6-イル)-N-(4-モルホリノフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン)、フォスタマチニブ([6-(5-フルオロ-2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ]-4-ピリミジニル)アミノ)-2,2-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル]メチルリン酸二水素塩)、フォスタマチニブナトリウム塩(ナトリウム(6-(5-フルオロ-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-2,2-ジメチル-3-オキソ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4(3H)-イル)メチルホスフェート)、BAY 61-3606(2-(7-(3,4-ジメトキシフェニル)-イミダゾ[1,2-c]ピリミジン-5-イルアミノ)-ニコチンアミド・HCl)、RO9021(6-[(1R,2S)-2-アミノ-シクロヘキシルアミノ]-4-(5,6-ジメチル-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリダジン-3-カルボン酸アミド)、イマチニブ(Gleevec; 4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-N-(4-メチル-3-{[4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イル]アミノ}フェニル)ベンズアミド)、スタウロスポリン、GSK143(2-((3R,4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-4-(p-トリルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)、PP2(1-(tert-ブチル)-3-(4-クロロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン)、PRT-060318(2-((1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル)アミノ)-4-(m-トリルアミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド)、PRT-062607(4-(3-(2H-1,2,3-トリアゾール

10

20

30

40

50

ー２－イル)フェニル)アミノ)ー２－((1R, 2S)ー２－アミノシクロヘキシル)アミノ)ピリミジンー５－カルボキサミド塩酸塩)、R112(3, 3'ー((5-フルオロピリミジンー２, ４-ジイル)ビス(アザンジイル))ジフェノール)、R348(3-エチルー４-メチルピリジン)、R406(6-((5-フルオロー２-((3, 4, 5-トリメトキシフェニル)アミノ)ピリミジンー４-イル)アミノ)ー２, ２-ジメチルー２H-ピリド[3, 2-b][1, 4]オキサジンー３(4H)ーオン)、YM193306(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643参照)、7-アザインドール、ピセアタンノール、ER-27319(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643参照;その全体が本明細書に援用される)、化合物D(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643参照;その全体が本明細書に援用される)、PRT060318(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643参照;その全体が本明細書に援用される)、ルテオリン(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643参照;その全体が本明細書に援用される)、アピゲニン(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643参照;その全体が本明細書に援用される)、ケルセチン(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643参照;その全体が本明細書に援用される)、フィセチン(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643参照;その全体が本明細書に援用される)、ミリセチン(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643参照;その全体が本明細書に援用される)、モリン(Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643参照;その全体が本明細書に援用される)が挙げられる。【0693】

がんの治療のために本明細書に記載される活性化合物と組み合わせられ得る化学療法剤はまた、B細胞リンパ腫2(Bcl-2)タンパク質阻害剤であり得る。BCL-2阻害剤は、当該技術分野において知られており、例えば、ABT-199(4-[4-[2-(4-クロロフェニル)ー4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル]ピペラジン-1-イル)ーN-[3-ニトロ-4-[[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル]アミノ]フェニル]スルホニル)ー2-[1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-5-イル]オキシ]ベンズアミド)、ABT-737(4-[4-[2-(4-クロロフェニル)フェニル]メチル]ピペラジン-1-イル)ーN-[4-[[(2R)ー4-(ジメチルアミノ)ー1-フェニルスルファニルブタン-2-イル]アミノ]ー3-ニトロフェニル]スルホニルベンズアミド)、ABT-263((R)

10

20

30

40

50

- 4 - (4 - ((4' - クロロ - 4, 4 - ジメチル - 3, 4, 5, 6 - テトラヒドロ - [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) - N - ((4 - ((4 - モルホリノ - 1 - (フェニルチオ) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 3 ((トリフルオロメチル) スルホニル) フェニル) スルホニル) ベンズアミド)、G X 1 5 - 0 7 0 (オバトクラックスメシル酸塩、(2 Z) - 2 - [(5 Z) - 5 - [(3, 5 - ジメチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) メチリデン] - 4 - メトキシピロール - 2 - イリデン] インドール ; メタンスルホン酸)))、2 - メトキシ - アンチマイシン A 3、Y C 1 3 7 (4 - (4, 9 - ジオキソ - 4, 9 - ジヒドロナフト [2, 3 - d] チアゾール - 2 - イルアミノ) - フェニルエステル)、ポゴシン、エチル = 2 - アミノ - 6 - ブロモ - 4 - (1 - シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) - 4 H - クロメン - 3 - カルボキシレート、ニロチニブ - d 3、T W - 3 7 (N - [4 - [[2 - (1, 1 - ジメチルエチル) フェニル] スルホニル] フェニル] - 2, 3, 4 - トリヒドロキシ - 5 - [[2 - (1 - メチルエチル) フェニル] メチル] ベンズアミド)、アポゴシポロン (A p o G 2)、または G 3 1 3 9 (オブリメルセン) が挙げられる。

【 0 6 9 4 】

本明細書で企図される方法に使用されるがんの治療のために本明細書に記載される活性化合物と組み合わせられ得る追加の化学療法剤には、ミダゾラム、M E K 阻害剤、R A S 阻害剤、E R K 阻害剤、A L K 阻害剤、H S P 阻害剤 (例えば、H S P 7 0 及び H S P 9 0 阻害剤、またはこれらの組み合わせ)、R A F 阻害剤、アポトーシス化合物、トポイソメラーゼ阻害剤、A K T 阻害剤、例えば、限定するものではないが、M K - 2 2 0 6、G S K 6 9 0 6 9 3、ペリホシン、(K R X - 0 4 0 1)、G D C - 0 0 6 8、トリシリビン、A Z D 5 3 6 3、ホノキオール、P F - 0 4 6 9 1 5 0 2、及びミルテホシン、もしくは F L T - 3 阻害剤、例えば、限定するものではないが、P 4 0 6、ドビチニブ、キザルチニブ (A C 2 2 0)、アムバチニブ (M P - 4 7 0)、タンズチニブ (M L N 5 1 8)、E N M D - 2 0 7 6、及び K W - 2 4 4 9、またはこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。M E K 阻害剤の例としては、トラメチニブ / G S K 1 1 2 0 2 1 2 (N - (3 - { 3 - シクロプロピル - 5 - [(2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ] - 6, 8 - ジメチル - 2, 4, 7 - トリオキソ - 3, 4, 6, 7 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジン - 1 (2 H - イル } フェニル) アセトアミド)、セルメチニブ (6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロアニリノ) - 7 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - メチルベンゾイミダゾール - 5 - カルボキサミド)、ピマセルチブ / A S 7 0 3 0 2 6 / M S C 1 9 3 5 3 6 9 ((S) - N - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 3 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) イソニコチンアミド)、X L - 5 1 8 / G D C - 0 9 7 3 (1 - ({ 3, 4 - ジフルオロ - 2 - [(2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ] フェニル } カルボニル) - 3 - [(2 S) - ピペリジン - 2 - イル] アゼチジン - 3 - オール)、レファメチニブ / B A Y 8 6 9 7 6 6 / R D E A 1 1 9 (N - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 6 - メトキシフェニル) - 1 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) シクロプロパン - 1 - スルホンアミド)、P D - 0 3 2 5 9 0 1 (N - [(2 R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロパオキシ] - 3, 4 - ジフルオロ - 2 - [(2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ] - ベンズアミド)、T A K 7 3 3 ((R) - 3 - (2, 3 - ジヒドロキシプロピル) - 6 - フルオロ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) - 8 - メチルピリド [2, 3 d] ピリミジン - 4, 7 (3 H, 8 H) - ジオン)、M E K 1 6 2 / A R R Y 4 3 8 1 6 2 (5 - [(4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) アミノ] - 4 - フルオロ - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 6 カルボキサミド)、R 0 5 1 2 6 7 6 6 (3 - [[3 - フルオロ - 2 - (メチルスルファモイルアミノ) - 4 - ピリジル] メチル] - 4 - メチル - 7 - ピリミジン - 2 - イルオキシクロメン - 2 - オン)、W X - 5 5 4、R 0 4 9 8 7 6 5 5 / C H 4 9 8 7 6 5 5 (3, 4 - ジフルオロ - 2 - ((2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ) - N - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 5 - ((3 - オキソ - 1, 2 - オキサジナン - 2 イル) メチル) ベンズアミ

10

20

30

40

50

ド)、またはA Z D 8 3 3 0 (2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)が挙げられるが、これらに限定されない。R A S 阻害剤の例としては、レオリシン及びs i G 1 2 D L O D E Rが挙げられるが、これらに限定されない。A L K 阻害剤の例としては、クリゾチニブ、A P 2 6 1 1 3、及びL D K 3 7 8が挙げられるが、これらに限定されない。H S P 阻害剤には、ゲルダナマイシンまたは17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17 A A G)、及びラディシコールが含まれるが、これらに限定されない。

【0695】

既知のE R K 阻害剤には、S C H 7 7 2 9 8 4 (Merck/Schering-Plough)、V T X - 1 1 e (Vertex)、D E L - 2 2 3 7 9、ウリキセルチニブ(B V D - 5 2 3、V R T 7 5 2 2 7 1)、G D C - 0 9 9 4、F R 1 8 0 2 0 4、X M D 8 - 9 2、及びE R K 5 - I N - 1が含まれる。

【0696】

R a f 阻害剤はよく知られており、例えば、ベムラフィニブ(N-[3-[[5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル]-2,4-ジフルオロフェニル]-1-プロパンスルホンアミド)、ソラフェニブトシル酸塩(4-[4-[[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイルアミノ]フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド; 4-メチルベンゼンスルホネート)、A Z 6 2 8 (3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(3-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)、N V P - B H G 7 1 2 (4-メチル-3-(1-メチル-6-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド)、R A F - 2 6 5 (1-メチル-5-[2-[5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾル-2-イル]ピリジン-4-イル]オキシ-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾイミダゾール-2-アミン)、2-ブロモアルジシン(2-ブromo-6,7-ジヒドロ-1H,5H-ピロロ[2,3-c]アゼピン-4,8-ジオン)、R a f キナーゼ阻害剤I V (2-クロロ-5-(2-フェニル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾル-4-イル)フェノール)、及びソラフェニブN-オキシド(4-[4-[[[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]フェノキシ]-N-メチル-2ピリジんカルボキサミド1-オキシド)が挙げられる。

【0697】

本開示に有用な既知のトポイソメラーゼI阻害剤には、(S)-10-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-エチル-4,9-ジヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H,12H)-ジオン-塩酸塩(トポテカン)、(S)-4-エチル-4-ヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14-(4H,12H)-ジオン(カンプトテシン)、(1S,9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-1,2,3,9,12,15-ヘキサヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10H,13H-ベンゾ(デ)ピラノ(3',4':6,7)インドリジノ(1,2-b)キノリン-10,13-ジオン(エキサテカン)、(7-(4-メチルピペラジノメチレン)-10,11-エチレンジオキシ-20(S)-カンプトテシン(ルルトテカン)、または(S)-4,11-ジエチル-3,4,12,14-テトラヒドロ-4-ヒドロキシ-3,14-ジオキソ1H-ピラノ[3',4':6,7]-インドリジノ[1,2-b]キノリン-9-イル-[1,4'ビペリジン]-1'-カルボキシレート(イリノテカン)、(R)-5-エチル-9,10-ジフルオロ-5-ヒドロキシ-4,5-ジヒドロオキセピノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,15(1H,13H)-ジオン(ジフロモテカン)、(4S)-11-((E)-((1,1-ジメチルエトキシ)イミノ)メチル)-4-エチル-4-ヒドロキシ-1,12-ジヒドロ-14H-ピラノ(3',4',

10

20

30

40

50

：6，7）インドリジノ（1，2-b）キノリン-3，14（4H）-ジオン（ギマテカン）、（S）-8-エチル-8-ヒドロキシ-15-（（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル）-11，14-ジヒドロ-2H-[1，4]ジオキシノ[2，3-g]ピラノ[3'，4'：6，7]インドリジノ[1，2-b]キノリン-9，12（3H，8H）-ジオン（ルルトテカン）、（4S）-4-エチル-4-ヒドロキシ-11-[2-（（1-メチルエチル）アミノ）エチル]-1H-ピラノ[3，4：6，7]インドリジノ[1，2-b]キノリン-3，14（4H，12H）-ジオン（ベロテカン）、6-（（1，3-ジヒドロキシプロパン-2-イル）アミノ）-2，10-ジヒドロキシ-12-（（2R，3R，4S，5S，6R）-3，4，5-トリヒドロキシ-6-（ヒドロキシメチル）テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル）-12，13-ジヒドロ-5H-インドロ[2，3-a]ピロロ[3，4-c]カルバゾール-5，7（6H）-ジオン（エドテカリン）、8，9-ジメトキシ-5-（2-N，N-ジメチルアミノエチル）-2，3-メチレンジオキシ-5H-ジベンゾ（c，h）（1，6）ナフチリジン-6-オン（トポベイル）、ベンゾ[6，7]インドリジノ[1，2-b]キノリン-11（13H）-オン（ロセッタシン）、（S）-4-エチル-4-ヒドロキシ-11-（2-（トリメチルシリル）エチル）-1H-ピラノ[3'，4'：6，7]インドリジノ[1，2-b]キノリン-3，14（4H，12H）-ジオン（コシテカン）、テトラキス{（4S）-9-[（[1，4'-ビピペリジニル]-1'-カルボニル）オキシ]-4，11-ジエチル-3，14-ジオキソ-3，4，12，14-テトラヒドロ-1H-ピラノ[3'，4'：6，7]インドリジノ[1，2-b]キノリン-4-イル}N，N'，N''，N'''-{メタ20
テトライルテトラキス[メチレンポリ（オキシエチレン）オキシ（1-オキソエチレン）] }テトラグリシネートテトラヒドロクロリド（エチリノテカンペゴル）、10-ヒドロキシ-カンプトテシン（HOCPT）、9-ニトロカンプトテシン（ルビテカン）、SN38（7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン）、及び10-ヒドロキシ-9-ニトロカンプトテシン（CPT109）、（R）-9-クロロ-5-エチル-5-ヒドロキシ-10-メチル-12-（（4-メチルピペリジン-1-イル）メチル）-4，5-ジヒドロオキセピノ[3'，4'：6，7]インドリジノ[1，2-b]キノリン-3，15（1H，13H）-ジオン（エルモテカン）が含まれる。

【0698】

C5阻害剤の組み合わせ

有効量のC5阻害剤を、有効量の本明細書に記載される活性化合物と組み合わせてまたは交互に対象に投与することを含む、対象の補体媒介性障害を治療するための方法が本明細書で提供される。

【0699】

C5阻害剤は、当該技術分野において知られている。いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、C5を標的とするモノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、エクリズマブ（SOLIRIS（登録商標）Alexion Pharmaceuticals，Boston，MA、例えば、米国特許第9，352，035号参照）、またはそのバイオシミラー分子である。いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、ラブリズマブ（ULTOMIRIS（登録商標）Alexion Pharmaceuticals，Boston，MA、例えば、米国特許第9，371，377号；同第9，079，949号及び同第9，633，574号参照）、またはそのバイオシミラーである。

【0700】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、組み換えヒトミニボディ、例えば、Mubodina（登録商標）（モノクローナル抗体、Adienne Pharma and Biotech，Bergamo，Italy；米国特許第7，999，081号参照）；カバーシン（ノマコパン、Akari Therapeutics，London，England；例えば、Penabad et al. Lupus，2012，23（12）：1324-6参照）；LFG316（モノクローナル抗体、Novartis，Ba

sel, Switzerland、及びMorphosys, Planegg, Germany; 米国特許第8, 241, 628号及び同第8, 883, 158号参照); ARC-1905 (ペグ化RNAアプタマー、Ophthotech, Princeton, NJ and New York, NY; Keefe et al., Nature Reviews Drug Discovery, 9, 537-550参照); RA101348及びジルコプラン (大環状ペプチド、Ra Pharmaceuticals, Cambridge, MA); SOBI002 (アフィボディ、Swedish Orphan Biovitrum, Stockholm, Sweden); セムジシラン (Si-RNA、Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA); ARC1005 (アプタマー、Novo Nordisk, Bagsvaerd, Denmark); SOMAmers (アプタマー、SomaLogic, Boulder, Co); SSL7 (細菌タンパク質毒素、例えば、Laursen et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 107 (8): 3681-6参照); MEDI7814 (モノクローナル抗体、MedImmune, Gaithersburg, MD); アウリントリカルボン酸; アウリントリカルボン酸誘導体 (Aurin Biotech, Vancouver, BC、米国特許出願公開2013/003592参照); クロバイマブ (RG6107/SKY59; 抗C5リサイクリング抗体、Roche Pharmaceuticals, Basel, Switzerland); ALXN1210及びALXN5500 (モノクローナル抗体、Alexion Pharmaceuticals, Boston, MA); TT30 (融合タンパク質、Alexion Pharmaceuticals, Boston, MA); REGN3918 (モノクローナル抗体、Regeneron, Tarrytown, NY); ABP959 (エクリズマブバイオシミラー、Amgen, Thousand Oaks, CA); BCD-148 (Biocad); ならびにSB-12 (Samsung Bioepis Co., Ltd.); またはこれらの組み合わせであり得るが、これらに限定されない。

【0701】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、組み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及びBiotechによって開発された完全ヒト組み換え抗体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。

【0702】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、カバーシン (coversin) である。カバーシンは、Ornithodoros moubataダニの唾液中から発見されたタンパク質に由来する組み換えタンパク質であり、現在、Akari Therapeuticsが組み換えタンパク質として開発している (ノマコパンとしても知られる)。カバーシンは、Penabad et al. Lupus 2012, 23 (12): 1324-6に記載されている。

【0703】

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

【0704】

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

【0705】

いくつかの実施形態において、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

10

20

30

40

50

る。

【0706】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、RA101495である。ジルコプランとしても知られているRA101495は、Ra Pharmaceuticalsによって開発された大環状ペプチドである。

【0707】

いくつかの実施形態において、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。

【0708】

いくつかの実施形態において、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。

【0709】

いくつかの実施形態において、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。

【0710】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、SSL7である。SSL7は、Laur sen 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。

【0711】

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

【0712】

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

【0713】

いくつかの実施形態において、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リサイクリング抗体である。

【0714】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、ラブリズマブ (ULTOMIRIS (登録商標)) である。別の実施形態において、C5阻害剤は、ALXN5500である。ラブリズマブ及び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。

【0715】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、TT30である。TT30は、Alex ion Pharmaceuticalsによってライセンス供与されている融合タンパク質である。

【0716】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、ABP959である。ABP959は、Amgenによって開発されたエクリザマブバイオシミラーモノクローナル抗体である。

【0717】

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

【0718】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、Erdigna (登録商標) である。Erdigna (登録商標) は、Adienne Pharmaによって開発された抗体で

10

20

30

40

50

ある。

【0719】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、アバシンカブタドペゴル／Zimura（登録商標）である。アバシンカブタドペゴルは、Ophthotechによって開発されたアプタマーである。

【0720】

いくつかの実施形態において、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。

【0721】

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

【0722】

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

【0723】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、BCD-148である。BCDは、Biocadによって開発されているエクリズマブバイオシミラーである。

【0724】

いくつかの実施形態において、C5阻害剤は、SB-12である。SB-12は、Samsung Bioepis Co., Ltd.によって開発されているエクリズマブバイオシミラーである。

【0725】

C3阻害剤の組み合わせ

有効量のC3阻害剤を、有効量の本明細書に記載される活性化化合物と組み合わせるまたは交互に対象に投与することを含む、対象の補体媒介性障害を治療するための方法が本明細書で提供される。

【0726】

C3阻害剤は、当該技術分野において知られている。いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、コンプスタチン及び／またはコンプスタチン類似体と組み合わせるまたは交互に投与される。コンプスタチン及びコンパスチン類似体は、よく知られており、C3の有用な阻害剤であることが見出されており、米国特許第9,056,076号、同第8,168,584号、同第9,421,240号、同第9,291,622号、同第8,580,735号、同第9,371,365号、同第9,169,307号、同第8,946,145号、同第7,989,589号、同第7,888,323号、同第6,319,897号、ならびに米国特許出願第2016/0060297号、同第2016/0015810号、同第2016/0215022号、同第2016/0215020号、同第2016/0194359号、同第2014/0371133号、同第2014/0323407号、同第2014/0050739号、同第2013/0324482号、及び同第2015/0158915号を参照されたい。

【0727】

いくつかの実施形態において、アミノ酸配列ICVVQDWGHHCRT（配列番号1）を有するコンプスタチン類似体。

【0728】

別の実施形態において、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において、コンプスタチン類似体は、配列Ac-ICV（1-mW）QDWGAHRC T（配列番号2）の4（1MeW）／APL-1であり、ここで、Acは、アセチルであり、1-mWは、1-メチルトリプトファンである。

【0729】

別の実施形態において、コンプスタチン類似体は、アミノ酸配列yICV（1mW）Q

10

20

30

40

50

DW-Sar-AHRC-mI（配列番号3）を有するCp40/AMY-101であり、ここで、yは、D-チロシンであり、1mWは、1-メチルトリプトファンであり、Sarは、サルコシンであり、mIは、N-メチルイソロイシンである。

【0730】

更に別の実施形態において、コンプスタチン類似体は、アミノ酸配列PEG-yICV（1mW）QDW-Sar-AHRC-mI（配列番号4）を有するPEG-Cp40であり、ここで、PEGは、ポリエチレングリコール（40kDa）であり、yは、D-チロシンであり、1mWは、1-メチルトリプトファンであり、Sarは、サルコシンであり、mIは、N-メチルイソロイシンである。

【0731】

更に別の実施形態において、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。

【0732】

更に別の実施形態において、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。

【0733】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、限定するものではないが、H17（モノクローナル抗体、EluSys Therapeutics, Pine Brook, 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, Hampton, NJ）；TT32（CR-1ベースのタンパク質、Alexion Pharmaceuticals, Boston, MA）；HC-1496（組み換えペプチド）；CB 2782（酵素、Catalyst Biosciences, South San Francisco, CA）；APL-2（PEG化合成環状ペプチド、Apellis Pharmaceuticals, Crestwood, KY）；またはこれらの組み合わせを含む、C3阻害剤と組み合わせることができる。

【0734】

いくつかの実施形態において、C3阻害剤は、H17である。H17は、EluSys Therapeuticsが開発中のヒト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。

【0735】

いくつかの実施形態において、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。

【0736】

いくつかの実施形態において、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。

【0737】

いくつかの実施形態において、C3阻害剤はTT32である。TT32は、Alexion Pharmaceuticalsによってライセンス供与されているCR-1ベースのタンパク質である。

【0738】

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

【0739】

いくつかの実施形態において、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。

【0740】

いくつかの実施形態において、C3阻害剤はAPL-2である。APL-2は、Ape

10

20

30

40

50

llis Pharmaceuticalsによって開発されたAPL-1のペグ化バージョンである。

【0741】

補体因子B（CFB）阻害剤の組み合わせ

CFB阻害剤を本開示の活性化合物と組み合わせてまたは交互に投与することを含む、補体媒介性障害を治療するための方法が本明細書で提供される。CFB阻害剤は、当該技術分野において知られている。

【0742】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、限定するものではないが、抗FB SiRNA（Alnylam Pharmaceuticals, Cambridge, MA）；TA106（モノクローナル抗体、Alexion Pharmaceuticals, Boston, MA）；LNP023（小分子、Novartis, Basel, Switzerland）；SOMAmer（アプタマー、SomaLogic, Boulder, CO）；ピカチオマブ（Novelmed Therapeutics, Cleveland, OH）；コンプリン（Kadam et al., J. Immunol. 2010, DOI: 10.409/jimmunol.10000200参照）；Ionis-FB-L_{RX}（リガンドコンジュゲートアンチセンス薬、Ionis Pharmaceuticals, Carlsbad, CA）；またはこれらの組み合わせを含む、CFB阻害剤と組み合わせることができる。

【0743】

別の実施形態において、本開示の化合物と組み合わせることができるCFB阻害剤は、PCT/US17/39587に開示されているものが挙げられる。

【0744】

別の実施形態において、本明細書に記載される本開示の化合物と組み合わせることができるCFB阻害剤は、PCT/US17/014458に開示されているものが挙げられる。

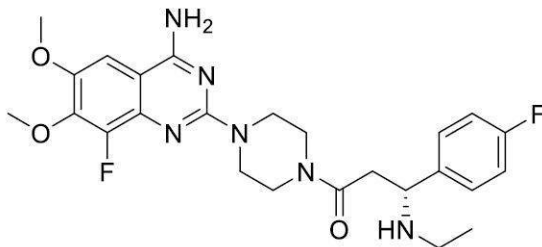
【0745】

別の実施形態において、本明細書に記載される本開示の化合物と組み合わせることができるCFB阻害剤は、米国特許出願公開第2016/0024079号、PCT国際出願WO2013/192345、PCT国際出願WO2013/164802、PCT国際出願WO2015/066241、PCT国際出願WO2015/009616（Novartis AGに譲渡）に開示されているものが挙げられる。

【0746】

いくつかの実施形態において、CFB阻害剤は、

【化268】



である。

【0747】

別の実施形態において、CFB阻害剤は、

10

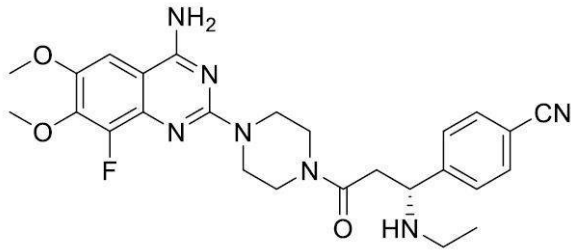
20

30

40

50

【化 2 6 9】



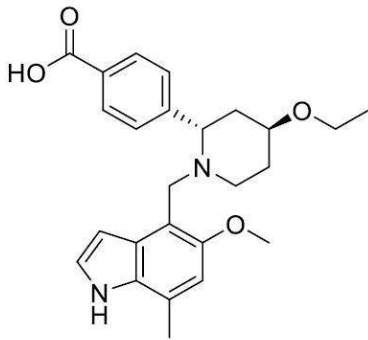
である。

10

【0 7 4 8】

別の実施形態において、CFB阻害剤は、

【化 2 7 0】



20

である。

【0 7 4 9】

いくつかの実施形態において、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。

【0 7 5 0】

いくつかの実施形態において、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。

30

【0 7 5 1】

いくつかの実施形態において、CFB阻害剤は、LNP023である。LNP023は、Novartisによって開発されたCFBの小分子阻害剤である。

【0 7 5 2】

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

【0 7 5 3】

いくつかの実施形態において、CFB阻害剤は、IONIS-FB-LRxである。IONIS-FB-LRxは、Ionis Pharmaceuticalsによって開発された。

40

【0 7 5 4】

補体因子D (CFD) 阻害剤の組み合わせ

CFD阻害剤を本開示の活性化合物と組み合わせるまたは交互に投与することを含む、補体媒介性障害を治療するための方法が本明細書で提供される。

【0 7 5 5】

いくつかの実施形態において、fD阻害剤は、BioCryst Pharmaceuticals社による「Compounds useful in the complement, coagulate and kallikrein pathways an

50

d methods for their preparation」というタイトルの米国特許第6,653,340号に記載されているものが使用され得、これには、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ている。

【0756】

いくつかの実施形態において、fD阻害剤は、Novartis社による「Indole compounds or analogues thereof useful for the treatment of age-related macular degeneration」というタイトルのPCT特許公開第WO2012/093101号に記載されているものが使用され得る。別の実施形態において、NovartisのPCT特許公開第WO2013/164802号、同第WO2013/192345号、同第WO2014/002051号、同第WO2014/002052号、同第WO2014/002053号、同第WO2014/002054号、同第WO2014/002057号、同第WO2014/002058号、同第WO2014/002059号、同第WO2014/005150号、同第WO2014/009833号、同第WO2014/143638号、同第WO2015/009616号、同第WO2015/009977号、または同第WO2015/066241号に記載されているfD阻害剤が使用され得る。

10

【0757】

いくつかの実施形態において、fD阻害剤は、Bristol-Myers Squibb社による「Open chain prolyl urea-related modulators of androgen receptor function」というタイトルのPCT特許公開第WO2004/045518号に記載されているものが使用され得る。

20

【0758】

いくつかの実施形態において、fD阻害剤は、Japan Tobacco Inc.社による「Amide derivatives and nociceptin antagonists」というタイトルのPCT特許公開第WO1999/048492号に記載されているものが使用され得る。

【0759】

いくつかの実施形態において、fD阻害剤は、Ferring B.V.及びYamanouchi Pharmaceutical Co. LTD.による「CCK and/or gastrin receptor ligands」というタイトルのPCT特許公開第WO1993/020099号に記載されているものが使用され得る。

30

【0760】

いくつかの実施形態において、fD阻害剤は、Genentech/Rocheによって開発されたモノクローナル抗体FCFD4515Sである。

【0761】

いくつかの実施形態において、fD阻害剤は、Torri Pharmaceuticalsによって開発されたナファモスタット（FUT-175、Futhan）である。

【0762】

いくつかの実施形態において、fD阻害剤は、SomaLogicによって開発されたD因子に対するアプタマー（SOMAmer）である。

40

【0763】

いくつかの実施形態において、fD阻害剤は、Rocheによって開発されたモノクローナル抗体ランパリズマブである。

【0764】

いくつかの実施形態において、fD阻害剤は、Vitrisa Therapeuticsによって開発されたD因子に対するアプタマーである。

【0765】

いくつかの実施形態において、fD阻害剤は、Ra Pharmaceuticals

50

によって開発された f D 阻害剤である。

【0766】

いくつかの実施形態において、f D 阻害剤は、PCT/US17/014458 に開示されている薬物を含む。

【0767】

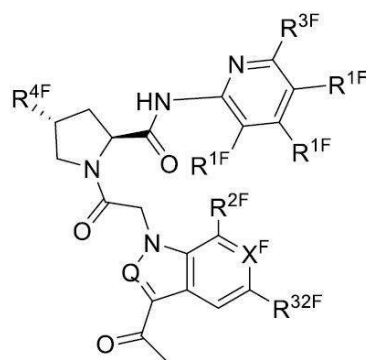
いくつかの実施形態において、f D 阻害剤は、Alexion Pharmaceuticals 社による「Methods and compositions for the treatment of glomerulonephritis and other inflammatory diseases」というタイトルの PCT 特許公開第 WO1995/029697 号に記載されているものが使用され得る。

【0768】

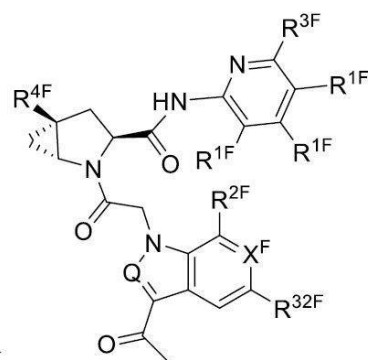
いくつかの実施形態において、本開示の化合物と組み合わせて使用される f D 阻害剤は、Achillion Pharmaceuticals による WO2015/130784; WO2015/130795; WO2015/130806; WO2015/130830; WO2015/130838; WO2015/130842; WO2015/130845; WO2015/130854; WO2016/044243; WO2017/035348; WO2017/035349; WO2017/035351; WO2017/035352; WO2017/035353; WO2017/035355; WO2017/035357; WO2017/035360; WO2017/035361; WO2017/035362; WO2017/035401; WO2017/035405; WO2017/035408; WO2017/035409; WO2017/035411; WO2017/035413; WO2017/035415; WO2017/035417; WO2017/035418; WO2018/160889; WO2018/160891; WO2018/160892; WO2019/028284; WO2019/028284; WO2019/227102; WO2020/041301; WO2020/051532; または WO2020/051538 に記載されているものから選択される。

【0769】

いくつかの実施形態において、f D 阻害剤は、式
【化271】



(f D - I) または



(f D - I

I)

の化合物またはその薬学的に許容される塩である

(式中、

Q は、CH または N である。

X^F は、N 及び CH から選択され、

各 R^{1F} は、水素、C₁ ~ C₃ アルキル (例えば、メチル)、及びハロゲン (例えば、ブromo、クロロ、またはフルオロ) から独立して選択され、

R^{2F} は、水素及び C₁ ~ C₃ アルキル (例えば、メチル) から選択され、

10

20

30

40

50

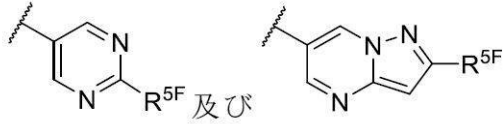
R^{3F} は、 $C_1 \sim C_3$ アルキル（例えば、メチル）、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、及びハロゲン（例えば、ブromo、クロロ、またはフルオロ）から選択され、

R^{4F} は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル（例えば、メチル）、及びハロゲン（例えば、ブromo、クロロ、またはフルオロ）から選択され、

R^{5F} は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル（例えば、メチル）、ハロゲン（例えば、ブromo、クロロ、またはフルオロ）、 $-アルキル-OH$ 、及びシアノから選択され、

R^{32F} は、

【化272】



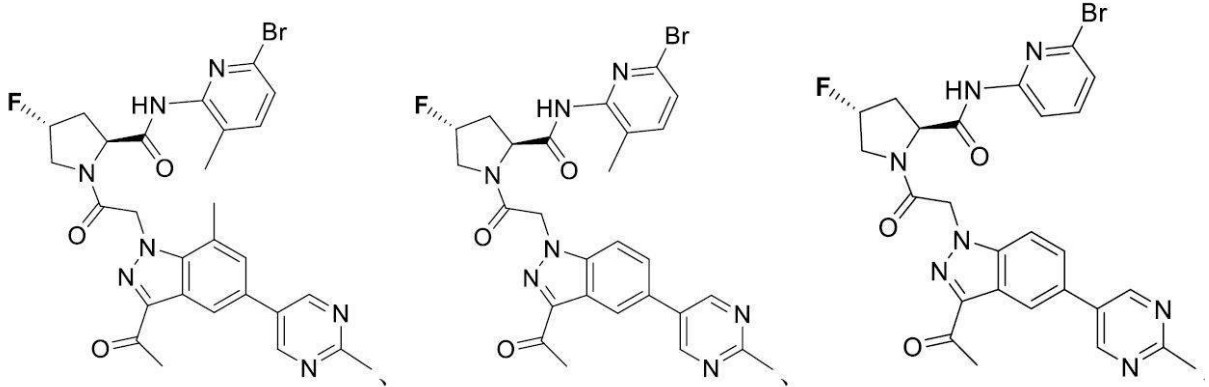
10

から選択される）。

【0770】

いくつかの実施形態において、fD阻害剤は、以下から選択される：

【化273】



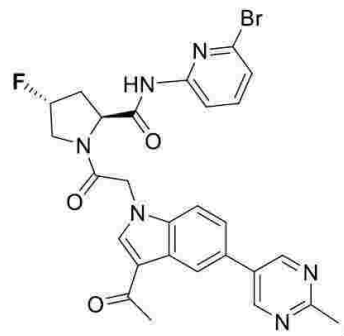
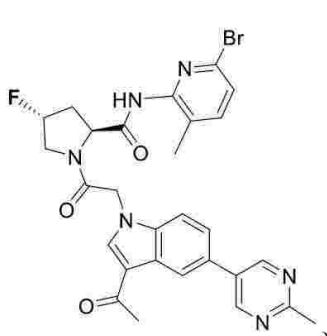
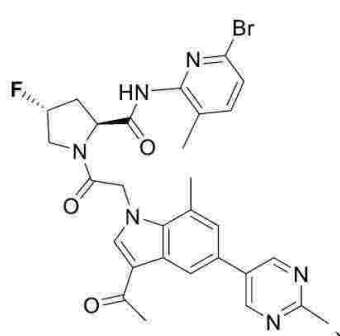
20

30

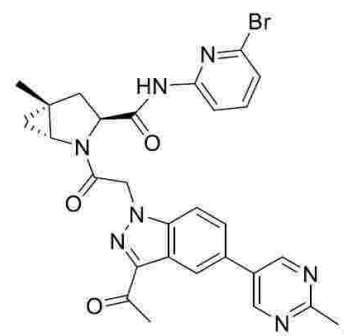
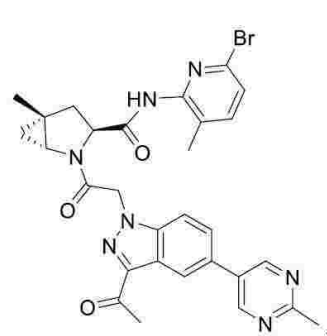
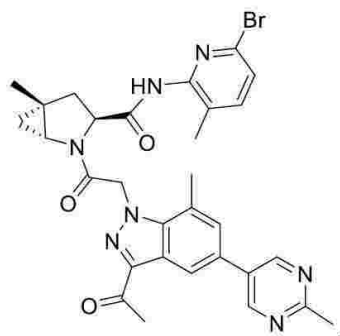
40

50

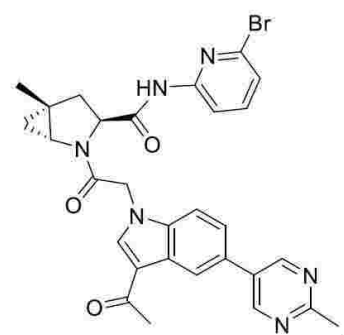
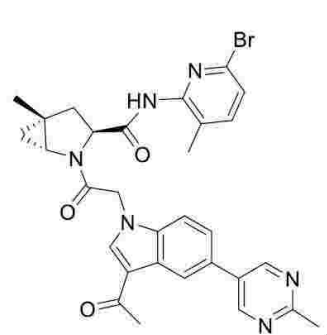
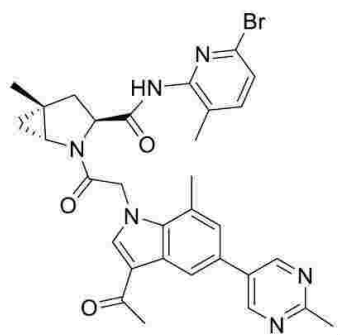
【化 2 7 4】



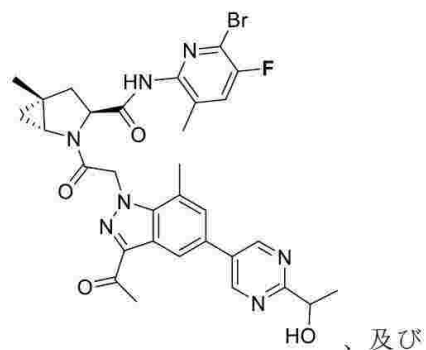
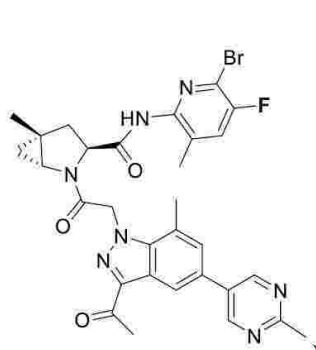
10



20



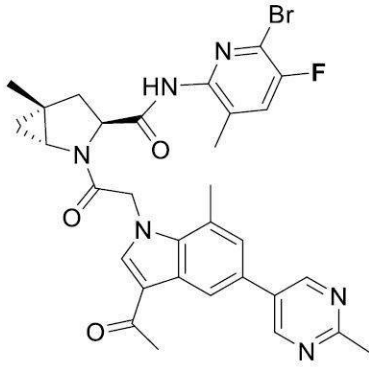
30



40

50

【化 2 7 5】



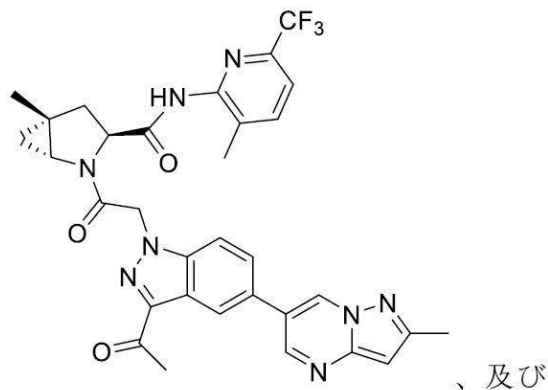
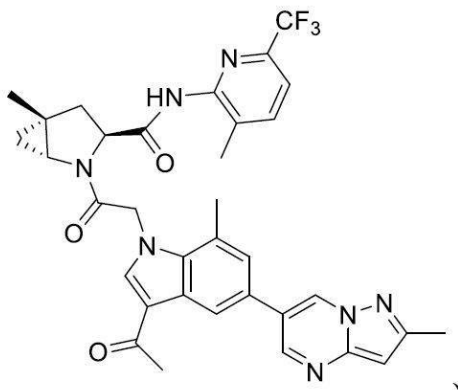
10

またはその薬学的に許容される塩。

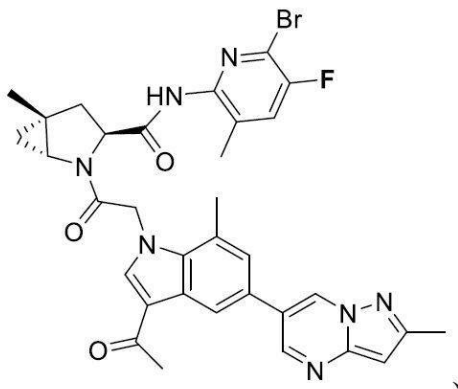
【0 7 7 1】

いくつかの実施形態において、f D 阻害剤は、以下から選択される：

【化 2 7 6】



20



30

またはその薬学的に許容される塩。

【0 7 7 2】

補体成分の汎阻害剤

補体成分の汎阻害剤を本開示の化合物と組み合わせてまたは交互に投与することを含む、補体媒介性障害を治療するための方法が本明細書で提供される。補体成分の汎阻害剤は、当該技術分野において知られている。いくつかの実施形態において、阻害剤は、F U T - 1 7 5 である。

【0 7 7 3】

予防的または同時抗菌療法の組み合わせ

本開示の一態様において、本明細書に記載される障害のいずれかに対する活性化合物またはその塩もしくは組成物の投与の前に、有効量の予防的抗菌ワクチンを投与することを

40

50

含む、治療を必要とする宿主を治療するための方法が提供される。本開示の別の態様において、本明細書に記載される障害のいずれかに対する活性化合物またはその塩もしくは組成物の投与の前に、有効量の予防的抗菌薬、例えば、調合薬を投与することを含む、治療を必要とする宿主を治療するための方法が提供される。本開示の一態様において、本明細書に記載される障害のいずれかに対する活性化合物またはその塩もしくは組成物の投与の後に、有効量の抗菌ワクチンを投与することを含む、治療を必要とする宿主を治療するための方法が提供される。本開示の別の態様において、本明細書に記載される障害のいずれかに対する活性化合物またはその塩もしくは組成物の投与の後に、有効量の抗菌薬、例えば、調合薬を投与することを含む、治療を必要とする宿主を治療するための方法が提供される。一実施形態において、障害は、PNH、C3G、またはaHUSである。一実施形態において、宿主は、臓器または他の組織もしくは体液の移植を受けている。一実施形態において、宿主は、C5阻害剤、例えば、エクリズマブも投与される。

10

【0774】

本開示の一態様において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、細菌感染症に対するワクチンの予防的投与に続いて同時に宿主に投与される。いくつかの実施形態において、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。一実施形態において、補体媒介性障害は、PNH、C3G、またはaHUSである。一実施形態において、この対象は、臓器または他の組織または生体液の移植を受けている。一実施形態において、対象は、エクリズマブも投与される。

20

【0775】

本開示の一態様において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物は、細菌感染症に対するワクチンの予防的投与と併用で対象に投与される。いくつかの実施形態において、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。一実施形態において、補体媒介性障害は、PNH、C3G、またはaHUSである。一実施形態において、この対象は、臓器または他の組織または生体液の移植を受けている。一実施形態において、対象は、エクリズマブも投与される。

30

【0776】

本開示の一態様において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物が対象に投与され、当該化合物または塩の投与期間にわたって、細菌感染症に対するワクチンが対象に投与される。いくつかの実施形態において、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。一実施形態において、補体媒介性障害は、PNH、C3G、またはaHUSである。一実施形態において、この対象は、臓器または他の組織または生体液の移植を受けている。一実施形態において、対象は、エクリズマブも投与される。

【0777】

本開示の一態様において、対象には、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物が、活性化合物投与の期間中、抗生物質化合物と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、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。一実施形態において、補体媒介性障害は、PNH、C3G、またはaHUSである。一実施形態において、この対象は、臓器または他の組織または生体液の移植を受けている。一実施形態において、対象は、エクリズマブも投与される。

40

【0778】

本開示の一態様において、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成

50

物は、細菌感染症に対するワクチンの予防的投与に続いて、また活性化合物投与中、抗生物質化合物と組み合わせて対象に投与される。いくつかの実施形態において、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。一実施形態において、補体媒介性障害は、PNHまたはaHUSである。一実施形態において、この対象は、臓器または他の組織または生体液の移植を受けている。一実施形態において、対象は、エクリズマブも投与される。一実施形態において、対象は、本明細書に記載される活性化合物またはその塩もしくは組成物が投与される前に、*Neisseria meningitidis*によって引き起こされる細菌感染に対してワクチン接種される。一実施形態において、対象は、細菌の*Haemophilus influenzae*によって引き起こされる細菌感染症に対してワクチン接種される。一実施形態において、*Haemophilus influenzae*は、*Haemophilus influenzae*血清型B (Hib) である。

10

【0779】

一実施形態において、対象は、*Streptococcus pneumoniae*によって引き起こされる細菌感染症に対してワクチン接種される。

【0780】

一実施形態において、対象は、細菌の*Neisseria meningitidis*、*Haemophilus influenzae*、もしくは*Streptococcus pneumoniae*、または*Neisseria 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症に対してワクチン接種される。

20

【0781】

一実施形態において、対象は、細菌の*Neisseria meningitidis*、*Haemophilus influenzae*、及び*Streptococcus pneumoniae*によって引き起こされる細菌感染症に対してワクチン接種される。

【0782】

他の実施形態において、対象は、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症に対してワクチン接種される。

30

【0783】

一実施形態において、対象は、グラム陽性細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症に対してワクチン接種される。

【0784】

一実施形態において、対象は、細菌*Neisseria meningitidis*、*Haemophilus influenzae*、もしくは*Streptococcus pneumoniae*、または*Neisseria meningitidis*、*Haemophilus influenzae*、もしくは*Streptococcus pneumoniae*の1つ以上と、限定するものではないが、*Bacillus anthracis*、*Bordetella pertussis*、*Clostridium tetani*、*Corynebacterium diphtheria*、*Coxiella burnetii*、*Mycobacterium tuberculosis*、*Salmonella typhi*、*Vibrio cholerae*、*Anaplasma phagocytophilum*、*Ehrlichia ewingii*、*Ehrlichia chaffeensis*、*Ehrlichia canis*、*Neorickettsia sennetsu*、*Mycobacterium leprae*、*Borrelia burgdorferi*、*Borrelia mayonii*、*Borrelia afzelii*、*Borrelia garinii*、*Mycobacterium bovis*、*Staphylococcus aureus*、*Streptococcus pyogenes*、*Treponema pallidum*、*Francisella tularensis*、*Yersinia enterocolitica*、*Yersinia pseudotuberculosis*、*Yersinia pestis*、*Legionella pneumophila*、*Legionella*

40

50

sis、及び *Yersinia pestis* のうちの1つ以上の組み合わせによって引き起こされる細菌感染症に対してワクチン接種される。

【0785】

一実施形態において、対象は、限定するものではないが、腸チフス生ワクチン、(Vivotif Berna Vaccine、PaxVax)、腸チフスVi多糖ワクチン(Typhim Vi、Sanofi)、肺炎球菌23多価ワクチンPCV13(Pneumovax 23、Merck)、肺炎球菌7価ワクチンPCV7(Prevnar、Pfizer)、肺炎球菌13価ワクチンPCV13(Prevnar 13、Pfizer)、ヘモフィルスb型コンジュゲート(prp-t)ワクチン(ActHIB、Sanofi; Hibrix、GSK)、ヘモフィルスb型コンジュゲート(hboc)ワクチン(HibTITER、Neuron Biotech)、ヘモフィルスb型コンジュゲート(prp-omp)ワクチン(PedvaxHIB、Merck)、ヘモフィルスb型コンジュゲート(prp-t)ワクチン/髄膜炎菌コンジュゲートワクチン(MenHibrix、GSK)、ヘモフィルスb型コンジュゲート(prp-t)ワクチン/髄膜炎菌コンジュゲートワクチン/B型肝炎ワクチン(Comvax、Merck)、髄膜炎菌多糖ワクチン(Menomune A/C/Y/W-135、Sanofi)、髄膜炎菌コンジュゲートワクチン/ジフテリアCRM197コンジュゲート(Menveo、GSK; Menactra、Sanofi)、髄膜炎菌B群ワクチン(Bexsero、GSK; Trumenb、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)、カルメット・ゲラン桿菌生(膀胱内)(TheraCys、Sanofi; Tice BCG、Organon)、コレラ生ワクチン(経口)(Vachora、Sanofi; Dukoral、SBLワクチン; ShanChol、Shantha Biotech; 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、ヘモフィルス・インフルエンザB型(Pentacel、Sanofi)、及び/またはジフテリア及び百日咳(Tdap; Boostrix、GSK; Adacel、Sanofi)、またはこれらの組み合わせから選択される1つ以上のワクチンでワクチン接種される。

【0786】

上記のように、障害を治療するために本開示の化合物を投与される対象は、本明細書に記載される化合物に加えて抗生物質化合物が予防的に投与される。

【0787】

一実施形態において、対象は、細菌感染症の発症を低減するために、活性化合物の投与中、抗生物質化合物が投与される。

【0788】

本明細書に記載される化合物と同時投与される抗生物質化合物は、細菌感染症の予防または影響の低減に有用な任意の抗生物質であり得る。抗生物質は、当該技術分野においてよく知られており、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、ハービマイシン、リファキシミン(Xifaxan)、ロラカルベフ(Lorabid)、エルタペネム(Invanz)、ドリベネム(Doribax)、

10

20

30

40

50

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 (cefalo-
 tin/cefalothin) (Keflin)、セファレキシン (Keflex)、セファクロル (Distac-
 lor)、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 (Ceft-
 in、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 (V-
 antin)、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 (Ma-
 xipime)、セフトロリンフォサミル (Teflaro)、セフトビプロール (Ze-
 ftera)、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)、リンコマイシン
 (Lincocin)、ダブトマイシン (Cubicin)、アジスロマイシン (Zit-
 hromax、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 (Ma-
 crodantin、Macrobid)、リネゾリド (Zyvox)、ポシゾリド、ラ
 デゾリド、トレゾリド、アモキシシリン (Novamox、Amoxil)、アンピシリ
 ン (Principen)、アズロシリン、カルベニシリン (Geocillin)、ク
 ロキサシリン (Tegopen)、ジクロキサシリン (Dynapen)、フルクロキサ
 シリン (Floxapen)、メズロシリン (Mezlin)、メチシリン (Staph-
 cillin)、ナフシリン (Unipen)、オキサシリン (Prostaphlin)、
 ペニシリンG (Pentids)、ペニシリンV (Veetids (Pen-Vee-
 K)、ピペラシリン (Pipracil)、ペニシリンG (Pfizerpen)、テ
 モシリン (Negaban)、チカルシリン (Ticar)、アモキシシリン／クラブ
 ラン酸 (Augmentin)、アンピシリン／スルバクタム (Unasyn)、ピペラ
 シリン／タゾバクタム (Zosyn)、チカルシリン／クラブラン酸 (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 (Pe-
 netrex)、ガチフロキサシン (Tequin)、ゲミフロキサシン (Factiv-
 e)、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 (Omni-flox)、マフェニド (Sulfam-
 ylon)、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
 アジメトキシシン (Di-Methox、Albon)、スルファメチゾール (Thio-
 sulfil-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 (Gant-
 risin)、トリメトプリム－スルファメトキサゾール (コトリモキサゾール) (TM-
 P-SMX) (Bactrim、Septtra)、スルホンアミドクリソイジン (Pro-
 ntosil)、デメクロサイクリン (Declomycin)、ドキシサイクリン (Vi-
 bramycin)、ミノサイクリン (Minocin)、オキシテトラサイクリン (Ter-
 ramycin)、テトラサイクリン (Sumycin、Achromycin V、Stec-
 lin)、クロファジミン (Lamprene)、ダブソン (Avlosul

10

20

30

40

50

f on)、カブレオマイシン (Capastat)、サイクロセリン (Seromycin)、エタンブトール (Myambutol)、エチオナミド (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)、チアンフェニコール、チゲサイクリン (Tigacyl)、チニダゾール (Tindamax Fasigyn)、トリメトプリム (Proloprim、Trimplex)、及び／またはテイクソバクチン、またはこ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。

10

【0789】

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

20

【実施例】

【0790】

本開示の化合物の調製プロセス

略語

30

40

50

【表 5 - 1】

ACN	アセトニトリル
Ac	アセチル
Ac ₂ O	無水酢酸
AcOEt、EtOAc	酢酸エチル
AcOH	酢酸
AcONa	酢酸ナトリウム
AlCl ₃	塩化アルミニウム
BH ₃	ボラン
Boc ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル
Boc ₂ NH	イミノジカルボン酸ジ-tert-ブチル
BnBr	臭化ベンジル
BnOH	ベンジルアルコール
Bu	ブチル
Bu ₄ NHSO ₄	テトラブチルアンモニウム硫酸水素塩
CAN	硝酸アンモニウムセリウム
CBr ₄	四臭化炭素
CBz	カルボキシベンジル
CDI	カルボニルジイミダゾール
CH ₃ OH、MeOH	メタノール
CH ₃ PPPh ₃ Br	メチルトリフェニルホスホニウムブロミド

10

20

30

40

50

【表 5 - 2】

CCl ₃ Br	ブロモトリクロロメタン	
(COCl) ₂	塩化オキシリル	
ClCO ₂ Et	クロロギ酸エチル	
CNBr	臭化シアン	
CsF	フッ化セシウム	
CuI	ヨウ化第一銅	
DAST	三フッ化ジエチルアミノ硫黄	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エ	
DCM、CH ₂ Cl ₂	ン、ジクロロメタン	10
DIBAL-H	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
DEA、DIPA	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	
DMBNH ₂	3, 5-ジメトキシベンジルアミン	
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	20
DPPA	ジフェニルホスホリルアジド	
EDCI	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド	
EEDQ	N-エトキシカルボニル-2-エトキシ-1, 2-ジヒドロキノリン	
Et	エチル	
Et ₃ N、TEA	トリエチルアミン	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
FA	ギ酸	
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	30
H ₂ SO ₄	硫酸	
HB F ₄	フルオロホウ酸	
HBr-AcOH	臭化水素酢酸	
HCl	塩酸	
HOBT	ヒドロキシベンゾトリアゾール	
i Bu、i-Bu	イソブチル	
iso Bu	イソブチル	
i Pr、i-Pr	イソプロピル	40

【表 5 - 3】

$^iPr_2NEt$	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
KH_2PO_4	リン酸二水素塩カリウム	
K_2CO_3	炭酸カリウム	
KI	ヨウ化カリウム	
$KMnO_4$	過マンガン酸カリウム	
Li_2CO_3	炭酸リチウム	
LiOH	水酸化リチウム	
LiHMDs	リチウムビス (トリメチルシリル) アミド	
Me	メチル	10
MeCN	アセトニトリル	
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	
n-BuLi	n-ブチルリチウム	
$NaBH_4$	水素化ホウ素ナトリウム	
$NaBH_3CN$	シアノ水素化ホウ素ナトリウム	
Na_2SO_4	硫酸ナトリウム	
NaCl	塩化ナトリウム	
$NaClO$	次亜塩素酸ナトリウム	20
NaH	水素化ナトリウム	
$NaHCO_3$	炭酸水素ナトリウム	
NaI	ヨウ化ナトリウム	
NaOH	水酸化ナトリウム	
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	
NH_2SO_3H	スルファミン酸	
NH_2OH	ヒドロキシルアミン	
NH_4OH	水酸化アンモニウム	
NH_4OAc	酢酸アンモニウム	30
Ni	ニッケル	
NMP	N-メチル-2-ピロリドン	
PCC	クロロクロム酸ピリジニウム	
$Pd(OAc)_2$	酢酸パラジウム	
$Pd(dppf)$	[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジ	
Cl_2	クロロパラジウム (II)	
$Pd(PPh_3)_2$	ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロ	
Cl_2	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)	40

【表 5 - 4】

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	
PtO ₂	酸化白金	
PTSA	p-トルエンスルホン酸	
Py、py	ピリジン	
PyBOP	ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリピロリジノホスホニウム	10
RT	ヘキサフルオロホスフェート 室温	
T3P	プロパンホスホン酸無水物	
TBAB	テトラ-n-ブチルアンモニウムブロミド	
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	20
TEA	トリメチルアミン	
TES	トリス(ヒドロキシメチル)メチル-2-アミノエタンスルホン酸	
Tf ₂ O	トリフルオロメタンスルホン酸無水物	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TFAA	トリフルオロ無水酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TiCl ₄	四塩化チタン	
TMS	トリメチルシラン	
TMSBr	ブロモトリメチルシラン	30
TMSCHN ₂	トリメチルシリルジアゾメタン	
tol.	トルエン	
t _R	保持時間	
Tr oc	2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルクロリド	
Zn(CN) ₂	シアン化亜鉛	

【0791】

一般的な方法

全ての非水反応は、無水溶媒を使用して、乾燥アルゴンまたは窒素ガスの雰囲気下で実施した。反応の進行及び標的化合物の純度は、本明細書で開示される2つの液体クロマトグラフィー(LC)の方法AまたはBのうちの一方を使用して決定した。出発材料、中間体、及び最終生成物の構造は、NMR分光法及び質量分析法を含む標準的な分析技術によって確認した。

【0792】

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: H₂O+0.05%FA; 溶媒B: CH₃CN+0.05%FA

流量：0.8 mL / 分

グラジエント：15% Bで0.24分、グラジエント（15～85% B）3.5分、次いで85% Bで0.5分。

検出：UV（210～410 nm）及びMS（ES+モードでSQ）

【0793】

LC法B

機器：Shimadzu LC-2010AHT

カラム：Athena、C18-WP、50×4.6 mm、5 μm

カラム温度：40℃

移動相：溶媒A：H₂O / CH₃OH / FA = 90 / 10 / 0.05；溶媒B：H₂O / C
H₃OH / FA = 10 / 90 / 0.05

10

流量：3 mL / 分

グラジエント：30% Bで0.4分、グラジエント（30～100% B）3.4分、次いで100% Bで0.8分

検出：UV（220 / 254 nm）

【0794】

実施例1. 本開示の化合物の非限定的な合成例

以下のスキームは、本開示の化合物を作製する方法の非限定的な例である。当業者であれば、他の方法で類似体を作製するために、または化合物を調製するために、様々な変更を行うことができることを認識するであろう。

20

【0795】

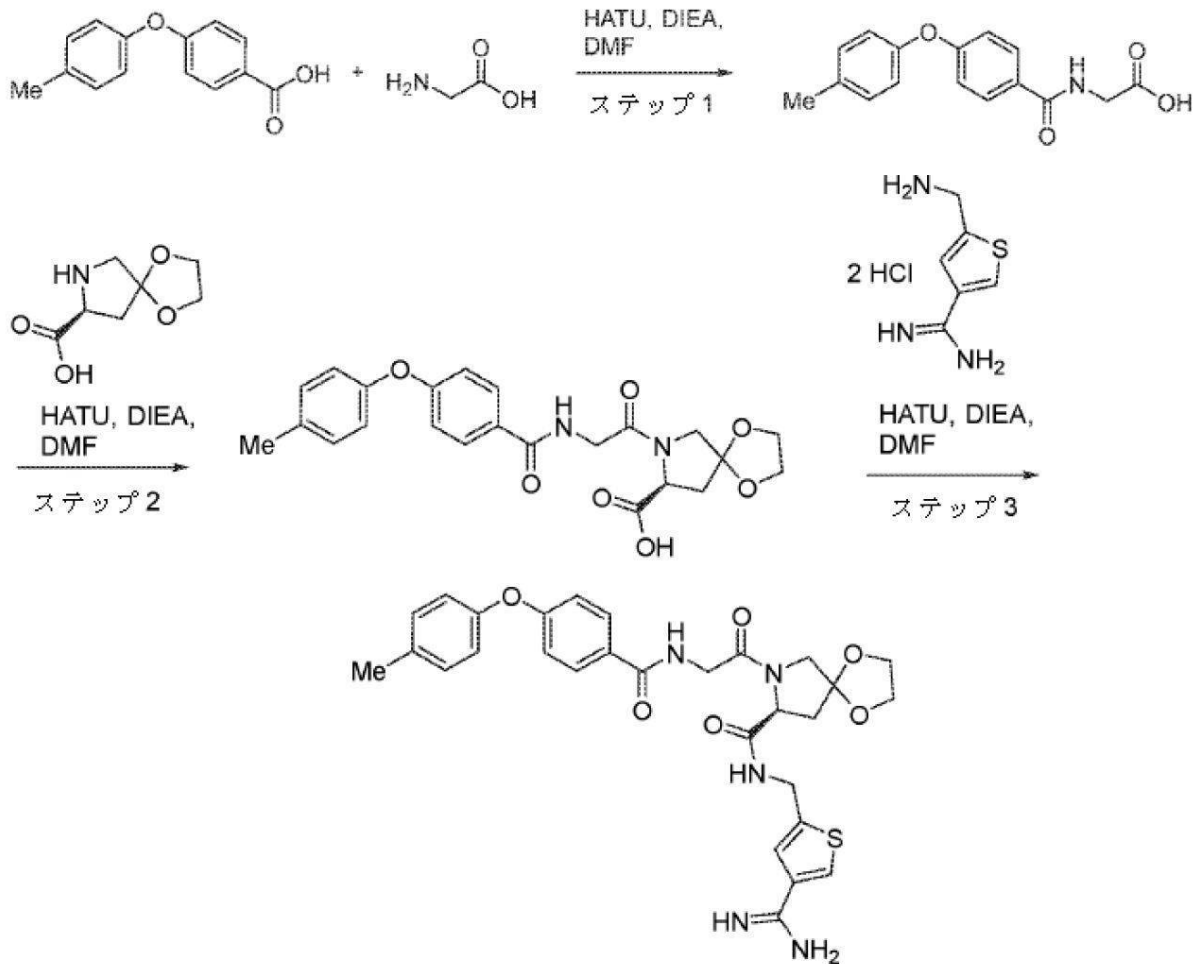
スキーム1. (8S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル]-7-(2-{[4-(4-メチルフェノキシ)フェニル]-ホルムアミド}アセチル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド（化合物1）の合成

30

40

50

【化 2 7 7】



ステップ 1：1-〔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リン酸(0.34g、0.90mmol、1.1当量)をDMF(8.0mL、0.1M、44体積)中の4-(4-メチルフェノキシ)安息香酸(0.18g、0.81mmol、1.0当量)の攪拌溶液に室温に加えた。次に、ジイソプロピルエチルアミン(0.42mL、2.4mmol、3当量)を加えた。混合物を室温で90分間攪拌した。90分の攪拌後、グリシン(0.061g、0.81mmol、1.0当量)を一度に加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を逆相HPLCにより直接精製して、{〔4-(4-メチルフェノキシ)-フェニル〕ホルムアミド}酢酸(22mg、0.077mmol、収率9.6%)を単離した。

【0796】

ステップ 2 及び ステップ 3：1-〔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(0.016g、0.042mmol、1当量)及び{〔4-(4-メチルフェノキシ)フェニル〕ホルムアミド}酢酸(12mg、0.042mmol、1当量)を反応容器中で合わせ、容器中を排気し、アルゴンを充填した。混合物をDMF(1.0mL、0.042M、83体積)中に取り、ヒューニツヒ塩基(0.022g、0.029mL、0.17mmol、4当量)を加えた。琥珀色の溶液LCMSによって評価した。エステルへの変換をLCMSによって確認した。室温で15分攪拌した後、(8S)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボン酸(0.007g、0.042mmol、1.0当量)を加え、混合物を1時間攪拌した。その時点で、LCMSは、所望の結合生成物への変換を示した。

【0797】

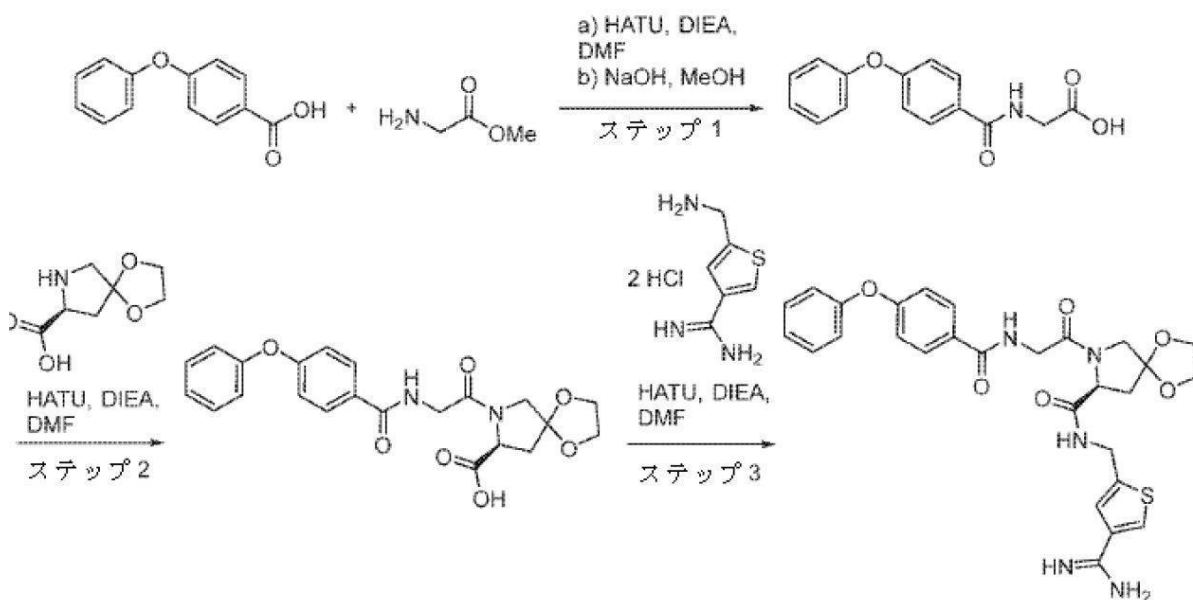
この攪拌混合物に、1-〔ビス(ジメチルアミノ)メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(0.016g、0.042mmol、1当量)及び5-(アミノメチル)チオフエン-3-カルボキシミドアミド二塩酸塩(0.010g、0.042mmol、1当量)を一度にまとめて加えた。30分後、LCMSにより、アミジン生成物への変換が確認された。混合物を逆相HPLCによって直ちに精製して、(8S)-N-〔(4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル〕-7-(2-{[4-(4-メチルフェノキシ)フェニル]ホルムアミド}アセチル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド(4.5mg、0.008mmol、収率19%)を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.70 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.23 - 8.19 (m, 1H), 7.89 - 7.79 (m, 2H), 7.43 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.03 - 6.93 (m, 4H), 4.69 - 4.52 (m, 3H), 4.23 (dd, J = 16.7, 4.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 4H), 3.80 - 3.65 (m, 2H), 2.45 (dd, J = 13.2, 9.2 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.24 (dd, J = 13.3, 5.5 Hz, 1H)。

10

【0798】

スキーム2. (8S)-N-〔(4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル〕-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド(化合物2)の合成

【化278】



30

40

ステップ1: 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リン酸(3.7g、9.8mmol、1.0当量)をDMF(93mL、0.1M、46体積)中のp-フェノキシ安息香酸(2.0g、9.3mmol、1.0当量)の攪拌溶液に室温で加えた。次に、ジイソプロピルエチルアミン(3.0g、4.1mL、23mmol、2.5当量)を加えた。混合物を室温で90分間攪拌した後、2-アミノ酢酸メチル(0.83g、9.3mmol、1.0当量)を一度に加えた。この混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して茶色の粗製残渣を得、これをセライトに吸収させ、2:1のヘキサン:E t O

50

Acで溶出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、メチル＝2－[(4－フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセテート(1.8 g、6.3 mmol、収率68%)を白色固体として得た。

【0799】

メチル＝2－[(4－フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセテート(1.8 g、6.3 mmol、1.0当量)をメタノール(50 mL、0.13 M、28当量)中に取り、水酸化リチウム1 M水溶液(0.30 g、13 mL、13 mmol、2.0当量)を加えた。溶液を室温で2時間攪拌した。この時点で、LCMSは、酸への定量的な変換を示した。次いで、MeOH中HClをpHが酸性になるまで添加して、混合物を酸性化した。混合物を濃縮して乾燥固体にし、これをEtOAc(50 mL)中に懸濁し、30分間激しく攪拌した。EtOAcをデカントし、このプロセスをもう1回繰り返した。合わせた有機上澄み液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、[(4－フェノキシフェニル)ホルムアミド]酢酸(1.7 g、6.3 mmol、収率99%)を白色固体として得た。

【0800】

ステップ2及びステップ3：1－[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(0.010 g、0.026 mmol、1.0当量)及び[(4－フェノキシフェニル)ホルムアミド]酢酸(7 mg、0.026 mmol、1.0当量)を反応容器中で合わせ、排気し、アルゴンを充填した。混合物をDMF(1.0 mL、0.026 M、140体積)中に取り、ヒューニツヒ塩基(0.013 g、0.018 mL、0.10 mmol、4.0当量)を加えた。琥珀色の溶液LCMSによって評価した。LCMSにより、エステルへの変換が確認された。室温で15分攪拌した後、(8S)－1,4－ジオキサー7－アザスピロ[4.4]ノナン－8－カルボン酸(0.004 g、0.026 mmol、1.0当量)を加え、混合物を1時間攪拌した。LCMSは、所望の結合生成物への変換を示した。

【0801】

その後、同じ反応容器に、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(0.010 g、0.026 mmol、1当量)及び5－(アミノメチル)チオフェン－3－カルボキシミドアミド二塩酸塩(0.0060 g、0.026 mmol、1.0当量)を一度にまとめて加えた。30分後のLCMSは、アミジン生成物への変換を示した。混合物を逆相HPLCによって直接精製して、(8S)－N－[(4－カルバミドイルチオフェン－2－イル)メチル]－7－{2－[(4－フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}－1,4－ジオキサー7－アザスピロ[4.4]ノナン－8－カルボキサミド(7.0 mg、0.012 mmol、収率48%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール－d₄) δ 8.74 – 8.63 (m, 1H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 – 6.98 (m, 4H), 4.69 – 4.53 (m, 3H), 4.23 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 4H), 3.81 – 3.76 (m, 2H), 2.45 (dd, J = 13.3, 9.2 Hz, 1H), 2.24 (dd, J = 13.2, 5.4 Hz, 1H)。

【0802】

スキーム3. 化合物3～化合物15の合成

10

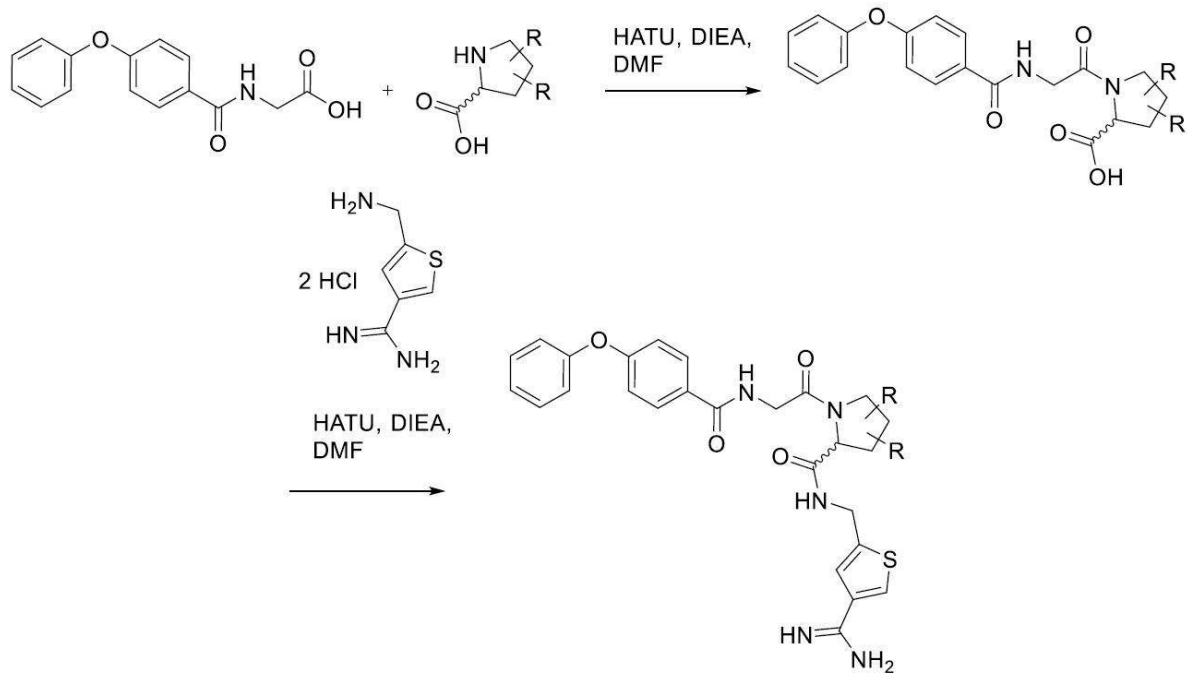
20

30

40

50

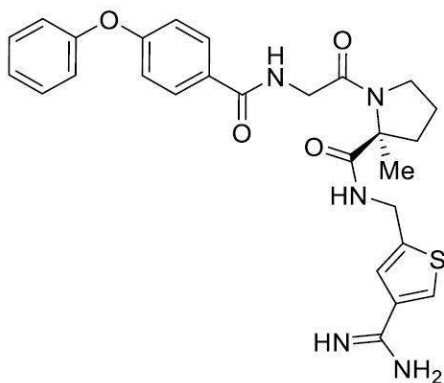
【化 2 7 9】



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 (1.0当量) 及び [(4-フェノキシフェニル) ホルムアミド] 酢酸 (1.0当量) を反応容器中で合わせ、排気し、アルゴンを充填した。混合物をDMF (140体積) 中に取り、ヒューニツヒ塩基 (4.0当量) を加えた。室温で60分攪拌した後、対応するアミノ酸 (1.0当量) を加え、混合物を1時間攪拌した。この攪拌期間後、同じ反応容器に、別のアリコートの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 (1.0当量) 及び5-(アミノメチル) チオフェン-3-カルボキシミドアミド二塩酸塩 (1.0当量) を一度にまとめて加えた。30分の攪拌後、混合物を逆相HPLCによって直接精製して、アミジン生成物を得た。

【0803】

【化 2 8 0】



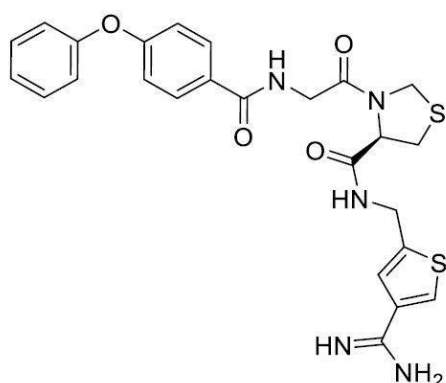
(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル) メチル]-2-メチル-1-{2-[(4-フェノキシフェニル) ホルムアミド] アセチル} ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物3) : (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル) メチル]-2-メチル-1-{2-[(4-フェノキシフェニル) ホルムアミド]

50

〕アセチル} ピロリジン-2-カルボキサミドを、中心となるアミノ酸に(2S)-2-メチルピロリジン-2-カルボン酸を使用して、スキーム3に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.75 (dd, J = 4.4, 1.3 Hz, 1H), 8.44 (ddd, J = 10.0, 7.3, 3.6 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.54 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 6.97 (m, 4H), 4.66 – 4.49 (m, 2H), 4.30 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 10.0, 6.7 Hz, 1H), 3.83 – 3.67 (m, 3H), 2.21 (dd, J = 11.7, 6.5 Hz, 1H), 2.18 – 1.93 (m, 3H), 1.65 (s, 3H).

【0804】

【化281】



(4R)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-3-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミド(化合物4): (4R)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-3-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,3-チアゾリジン-4-カルボキサミドを、中心となるアミノ酸にチオプロリンを使用して、スキーム3に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.28 – 8.19 (m, 1H), 7.91 – 7.82 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.13 – 6.99 (m, 4H), 5.04 – 4.93 (m, 1H), 4.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.62 (q, J = 16.0, 13.5 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.24 – 4.11 (m, 1H), 3.39 (dd, J = 12.0, 7.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 11.9, 3.4 Hz, 1H).

【0805】

10

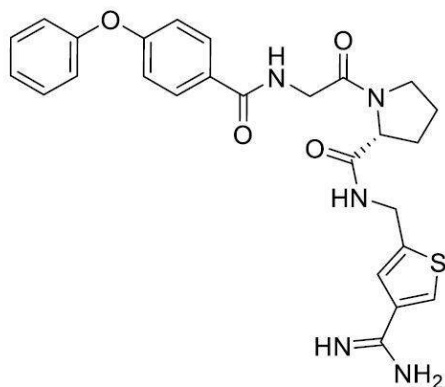
20

30

40

50

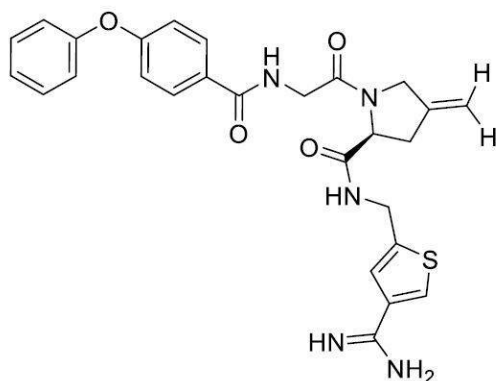
【化 2 8 2】



(2R)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[(4-フェノキシフェニル)-ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物5) : (2R)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[(4-フェノキシフェニル)-ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミドを、中心となるアミノ酸にD-プロリンを使用して、スキーム3に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.68 (m, 1H), 8.29 - 8.18 (m, 1H), 7.92 - 7.81 (m, 2H), 7.54 - 7.38 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 4.59 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 4H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 3.70 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 4H).

【0806】

【化 2 8 3】

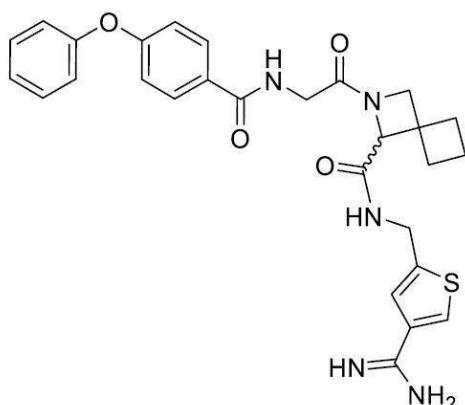


(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-4-メチリデン-1-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物6) : (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-4-メチリデン-1-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミドを、中心となるアミノ酸にメチリデンピロリジン-2-カルボン酸を使用して、スキーム3に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.81 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 2H), 7.88 - 7.81 (m, 2H), 7.53 (br s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 4H), 4.88 (s, 0H), 4.74 - 4.57 (m, 2H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 2H), 2.35 (qd, J = 14

. 3, 9.4, 7.4 Hz, 2H), 2.13 (q, J = 8.6, 8.1 Hz, 1H), 2.05 – 1.95 (m, 1H), 1.88 (p, J = 7.5 Hz, 2H).

【0807】

【化284】



10

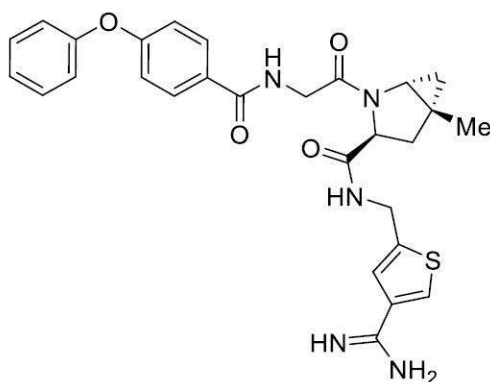
N-[(4-carbamimidoylthiophen-2-yl)methyl]-2-{2-[(4-phenoxyphenyl)holmamido]acetyl}-2-azaspiro[3.3]heptan-1-carboxamide (compound 7): N-[(4-carbamimidoylthiophen-2-yl)methyl]-2-{2-[(4-phenoxyphenyl)holmamido]acetyl}-2-azaspiro[3.3]heptan-1-carboxylic acid was used, and compound 7 was synthesized according to Scheme 3. ¹H NMR (400 MHz, Me₂SO-d₄) δ 8.81 (br s, 1H), 8.30 – 8.22 (m, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 2H), 7.53 – 7.38 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 – 6.98 (m, 4H), 4.91 – 4.75 (m, 1H), 4.74 – 4.57 (m, 3H), 4.37 – 4.24 (m, 1H), 4.05 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.04 – 3.89 (m, 1H), 2.35 (qd, J = 14.3, 9.4, 7.4 Hz, 2H), 2.13 (q, J = 8.6, 8.1 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.88 (p, J = 7.5 Hz, 2H).

20

30

【0808】

【化285】



40

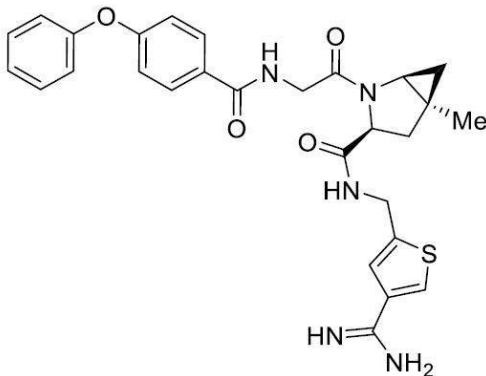
(1R, 3S, 5R)-N-[(4-carbamimidoylthiophen-2-yl)methyl]-5-methyl-2-{2-[(4-phenoxyphenyl)holmamido]acetyl}-2-azaspiro[3.1.0]hexan-3-carboxamide (compound 8): (1R, 3S, 5R)-N-[(4-carbamimidoylthiophen-2-yl)methyl]-5-methyl-

50

ル-2- {2- [(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-2-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミドを、中心となるアミノ酸に (1R, 3S, 5R)-5-メチル-2- {2- [(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-2-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸 を使用して、スキーム3に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.72 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.30 - 8.21 (m, 1H), 7.93 - 7.83 (m, 2H), 7.46 - 7.38 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (ddd, J = 20.7, 7.7, 1.7 Hz, 4H), 4.64 - 4.57 (m, 2H), 4.45 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 9.4, 5.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 2.51 (dd, J = 13.4, 9.4 Hz, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.03 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 0.88 (dd, J = 5.5, 2.4 Hz, 1H).

【0809】

【化286】



(1S, 3S, 5S)-N-[(4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-5-メチル-2- {2- [(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-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9): (1S, 3S, 5S)-N-[(4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-5-メチル-2- {2- [(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-2-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミドを、中心となるアミノ酸に (1S, 3S, 5S)-5-メチル-2-アザビシクロ [3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸を使用して、スキーム3に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.23 (s, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 3H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 4H), 4.88 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.50 (m, 2H), 4.36 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 3.43 (dd, J = 6.0, 2.5 Hz, 1H), 2.43 (td, J = 12.3, 11.1, 1.6 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 13.4, 3.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.15 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 0.86 - 0.78 (m, 1H).

【0810】

10

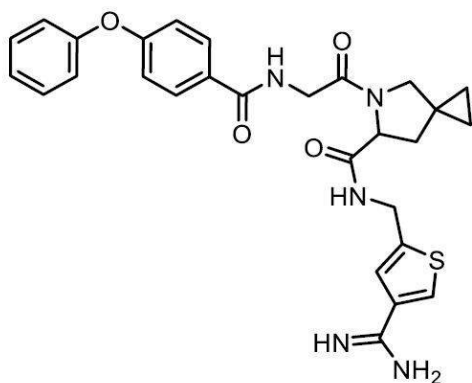
20

30

40

50

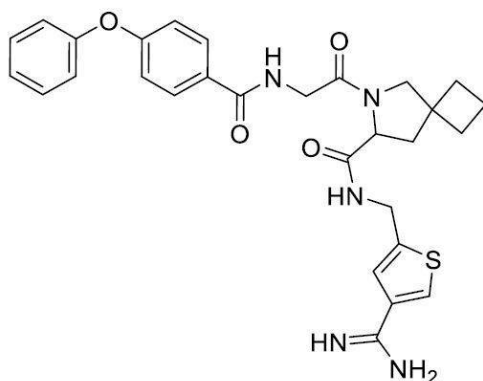
【化 2 8 7】



N-[(4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-5-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミド (化合物 10) : N-[(4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-5-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキサミドは、スキーム 3 に従って調製することができる。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 – 8.50 (br, s, 1H), 8.29 – 8.27 (m, 1H), 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 3H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 7.12 – 7.00 (m, 4H), 4.62 – 4.50 (m, 3H), 3.87 – 3.73 (m, 2H), 2.75 – 4.73 (m, 1H), 2.63 – 4.61 (m, 1H), 4.27 – 4.07 (m, 2H) 0.85 – 0.70 (m, 4H).

【0 8 1 1】

【化 2 8 8】

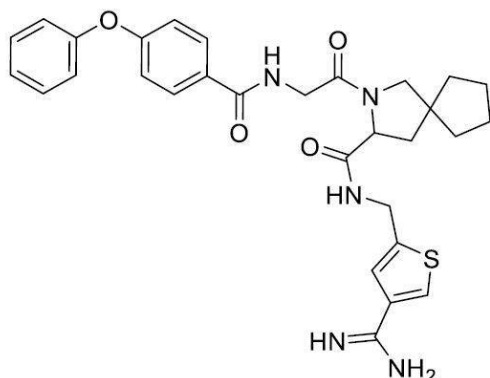


N-[(4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-6-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-6-アザスピロ[3.4]オクタン-7-カルボキサミド (化合物 11) : N-[(4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-6-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-6-アザスピロ[3.4]オクタン-7-カルボキサミドを、中心となるアミノ酸に 6-アザスピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸を使用して、スキーム 3 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 6.98 (m, 4H), 4.66 – 4.51 (m, 2H), 4.47 (dd, J = 8.5, 5.6 Hz, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 2H)

), 3.78 – 3.60 (m, 2H), 2.32 (dd, J = 12.7, 8.5 Hz, 1H), 2.18 – 1.88 (m, 7H).

【0812】

【化289】



10

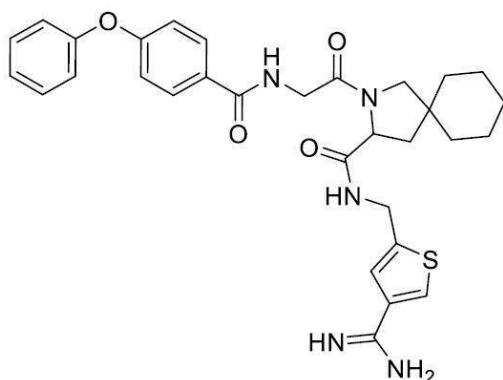
(3S)-N-[(4-carbamimidoylthiophen-2-yl)methyl]-2-{2-[(4-phenoxyphenyl)hormamido]acetyl}-2-azaspiro[4.4]nonan-3-carboxamide (compound 12): (3S)-N-[(4-carbamimidoylthiophen-2-yl)methyl]-2-{2-[(4-phenoxyphenyl)hormamido]acetyl}-2-azaspiro[4.4]nonan-3-carboxamide, centering on the amino acid 2-azaspiro[4.4]nonan-3-carboxylic acid, using 2-azaspiro[4.4]nonan-3-carboxylic acid, and synthesized according to Scheme 3. ^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 8.57 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 7.90 – 7.82 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 3H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 6.98 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 4.47 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 4.27 – 4.04 (m, 2H), 3.75 – 3.55 (m, 2H), 2.23 (dd, J = 12.5, 8.2 Hz, 1H), 1.95 (dd, J = 12.6, 7.7 Hz, 1H), 1.78 – 1.52 (m, 8H).

20

30

【0813】

【化290】



40

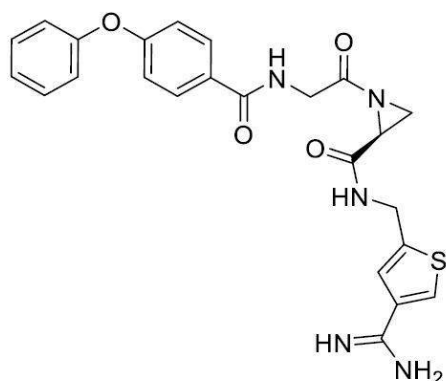
(3S)-N-[(4-carbamimidoylthiophen-2-yl)methyl]-2-{2-[(4-phenoxyphenyl)hormamido]acetyl}-2-azaspiro[4.5]decane-3-carboxamide (compound 13): (3S)-N-[(4-carbamimidoylthiophen-2-yl)methyl]-2-{2-[(4-phenoxyphenyl)hormamido]acetyl}-2-azaspiro[4.5]decane-3-carboxamide, centering on the amino acid 2-azaspiro[4.5]decane-3-carboxylic acid, using 2-azaspiro[4.5]decane-3-carboxylic acid, and synthesized according to Scheme 3. ^1H NMR (400 MHz, methanol- d_4) δ 8.55 (

50

br s, 1H), 8.29 (dd, $J = 3.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.50 – 7.38 (m, 3H), 7.27 – 7.17 (m, 1H), 7.13 – 6.99 (m, 4H), 4.72 – 4.59 (m, 1H), 4.56 (dd, $J = 15.5, 6.1$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 20.6, 16.7$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 16.7, 6.0$ Hz, 1H), 3.91 – 3.61 (m, 2H), 3.60 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.85 (dd, $J = 7.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.75 (dd, $J = 7.1, 4.0$ Hz, 1H), 1.59 – 1.29 (m, 10H).

【0814】

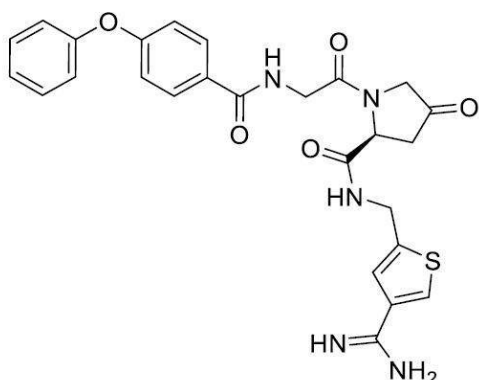
【化291】



(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}アジリジン-2-カルボキサミド (化合物14) : (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}アジリジン-2-カルボキサミドを、中心となるアミノ酸にリチオ=(2S)-アジリジン-2-カルボキシレートを使用して、スキーム3に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33 (br s, 1H), 8.25 – 8.23 (m, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 7.00 (m, 4H), 4.64 – 4.49 (m, 2H), 4.23 (d, $J = 3.2$ Hz, 2H), 4.06 (s, 1H), 2.74 – 2.65 (m, 1H), 2.50 (dd, $J = 3.2, 1.5$ Hz, 1H).

【0815】

【化292】



10

20

30

40

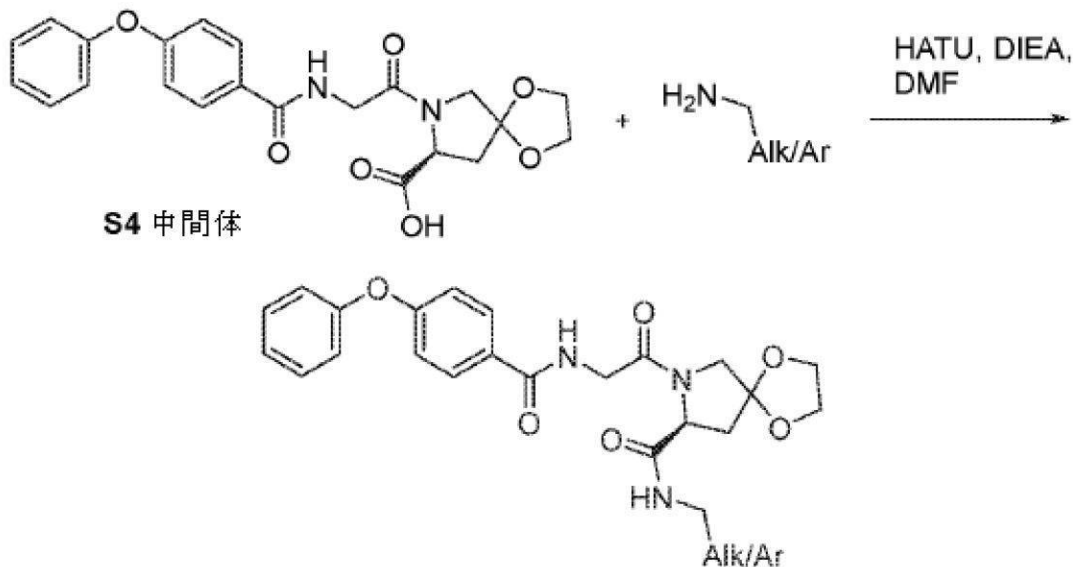
50

(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-4-オキソ-1-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物15): (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-4-オキソ-1-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミドを、中心となるアミノ酸に4-オキソプロリンを使用して、スキーム3に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 (br s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 3H), 7.23 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 4H), 5.06 - 5.01 (m, 1H), 4.64 - 4.53 (m, 3H), 4.33 - 4.04 (m, 4H), 3.76 - 3.74 (m, 1H).

【0816】

スキーム4. 化合物16~化合物27の合成

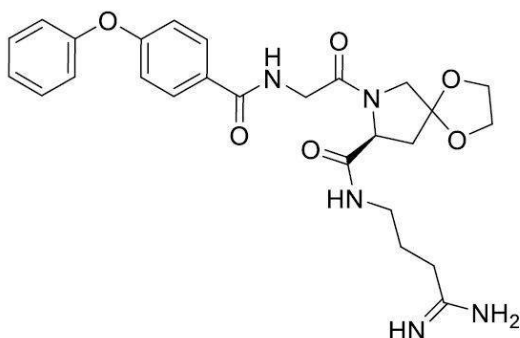
【化293】



DMF (140 体積) (過剰のヒューニツヒ塩基を含有) 中の *in situ* 生成 Gly Pro ペプチド (S4 中間体) の攪拌混合物に、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リン酸 (1.0 当量) 及びアミン求核試薬 (1.0 当量) を一度にまとめて加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を逆相HPLCによって直接精製し、適切なフラクションを濃縮した後、所望の結合生成物を得た。

【0817】

【化294】

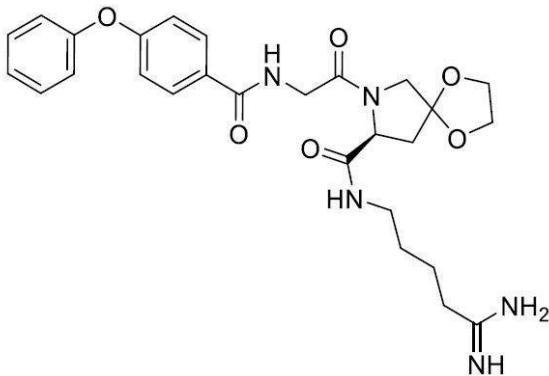


(8S)-N-(3-カルバミミドイルプロピル)-7-{2-[(4-フェノキシフェ

ニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド(化合物16): (8S)-N-(3-カルバミミドイルプロピル)-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミドを、アミン求核試薬に4-アミノブタンイミドアミド二塩酸塩を使用して、スキーム4に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.94 - 7.84 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 4H), 4.51 (dd, J = 8.9, 6.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.96 - 4.02 (m, 1H), 3.86 - 3.77 (m, 2H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 2.61 - 2.34 (m, 3H), 2.21 (dd, J = 13.1, 6.3 Hz, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 2H).

[0818]

[化295]



(8S)-N-(4-カルバミミドイルブチル)-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド(化合物17): (8S)-N-(4-カルバミミドイルブチル)-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミドを、アミン求核試薬に4-アミノペンタンイミドアミド二塩酸塩を使用して、スキーム4に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.06 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 16.6, 7.7, 1.6 Hz, 4H), 4.52 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.07 - 3.89 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 3.29 (q, J = 5.8 Hz, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 1H), 2.46 - 2.30 (m, 2H), 2.20 (dd, J = 13.2, 6.0 Hz, 1H), 1.77 - 1.25 (m, 4H).

[0819]

10

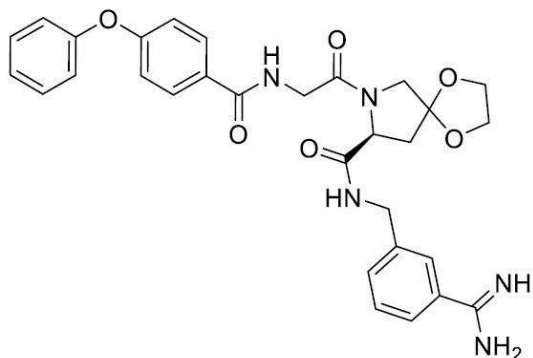
20

30

40

50

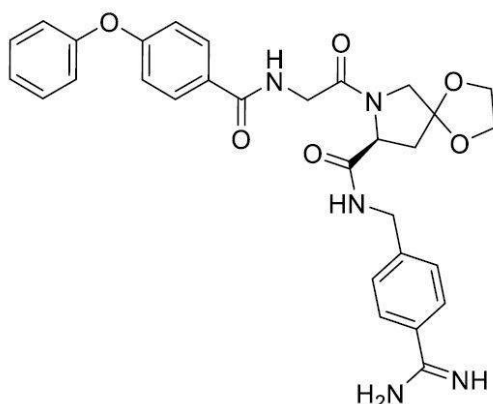
【化 2 9 6】



(8S)-N-[(3-カルバミミドイルフェニル)メチル]-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド(化合物18): (8S)-N-[(3-カルバミミドイルフェニル)メチル]-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミドを、アミン求核試薬に3-(アミノメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド二塩酸塩を使用して、スキーム4に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.63 (br s, 1H), 7.92 – 6.96 (m, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 3H), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.12 – 6.96 (m, 4H), 4.68 – 4.57 (m, 2H), 4.46 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 4H), 3.91 – 3.80 (m, 2H), 2.50 (dd, J = 13.2, 9.2 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 13.2, 5.7 Hz, 1H).

【0 8 2 0】

【化 2 9 7】

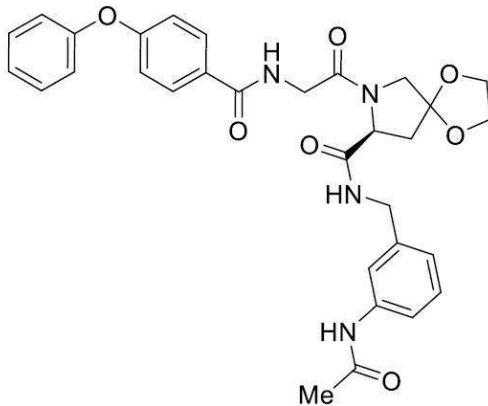


(8S)-N-[(4-カルバミミドイルフェニル)メチル]-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド(化合物19): (8S)-N-[(4-カルバミミドイルフェニル)メチル]-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミドを、アミン求核試薬に4-(アミノメチル)ベンゼンカルボキシミドアミド二塩酸塩を使用して、スキーム4に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)

) δ 8.64 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.95 – 7.82 (m, 3H), 7.78 – 7.69 (m, 3H), 7.67 – 7.54 (m, 2H), 7.44 (dd, $J = 8.6, 7.3$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.12 – 6.98 (m, 4H), 4.69 – 4.62 (m, 1H), 4.57 – 4.62 (m, 1H), 4.25 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 4.04 (s, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.08 – 2.96 (m, 1H), 2.48 (dd, $J = 13.2, 9.3$ Hz, 1H), 2.31 – 2.13 (m, 1H).

【0821】

【化298】



(8S)-N-[(3-アセトアミドフェニル)メチル]-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド (化合物20): (8S)-N-[(3-アセトアミドフェニル)メチル]-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミドを、アミン求核試薬にN-[3-(アミノメチル)フェニル]アセトアミド塩酸塩を使用して、スキーム4に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.48 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.94 – 7.79 (m, 3H), 7.49 (dd, $J = 8.0, 6.1$ Hz, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 7.32 – 7.17 (m, 3H), 7.14 – 6.95 (m, 5H), 4.63 (dd, $J = 9.1, 5.7$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 4.27 – 4.07 (m, 2H), 4.05 – 3.97 (m, 4H), 3.97 – 3.98 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 2.51 – 2.41 (m, 1H), 2.26 (dd, $J = 13.2, 5.7$ Hz, 1H), 2.06 (m, 3H).

【0822】

10

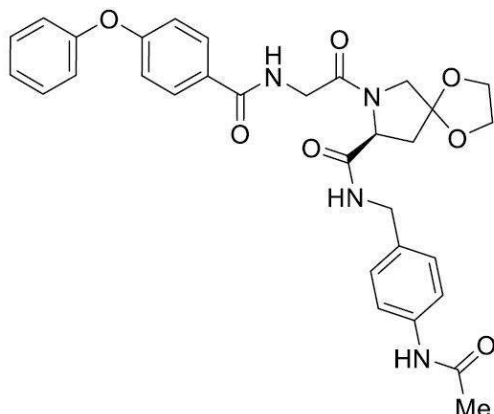
20

30

40

50

【化 2 9 9】



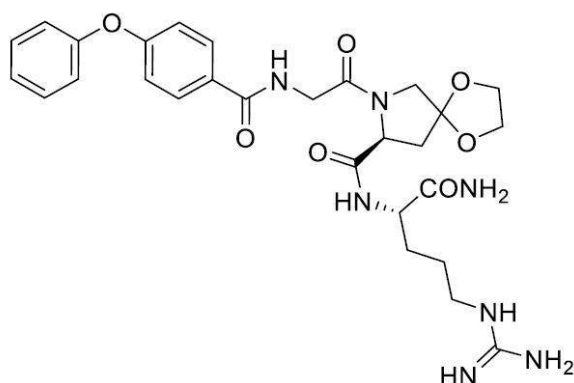
10

(8S)-N-[(4-acetamidophenyl)methyl]-7-{2-[(4-phenoxyphenyl)formyl]acetyl}-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-8-carboxamide (compound 21): (8S)-N-[(4-acetamidophenyl)methyl]-7-{2-[(4-phenoxyphenyl)formyl]acetyl}-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-8-carboxamide was synthesized using N-[4-(aminomethyl)phenyl]acetamide as the amine nucleophile and scheme 4. ^1H NMR (400 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_4$) δ 7.93 – 7.79 (m, 3H), 7.50 – 7.38 (m, 4H), 7.34 – 7.17 (m, 4H), 7.14 – 7.04 (m, 3H), 7.07 – 6.96 (m, 3H), 4.62 (dt, J = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 4.47 – 4.28 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.01 (s, 4H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 2.24 (dd, J = 13.2, 5.4 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H).

20

【0 8 2 3】

【化 3 0 0】



30

N-{2-[(8S)-8-{[(1S)-4-carbamimidamido-1-carbamoylbutyl]carbamoyl}-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl]-2-oxoethyl}-4-phenoxybenzamide (compound 22): N-{2-[(8S)-8-{[(1S)-4-carbamimidamido-1-carbamoylbutyl]carbamoyl}-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl]-2-oxoethyl}-4-phenoxybenzamide was synthesized using (2S)-2-amino-5-carbamimidamido-1-pentanamine dihydrochloride as the amine nucleophile and scheme 4. ^1H NMR (400 MHz, $\text{Me}_2\text{SO}-d_4$) δ 8.50 (s, 1H), 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.49 – 7.38 (m, 2H), 7.27 – 7.18 (m, 1H), 7.12 – 6.99 (m,

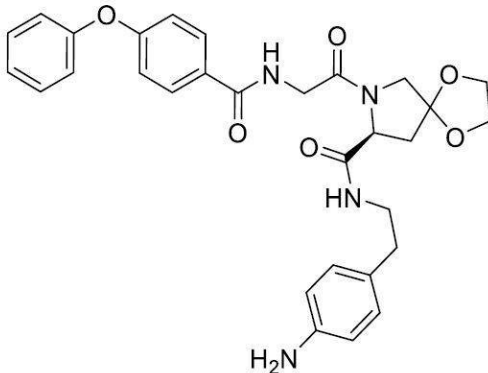
40

50

4 H), 4.61 (dd, $J = 9.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 10.1, 4.2$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.15 – 3.96 (m, 5H), 3.89 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.22 (td, $J = 6.8, 4.4$ Hz, 2H), 2.50 (dd, $J = 13.3, 9.4$ Hz, 1H), 2.23 (dd, $J = 13.3, 5.2$ Hz, 1H), 1.90 – 1.64 (m, 2H).

【0824】

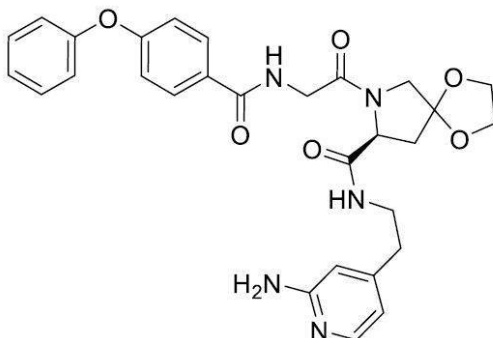
【化301】



(8S)-N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド (化合物23): (8S)-N-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミドを、アミン求核試薬に4-(2-アミノエチル)アニリンを使用して、スキーム4に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.13 (s, 1H), 8.00 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.89 (dd, $J = 9.0, 2.8$ Hz, 2H), 7.48 – 7.37 (m, 2H), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.12 – 6.98 (m, 6H), 6.75 (t, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.51 (dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 4.24 – 4.06 (m, 2H), 4.04 – 3.89 (m, 4H), 3.75 (q, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.39 – 3.32 (m, 1H), 2.80 – 2.66 (m, 1H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.15 (dd, $J = 13.2, 6.1$ Hz, 1H).

【0825】

【化302】

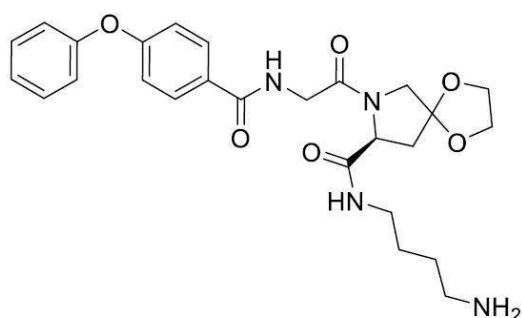


(8S)-N-[2-(2-アミノピリジン-4-イル)エチル]-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド (化合物24): (8S)-N-[2-(2-アミ

ノピリジン-4-イル)エチル}-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミドを、アミン求核試薬に4-(2-アミノエチル)ピリジン-2-アミンを使用して、スキーム4に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 7.93 - 7.84 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.17 (m, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 4H), 6.73 (s, 2H), 4.52 (dd, J = 9.1, 5.7 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.18 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.85 (m, 4H), 3.83 - 3.71 (m, 2H), 3.64 - 3.40 (m, 2H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.44 - 2.26 (m, 1H), 2.16 (dd, J = 13.2, 5.7 Hz, 1H).

【0826】

【化303】



(8S)-N-(4-アミノブチル)-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド (化合物25): (8S)-N-(4-アミノブチル)-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミドを、アミン求核試薬にブトレシンを使用して、スキーム4に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.56 (br s, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.49 - 7.38 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 4H), 4.51 (dd, J = 9.0, 6.1 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 1H), 4.02 (s, 4H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.28 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 2.95 - 2.86 (m, 2H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.20 (dd, J = 13.2, 6.1 Hz, 1H), 1.76 - 1.57 (m, 4H).

【0827】

10

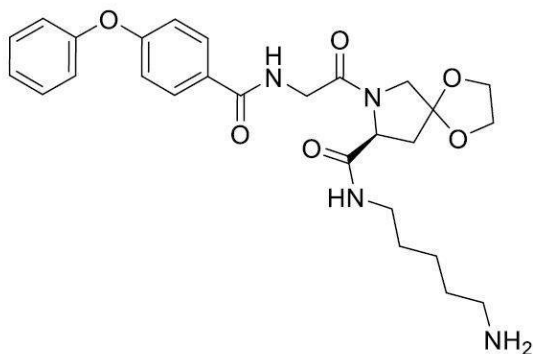
20

30

40

50

【化 3 0 4】



10

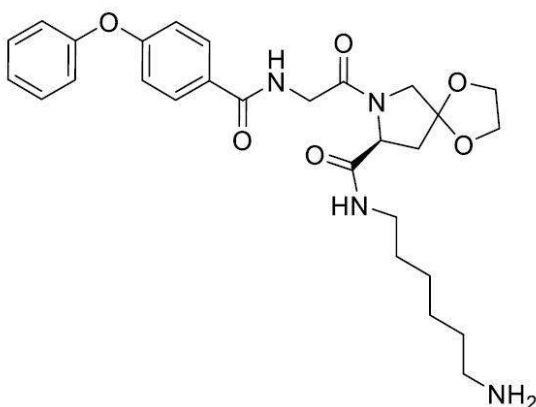
(8S)-N-(5-アミノペンチル)-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド (化合物 26) : (8S)-N-(5-アミノペンチル)-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミドを、アミン求核試薬にカダベリンを使用して、スキーム 4 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 7.94 - 7.85 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 4H), 4.52 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 4H), 4.01 - 3.94 (m, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 2H), 3.25 (td, J = 6.6, 1.6 Hz, 1H), 2.9 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.39 (dddd, J = 23.1, 13.2, 8.9 Hz, 1H), 2.20 (dd, J = 13.2, 5.9 Hz, 1H), 1.64 (dtt, J = 27.5, 14.1, 7.2 Hz, 4H), 1.42 (qd, J = 9.8, 9.0, 6.4 Hz, 2H) .

20

【0828】

30

【化 3 0 5】



40

(8S)-N-(6-アミノヘキシル)-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド (化合物 27) : (8S)-N-(6-アミノヘキシル)-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミドを、アミン求核試薬に 1,6-ジアミノヘキサンを使用して、スキーム 4 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.55 (br s, 1H), 7.94 - 7.87 (m, 2

50

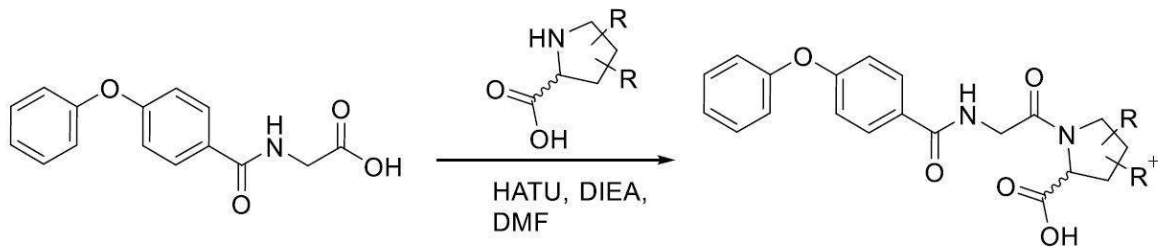
H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 17.5, Hz, 2H), 7.04 (d, J = 17.5, Hz, 2H), 4.52 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 16.6 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.79 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.32 – 3.14 (m, 1H), 2.92 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.47 – 2.29 (m, 1H), 2.19 (dd, J = 13.2, 5.9 Hz, 1H), 1.66 – 1.52 (m, 4H), 1.48 – 1.36 (m, 4H).

10

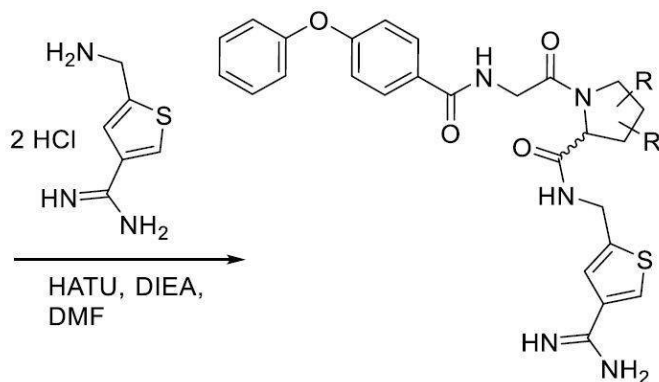
【0829】

スキーム5. 化合物30～化合物33の合成。

【化306】



20



30

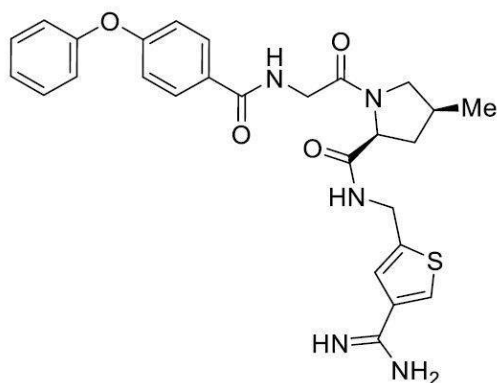
1- [ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (1.0当量) 及び [(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]酢酸 (1.0当量) を反応容器中で合わせ、容器中を排気し、混合物にArガスを充填した。混合物をDMF (140体積) 中に取り、ヒューニツヒ塩基 (4.0当量) を加えた。室温で60分攪拌した後、対応するアミノ酸 (1.0当量) を加え、混合物を1時間攪拌した。この攪拌期間後、同じ反応容器に、別のアリコートの1- [ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (1.0当量) 及び5-(アミノメチル)チオフエン-3-カルボキシミドアミド二塩酸塩 (1.0当量) を一度にまとめて加えた。30分の攪拌後、混合物を逆相HPLCによって直接精製し、適切なフラクションを濃縮して、所望のアミジン生成物を得た。

40

【0830】

50

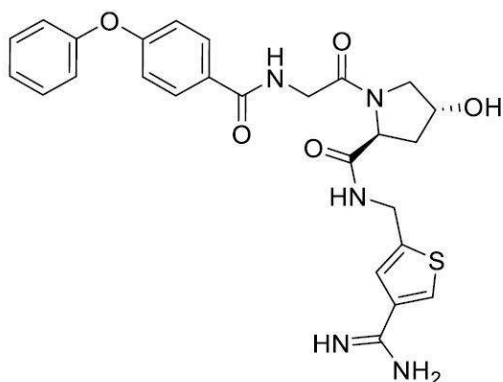
【化 3 0 7】



(2S, 4S) - N - [(4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル] - 4 -
メチル - 1 - { 2 - [(4 - フェノキシフェニル) ホルムアミド] アセチル } ピロリジン
- 2 - カルボキサミド (化合物 30) : (2S, 4S) - N - [(4 - カルバミミドイル
チオフエン - 2 - イル) メチル] - 4 - メチル - 1 - { 2 - [(4 - フェノキシフェニル
) ホルムアミド] アセチル } ピロリジン - 2 - カルボキサミドを、中心となるアミノ酸に
(2S, 4S) - 4 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸を使用して、スキーム 5 に従っ
て調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.50 (s
, 1H), 8.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.94 - 7.8
2 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (td, J = 7.4,
1.8 Hz, 3H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12
- 6.98 (m, 4H), 4.59 (br s, 2H), 4.47 - 4.
38 (m, 1H), 4.26 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.17
(d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.02 - 3.93 (m, 1H),
3.23 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 2.54 - 2.39 (m, 1
H), 1.57 (q, J = 10.0 Hz, 1H), 1.12 (dd, J
= 18.7, 6.4 Hz, 3H), 0.92 (s, 1H) .

【0831】

【化 3 0 8】

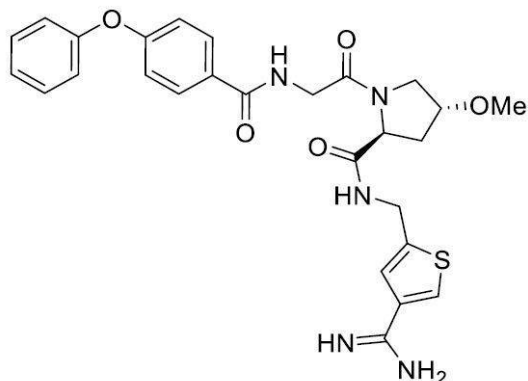


(2S, 4R) - N - [(4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル] - 4 -
ヒドロキシ - 1 - { 2 - [(4 - フェノキシフェニル) ホルムアミド] アセチル } ピロリ
ジン - 2 - カルボキサミド (化合物 31) : (2S, 4R) - N - [(4 - カルバミミド
イルチオフエン - 2 - イル) メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - { 2 - [(4 - フェノキシ
フェニル) ホルムアミド] アセチル } ピロリジン - 2 - カルボキサミドを、中心となるア
ミノ酸に (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸を使用して、スキ
ーム 5 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8
.31 - 8.19 (m, 2H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7

. 48 - 7.39 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.12 - 6.99 (m, 4H), 4.65 - 4.52 (m, 4H), 4.22 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 3.85 (dd, $J = 10.9, 4.3$ Hz, 1H), 3.66 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.29 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.09 (ddd, $J = 13.1, 8.1, 4.7$ Hz, 1H).

【0832】

【化309】



10

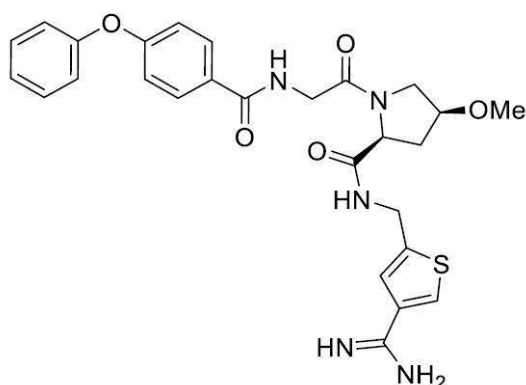
20

(2S, 4R)-N-[(4-カルバミドイルチオフェン-2-イル)メチル]-4-メトキシ-1-[(2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド]ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物32): (2S, 4R)-N-[(4-カルバミドイルチオフェン-2-イル)メチル]-4-メトキシ-1-[(2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド]ピロリジン-2-カルボキサミドを、中心となるアミノ酸に(2S, 4R)-4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸を使用して、スキーム5に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 2H), 7.48 - 7.38 (m, 4H), 7.27 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 4H), 4.59 (s, 2H), 4.50 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.11 - 3.91 (m, 2H), 3.83 (d, $J = 3.5$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.08 (ddd, $J = 13.2, 8.2, 4.8$ Hz, 1H).

30

【0833】

【化310】



40

(2S, 4S)-N-[(4-カルバミドイルチオフェン-2-イル)メチル]-4-メトキシ-1-[(2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル)ピロリジン

50

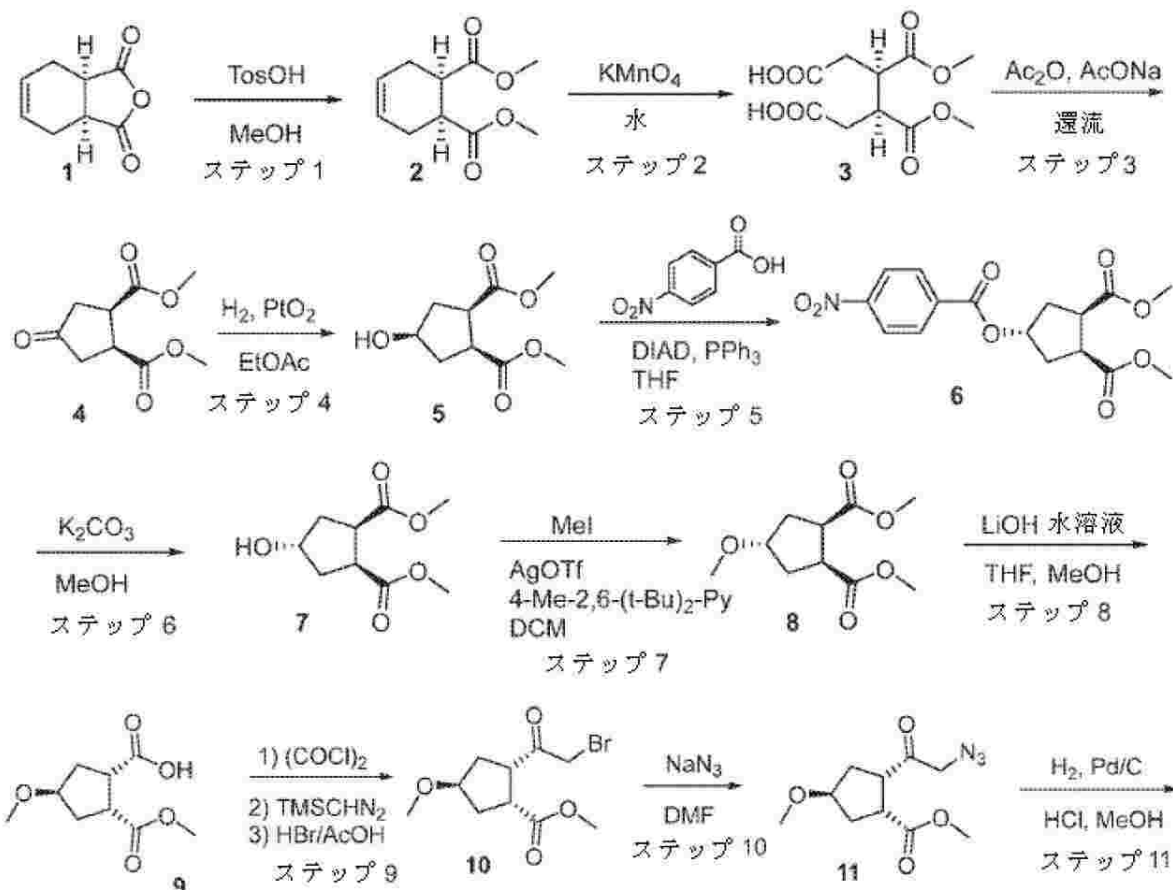
ン-2-カルボキサミド (化合物 33) : (2S, 4S) - N - [(4-カルバミドイルチオフェン-2-イル) メチル] - 4-メトキシ-1- { 2- [(4-フェノキシフェニル) ホルムアミド] アセチル } ピロリジン-2-カルボキサミドを、中心となるアミノ酸に (2S, 4S) - 4-メトキシピロリジン-2-カルボン酸を使用して、スキーム 5 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.43 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.54 - 7.38 (m, 3H), 7.30 - 7.18 (m, 1H), 7.12 - 6.98 (m, 4H), 4.71 - 4.58 (m, 1H), 4.62 - 4.51 (m, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 2H), 4.03 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.44 - 2.24 (m, 2H).

【0834】

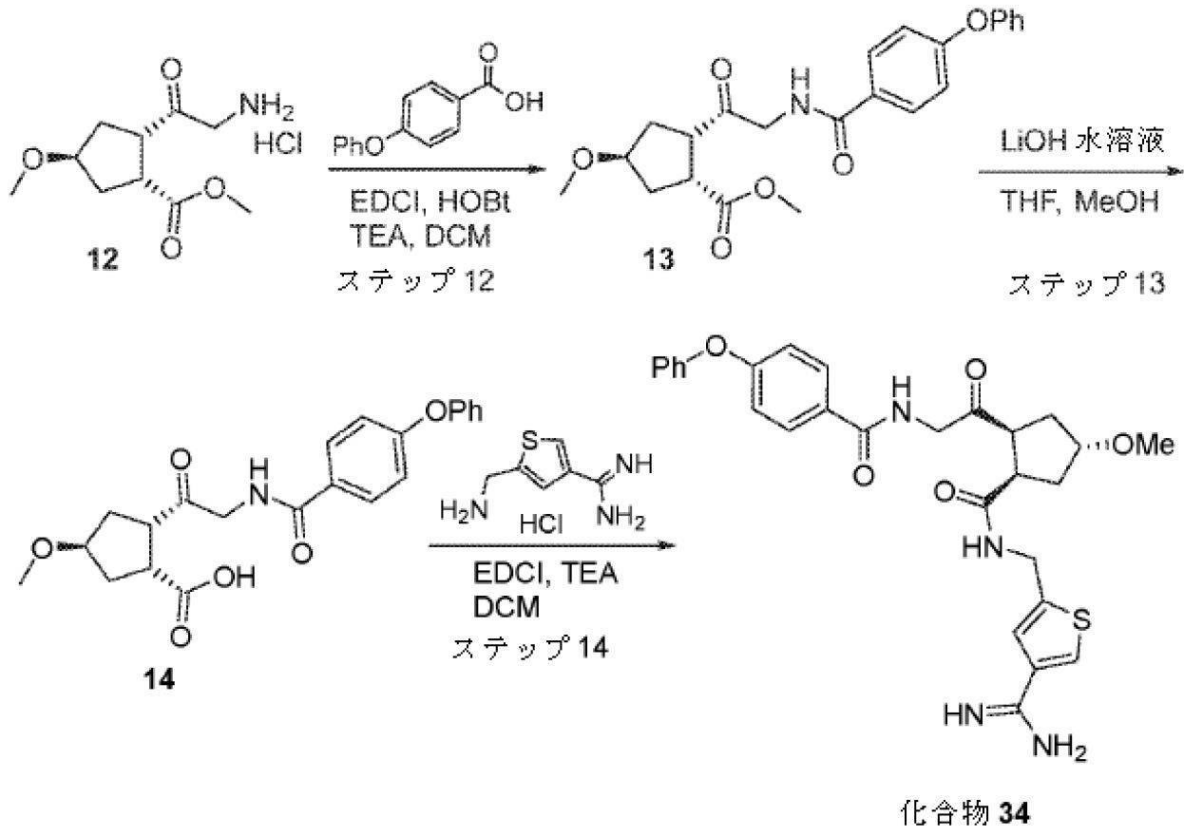
実施例 2. 本開示の化合物の更なる非限定的な合成例

スキーム 6. N - (2 - ((1S, 2R, 4S) - 2 - ((4-カルバミドイルチオフェン-2-イル) メチル) カルバモイル) - 4-メトキシシクロペンチル) - 2-オキソエチル) - 4-フェノキシベンズアミド (化合物 34) の合成

【化311】



【化 3 1 2】



ステップ 1 において、中間体 1 (25 g) を、MeOH 中の TosOH を使用した開環条件に供して、中間体 2 (13 g) を得た。ステップ 2 において、中間体 2 (5 g) を KMnO_4 の存在下で中間体 3 に酸化して中間体 3 (6.5) を得、ステップ 3 において、これを無水酢酸及び酢酸ナトリウムと還流させて中間体 4 を得た。ステップ 4 において、中間体 4 を水素化条件に供してヒドロキシル化合物 5 を得、次いで、ステップ 5 において、これを光延反応条件により 4-ニトロ安息香酸にカップリングして中間体 6 を得る。ステップ 6 において、ニトロベンジル基を MeOH 中の K_2CO_3 の使用により除去して中間体 7 を得、ステップ 7 において、これをメチル化して中間体 8 を得る。ステップ 8 において、中間体 8 を、THF 及び MeOH 中の LiOH を使用する加水分解に供して、ラセミ体の中間体 9 を得る。ステップ 9 において、中間体 8 を $(\text{COCl})_2$ の使用により酸塩化物に変換し、次いで、ジアゾケトン形成とそれに続くプロモメチルケトン形成に供して、ラセミ体の中間体 10 を得る。ステップ 10 において、中間体 10 を NaN_3 と反応させて中間体 11 を得、ステップ 11 において、アジド中間体 11 を水素化によりアミン含有中間体 12 に変換する。ステップ 12 において、中間体 12 を 4-フェノキシ安息香酸にカップリングして中間体 13 を得、ステップ 13 において、これを加水分解条件に供して中間体 14 を得る。次いで、ステップ 14 において、中間体 14 を 5-(アミノメチル)チオフェン-3-カルボキシミドアミドにカップリングして化合物 34 を得る。

【0835】

スキーム 7. N-(2-((1R, 2R, 4S)-2-((4-カルバミドイルチオフェン-2-イル)メチル)カルバモイル)-4-メトキシシクロペンチル)-2-オキソエチル)-4-フェノキシベンズアミド (化合物 35) の合成

10

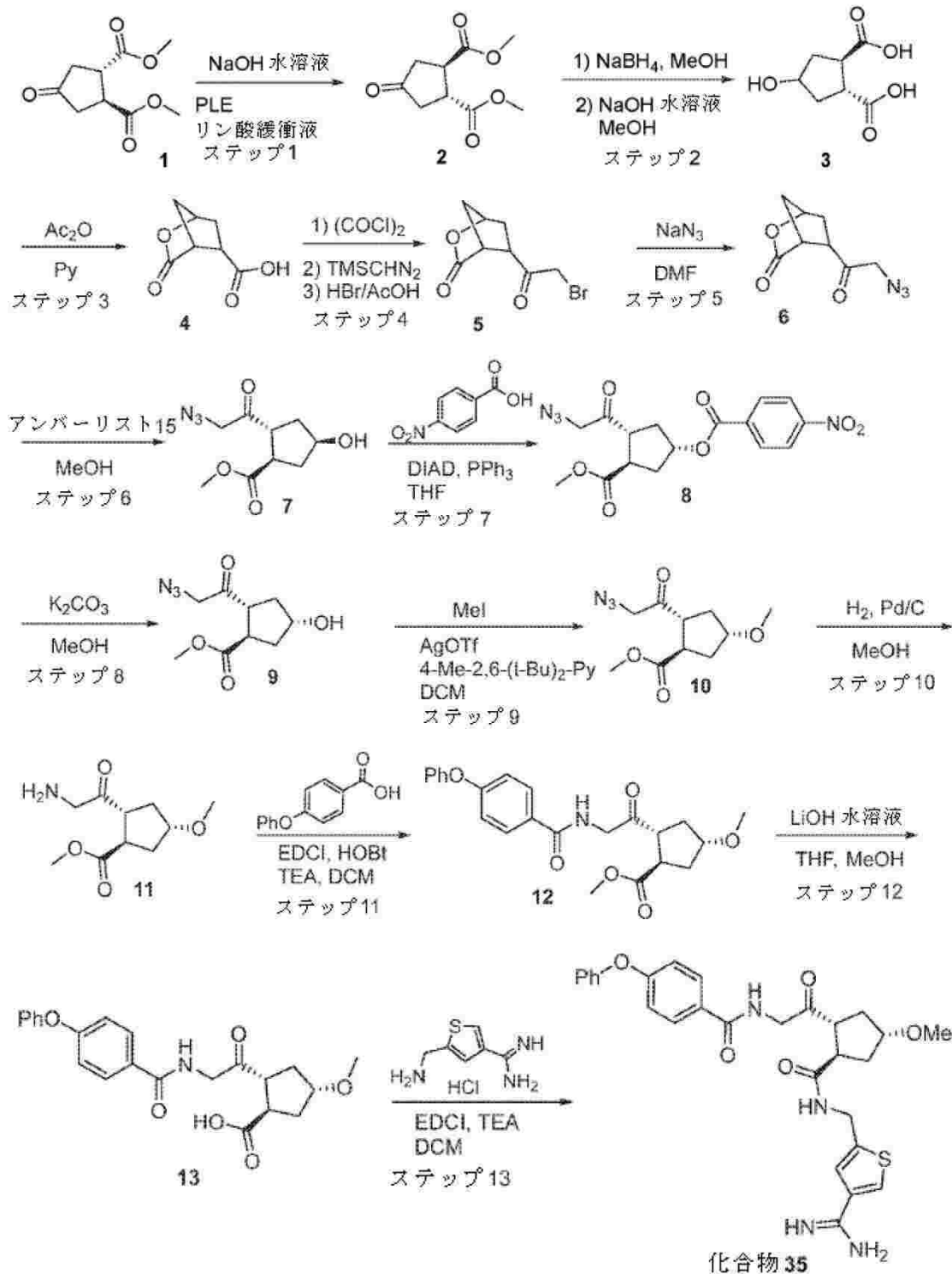
20

30

40

50

【化 3 1 3】



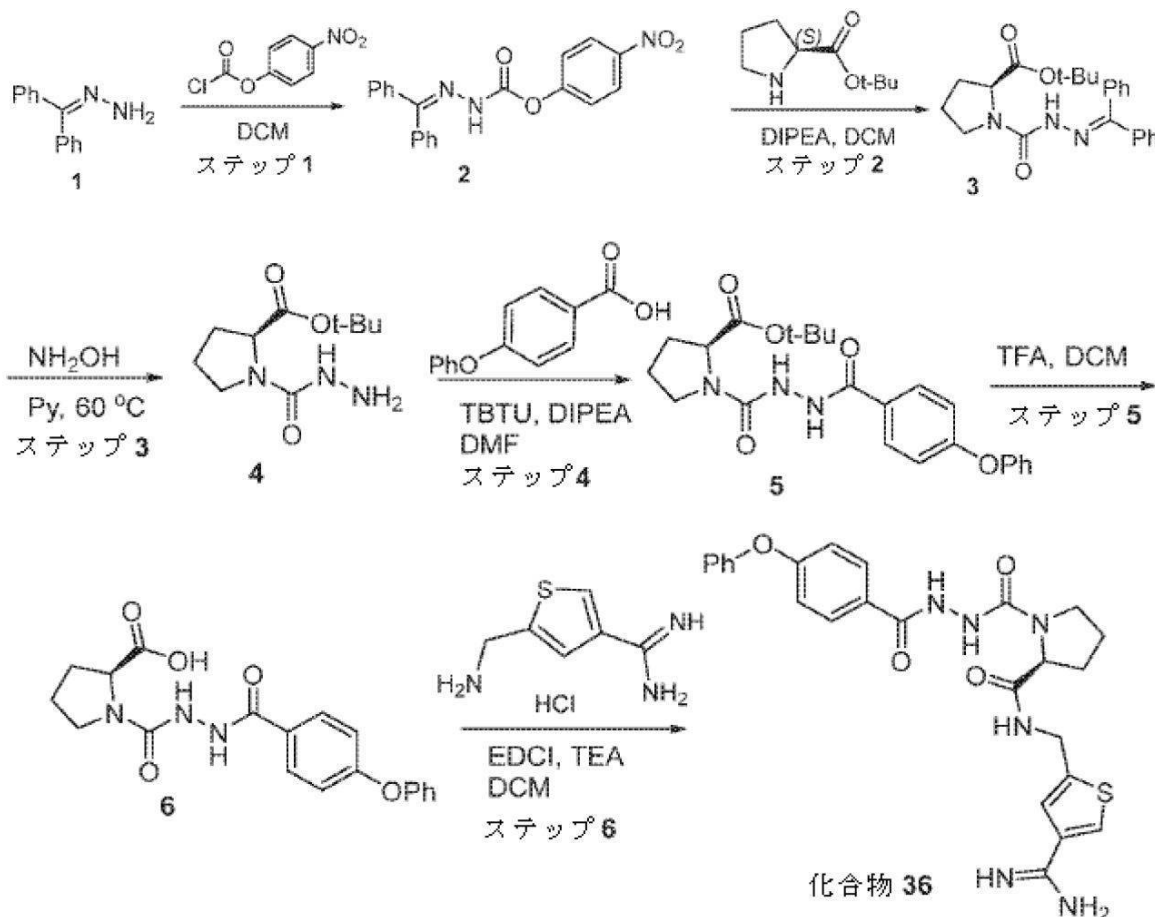
ステップ1において、ラセミ体の中間体1を、リン酸緩衝液中のブタ肝臓酵素を使用する立体選択的加水分解に供して、中間体2を得る。ステップ2において、中間体2を加水分解条件の使用により中間体3に還元し、ステップ3において、中間体3を無水酢酸の使用により中間体4に環化する。ステップ4において、中間体4を(COCl)₂の使用により酸塩化物に変換し、次いで、ジアゾケトン形成とそれに続くプロモメチルケトン形成に供して、中間体5を得る。ステップ5において、中間体5をNaN₃と反応させて中間体6を得る。ステップ6において、中間体6をアンバーリスト15を使用する開環条件に供し、ステップ7において、中間体7を光延反応条件により4-ニトロ安息香酸にカップリングして中間体8を得る。ステップ8において、ニトロベンジル基をMeOH中のK₂

CO₃の使用により除去して中間体9を得、ステップ9において、これをメチル化して中間体10を得る。ステップ10において、アジド中間体10を水素化によりアミン含有中間体11に変換する。ステップ11において、中間体11を4-フェノキシ安息香酸にカップリングして中間体12を得、ステップ12において、これを加水分解条件に供して中間体13を得る。次いで、ステップ13において、中間体13を5-(アミノメチル)チオフェン-3-カルボキシミドアミドにカップリングして化合物35を得る。

【0836】

スキーム8. (S)-N-((4-カルバミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-1-(2-(4-フェノキシベンゾイル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物36)の合成

【化314】



ステップ1において、化合物を1クロロギ酸4-ニトロフェニルにカップリングして中間体2を得、ステップ2において、中間体2をL-プロリン酸tert-ブチルと反応させて中間体3を得る。ステップ3において、中間体3をヒドロキシルアミンの存在下で中間体4に変換して中間体4を得る。ステップ4において、中間体4を4-フェノキシ安息香酸にカップリングして中間体5を得、ステップ5において、これをTFAを使用する加水分解条件に供して中間体6を得る。次いで、ステップ6において、中間体6を5-(アミノメチル)チオフェン-3-カルボキシミドアミドにカップリングして化合物36を得る。

【0837】

スキーム9: (S)-N-((4-カルバミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-1-(4-(4-フェノキシフェニル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物37)の合成

10

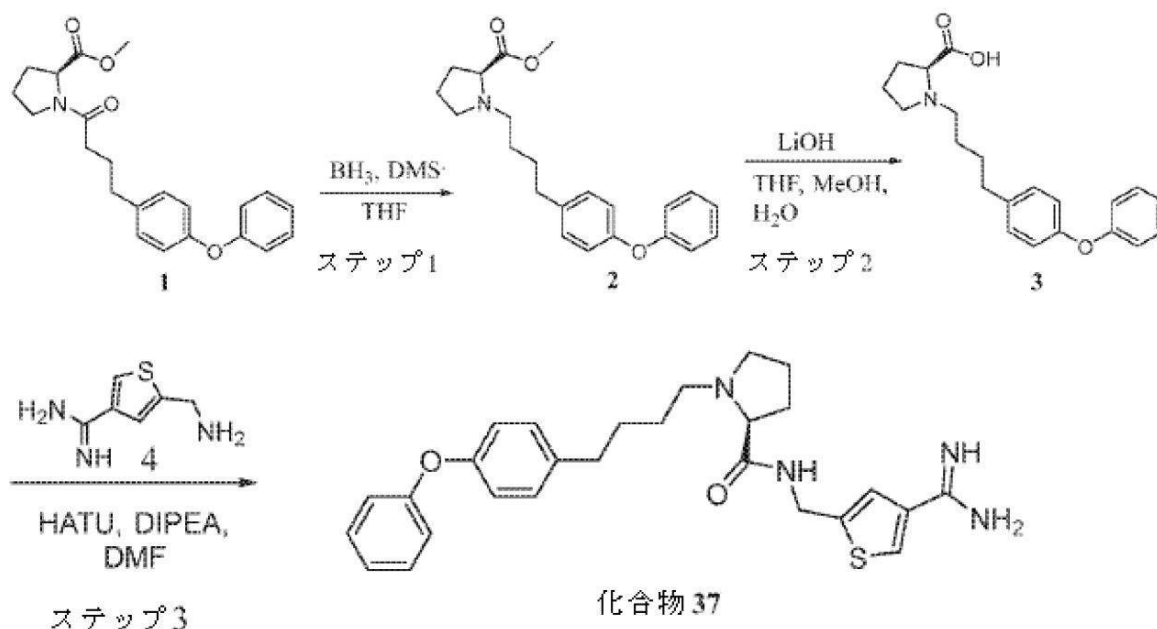
20

30

40

50

【化 3 1 5】



ステップ 1：THF（4.0 mL）中の出発物質 1（0.4 g、1.08 mmol）の溶液にボランメチルスルフィド溶液（1.6 mL、3.2 mmol、THF 中 1 M）を 0℃で滴加した。混合物を 25℃で 12 時間攪拌した後、氷水中に注ぎ、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 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝20：1）によって精製して、中間体 2（0.20 g、収率 52.1%）を薄黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：354（M+H）⁺。

【0838】

ステップ 2：MeOH（2 mL）、THF（2 mL）及び水（2 mL）中の中間体 2（0.2 g、0.565 mmol）の溶液を水酸化リチウム水和物（40 mg、1.695 mmol）に加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した後、1/5 の体積に濃縮し、水で希釈し、MTBE で 2 回で洗浄した。水層を 1 N 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 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝30：1）によって精製して、中間体 3（0.18 g、収率 94.7%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：340（M+H）⁺。

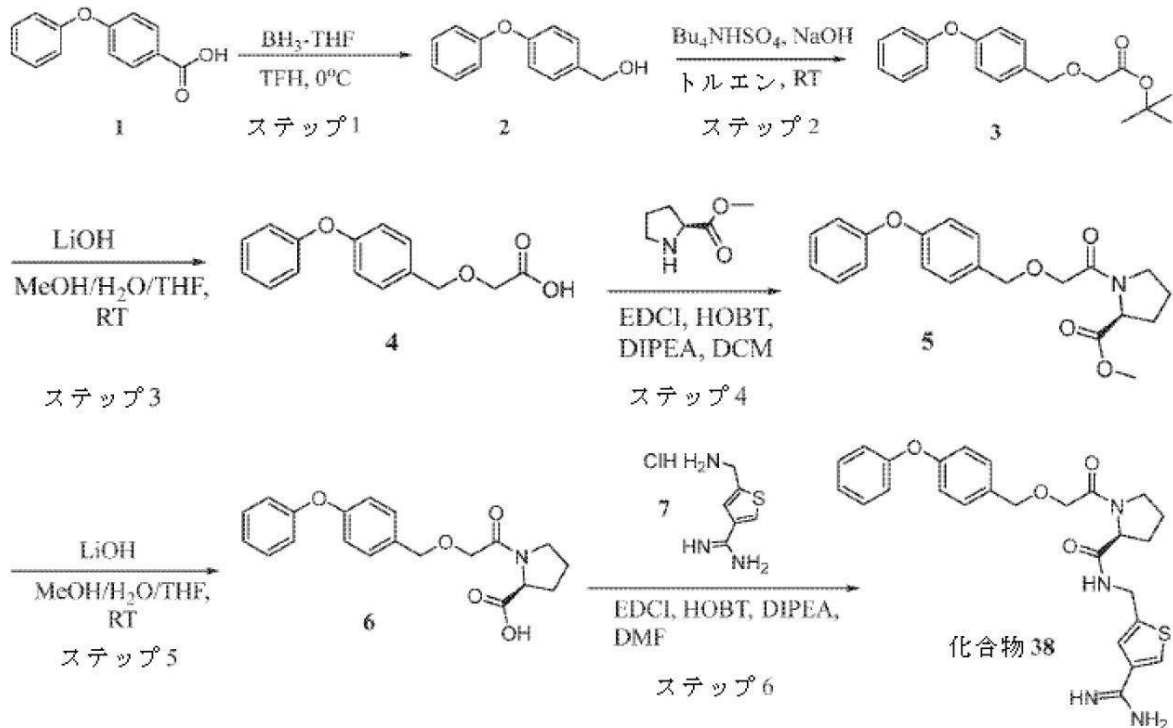
【0839】

ステップ 3：DMF（4 mL）中の中間体 3（80 mg、0.24 mmol）及び 5-（アミノメチル）チオフェン-3-カルボキシミドアミド（92 mg、0.35 mmol）の混合物を DIPEA（121 mg、0.96 mmol）及び HATU（161 mg、0.43 mmol）に 0℃で加えた。混合物を N₂ 雰囲気下にて室温で 12 時間攪拌した後、EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取 HPLC によって精製して、化合物 37（13 mg、収率 11.3%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 8.41（s, 2H），8.26（d, J＝1.3 Hz, 1H），7.44（s, 1H），7.32（dd, J＝8.4, 7.6 Hz, 2H），7.14（d, J＝8.5 Hz, 2H），7.07（t, J＝7.4 Hz, 1H），6.98-6.83（m, 4H），4.61（q, J＝15.5 Hz, 2H），3.58（dd, J＝9.3, 5.3 Hz, 1H），3.45（td, J＝7.2, 4.0 Hz, 1H），2.82（ddd, J＝28.0, 17.9, 7.0 Hz, 3H），2.58（t, J＝7.0 Hz, 2H），2.39-2.27（m, 1H），

1.94 (ddd, $J = 13.4, 7.1, 4.4$ Hz, 3H), 1.77 – 1.49 (m, 4H); LC/MS (ESI) m/z : 477 ($M+H$)⁺.
【0840】

スキーム10: (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[(4-フェノキシフェニル)メトキシ]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物38) の合成

【化316】



ステップ1: THF (15 mL) 中の出発物質1 (1 g、4.67 mmol) の溶液を BH_3 -THF 溶液 (4.67 mL、THF 中 1 M) に 0°C で加えた。混合物を同じ温度で 2 時間攪拌した。MeOH (5 mL) を滴加し、混合物を更に 0.5 時間攪拌した後、1 M HCl 水溶液を加え、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 1:1) によって精製して、中間体2 (800 mg、収率 86.0%) を黄色の固体として得た。 ^1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30–7.23 (m, 4H), 7.03 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 4H), 4.60 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 1.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H).

【0841】

ステップ2: 20°C の水 (5 mL) 及びトルエン (5 mL) 中の NaOH (2.15 g、53.94 mmol) の攪拌混合物に Bu_4NHSO_4 (61 mg、0.18 mmol) を投入し、続いて、中間体2 (360 mg、1.79 mmol) を投入した。混合物を 20°C で 1 時間攪拌し、次いで、5°C まで冷却した。2-ブプロモ酢酸 tert-ブチル (0.29 mL、2.34 mmol) を滴加した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を (PE: EtOAc = 3:1) で洗浄して、中間体3 (360 mg、収率 6.4%) を無色の油状物として得た。

【0842】

ステップ3: THF (2 mL)、MeOH (2 mL) 及び水 (2 mL) 中の中間体3 (

200mg、0.64mmol)の溶液にLiOH(80mg、1.9mmol)を0℃で加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、減圧下で濃縮乾固した。残渣を水で希釈し、MTBEで2回洗浄し、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Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して、中間体4(100mg、収率61%)を黄色の油状物として得た。

【0843】

ステップ4: DCM中の中間体4(200mg、0.78mmol)及び(2S)-ピロリジン-2-カルボン酸メチル(250.3mg、1.94mmol)の混合物にHOBt(530.7mg、1.4mmol)及びEDCIを加え、続いて、DIPEA(355mg、1.5mmol)を0℃で加えた。混合物を一晩攪拌した後、DCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(PE:EtOAc=5:1)によって精製して、中間体5(100mg、収率35%)を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 370 (M+H)⁺.

10

【0844】

ステップ5: THF(2mL)、水(2mL)及びMeOH(2mL)中の中間体5(100mg、0.28mmol)の溶液にLiOH(19.5mg、0.8mmol)を室温で(RT)加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、1/5の体積に濃縮し、水で希釈し、MTBEで2回で洗浄した。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Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して、中間体6(60mg、収率63%)を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 356 (M+H)⁺.

20

【0845】

ステップ6: DMF(3mL)中の中間体6(50mg、0.14mmol)の混合物をEDCI(48mg、0.25mmol)、HOBt(28mg、0.21mmol)及びDIPEA(72mg、0.56mmol)、続いて、5-(アミノメチル)チオフェン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩(40mg、0.21mmol)に0℃で加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物38(22.8mg、収率32.9%)を薄黄色の固体として得た。¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.54(s, 1H), 8.23(dd, J = 5.2, 5.2 Hz, 1H), 7.47(d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.39-7.28(m, 5H), 7.13-7.09(m, 1H), 7.01-6.92(m, 5H), 4.63-4.53(m, 4H), 4.45-4.42(m, 1H), 4.23(s, 2H), 3.60-3.52(m, 2H), 2.24-2.16(m, 1H), 2.08-1.94(m, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 493 (M+H)⁺.

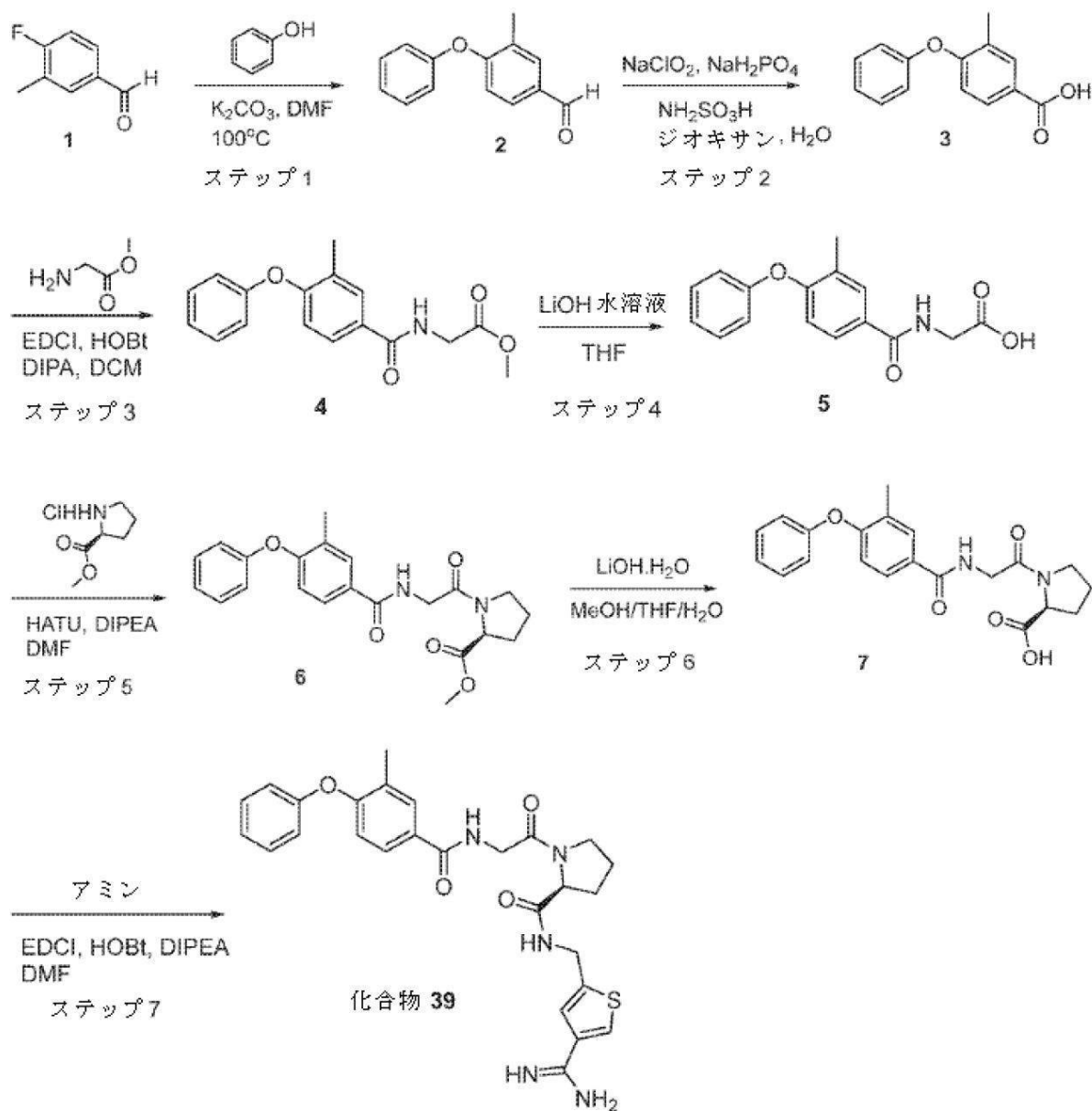
30

【0846】

スキーム11: (S)-N-((4-カルバミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-1-(2-(3-メチル-4-フェノキシベンズアミド)アセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物39)の合成

40

【化 3 1 7】



ステップ 1：DMF（20 mL）中の出発物質 1（2.0 g、14.49 mmol）及びフェノール（1.63 g、17.39 mmol）の混合物に K_2CO_3 （2.0 g、14.49 mmol）を加え、混合物を 120℃で 16 時間攪拌した。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 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。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 100：1）によって精製して、中間体 2（2.3 g、収率 74.9%）を黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z ：213（ $M+H$ ）⁺。

【0847】

ステップ 2：水（27 mL）中のリン酸一ナトリウム（3.61 g、30.11 mmol）及びスルファミン酸（1.28 g、13.15 mmol）の混合物に 1，4-ジオキサン（90 mL）中の中間体 2（0.9 g、4.24 mmol）の溶液を 0℃で加えた。水（27 mL）中の亜塩素酸ナトリウム（1.1 g、12.13 mmol）を混合物に滴加した。混合物を 0℃で 30 分間攪拌した後、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、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 20：1～1：1）によって精製

して、中間体3 (0.95 g、収率98.2%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 229 (M+H)⁺.

【0848】

ステップ3: DMF (7 mL) 中の中間体3 (515 mg、2.26 mmol) 及び2-アミノ酢酸メチル塩酸塩 (567 mg、4.52 mmol) の混合物にEDCI (780 mg、4.07 mmol)、HOBt (458 mg、3.39 mmol) を加え、続いて、DIPEA (1.17 g、9.04 mmol) を0℃で加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した後、DCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 100:1~1:1) によって精製して、中間体4 (510 mg、収率75.4%) を色の薄い油状物として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 300 (M+H)⁺.

10

【0849】

ステップ4: MeOH (4 mL) 及びTHF (2 mL) 中の中間体4 (510 mg、1.71 mmol) の溶液に水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (358 mg、8.53 mmol) の溶液を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで2回洗浄した。水層を0.5 M 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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体5 (485 mg、収率99.8%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 286 (M+H)⁺.

20

【0850】

ステップ5: DMF (3 mL) 中の中間体5 (160 mg、0.56 mmol) 及び(S)-ピロリジン-2-カルボン酸メチル塩酸塩 (92 mg、0.56 mmol) の混合物をDIPEA (303 mg、2.35 mmol) 及びHATU (314 mg、0.84 mmol) に0℃で加え、混合物をN₂雰囲気下にて室温で1時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体6 (217 mg、収率97.7%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 397 (M+H)⁺.

【0851】

ステップ6: MeOH (4 mL) 及びTHF (2 mL) 中の中間体6 (217 mg、0.55 mmol) の溶液に水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (115 mg、2.74 mmol) の溶液を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を0.5 M 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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体7 (150 mg、収率71.4%) を色の薄い油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 383 (M+H)⁺.

30

【0852】

ステップ7: DMF (3 mL) 中の中間体7 (80 mg、0.21 mmol) 及び5-(アミノメチル)チオフエン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩 (44 mg、0.23 mmol) の混合物をEDCI (72 mg、0.38 mmol)、及びHOBt (43 mg、0.32 mmol)、続いて、DIPEA (108 mg、0.84 mmol) に0℃で加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した後、DCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物39 (6.2 mg、収率5.7%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65-8.49 (m, 2H), 8.46 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.32 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.48-7.36 (m, 4H), 7.16 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.02-6.95 (m, 3H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.61-4.43

40

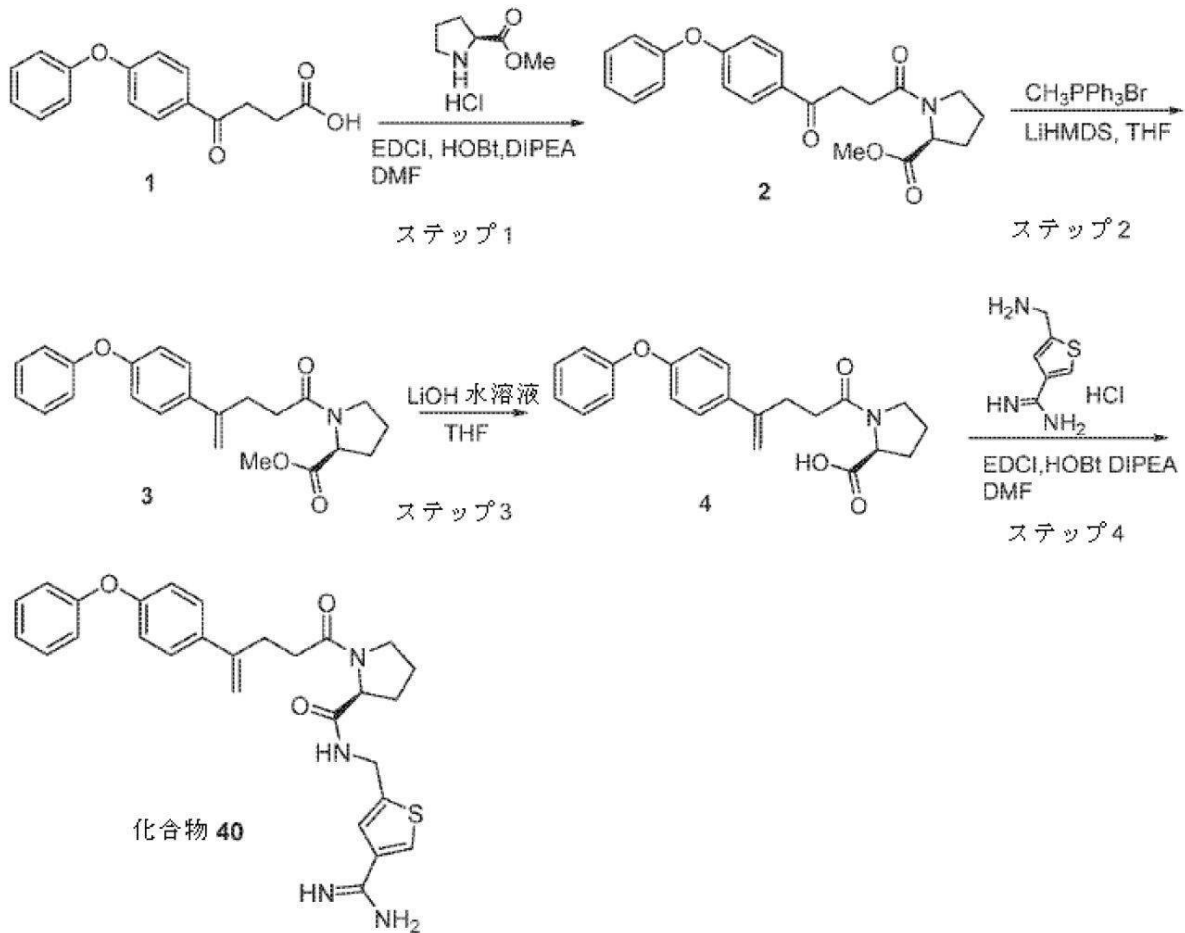
50

(m, 2H), 4.46–4.29 (m, 4H), 4.22–3.99 (m, 2H), 3.72–3.53 (m, 3H), 2.26 (s, 4H), 2.13–2.00 (m, 1H), 2.00–1.80 (m, 5H); LC/MS (ESI) (m/z): 520 (M+H)⁺.

【0853】

スキーム12: (S)-N-(4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-(4-(4-フェノキシフェニル)ペンタ-4-エノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物40) の合成

【化318】



ステップ1: DMF中の出発物質1 (2 g、7.4 mmol)、L-プロリン酸メチル塩酸塩 (1.83 g、11.1 mmol) の混合物をDIPEA (5.09 mL、29.6 mmol)、EDCI (2.12 g、11.1 mmol) 及びHOBT (1.20 g、8.88 mmol) に0℃で加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc=5:1で溶出) によって精製して、中間体2 (1.7 g、収率60.3%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 382 (M+H)⁺.

【0854】

ステップ2: THF (5 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (300 mg、0.84 mmol) の混合物にn-ブチルリチウム (0.49 mL、0.78 mmol、ヘキサン中1.6 M) を0℃で滴加した。反応物を0℃で1時間攪拌した後、-78℃まで冷却し、THF (1 mL) 中の中間体2 (200 mg、0.52 mmol) を加えた。添加後、混合物を25℃で2時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液中に注ぎ、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Na₂SO₄で乾燥

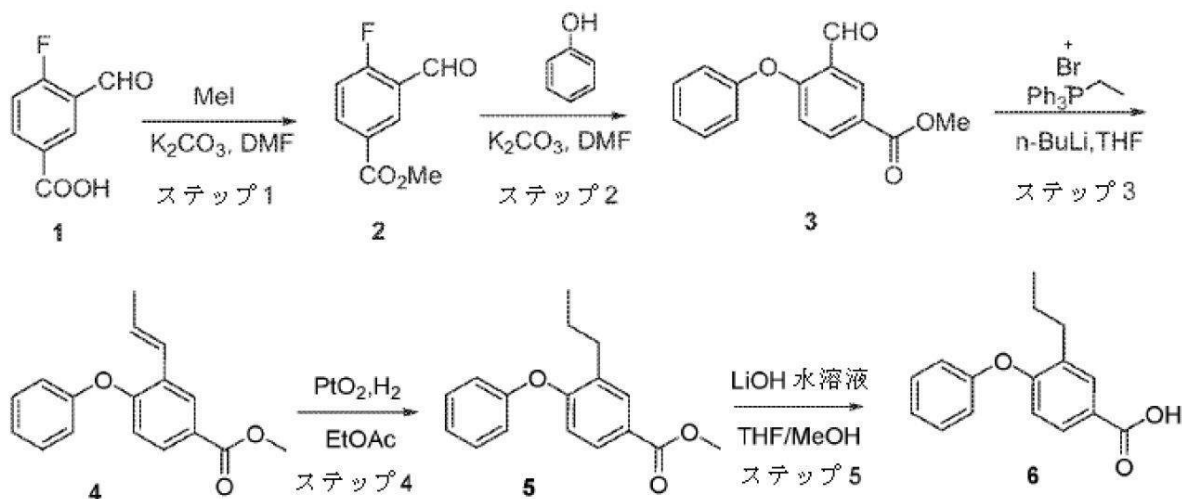
させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝6：1で溶出）によって精製して、中間体3（80mg、収率40.4%）を黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z ：380（M+H）⁺。【0855】

ステップ3：THF（1mL）、MeOH（1mL）及び水（1mL）中の中間体3（50mg、0.13mmol）の溶液にLiOH（16.6mg、0.40mmol）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、濃縮乾固した。残渣を水で希釈し、EtOAcで2回洗浄した。水層を0℃の1N HCl水溶液の添加によって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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体4（35mg、収率73.8%）を黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z ：366（M+H）⁺。【0856】

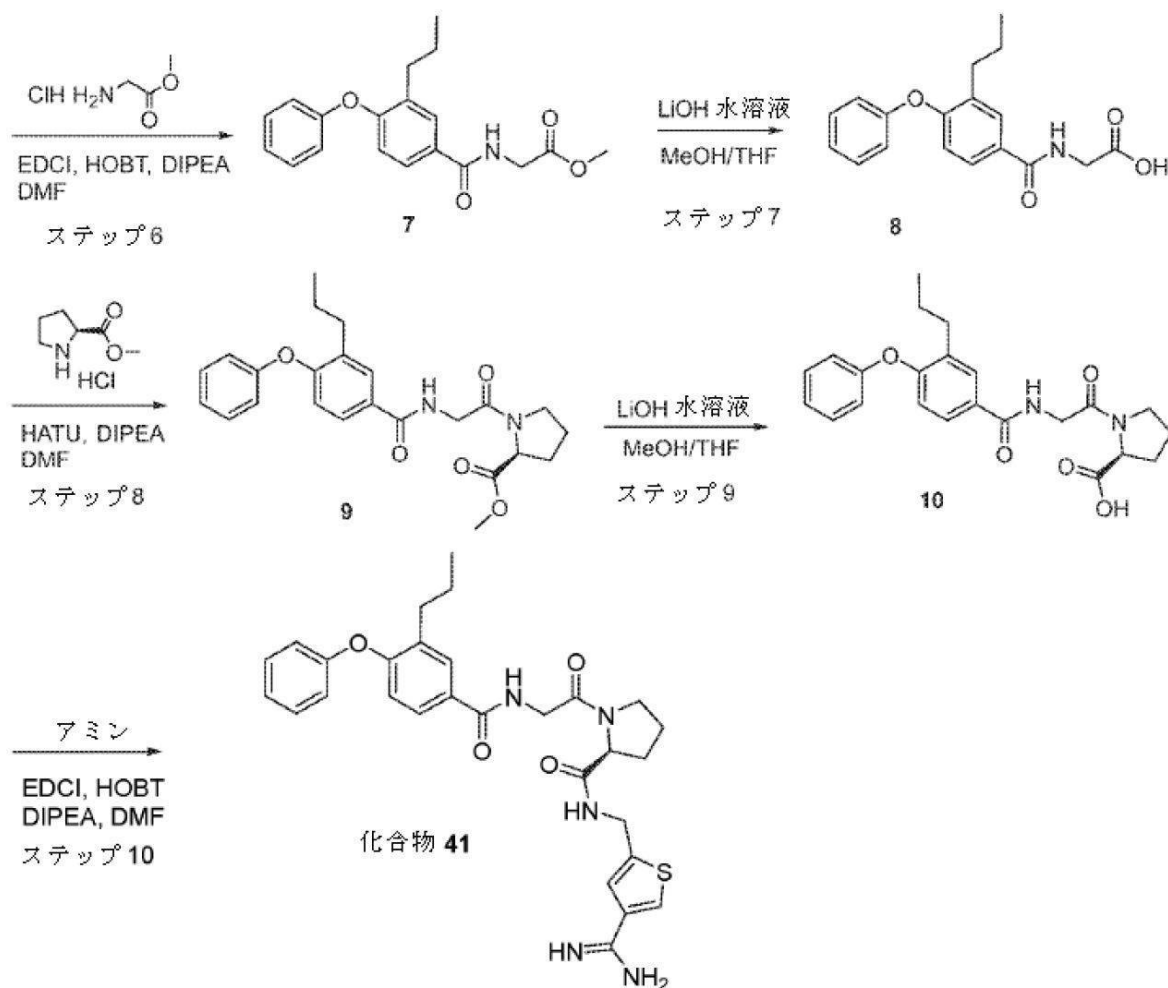
ステップ4：DMF中の中間体4（35mg、0.1mmol）及び5-（アミノメチル）チオフェン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩（19.2mg、0.1mmol）の混合物をEDCI（29mg、0.15mmol）及びHOBt（16.2mg、0.12mmol）、続いて、DIPEA（51.6mg、0.4mmol）に0℃に加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物40（5mg、収率10.0%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD） δ 8.54（s, 1H），8.23（d, J = 1.6 Hz, 1H），7.53-7.30（m, 5H），7.12（t, J = 7.4 Hz, 1H），7.03-6.97（m, 2H），6.96-6.91（m, 2H），5.26（d, J = 19.8 Hz, 1H），5.08（d, J = 1.0 Hz, 1H），4.63-4.49（m, 4H），4.42-4.30（m, 1H），3.66-3.54（m, 1H），3.50-3.44（m, 1H），2.84-2.74（m, 2H），2.62-2.39（m, 2H），2.27-2.12（m, 1H），2.07-1.87（m, 3H）；LC/MS（ESI） m/z ：503（M+H）⁺。【0857】

スキーム13：（S）-N-（（4-カルバミドイルチオフェン-2-イル）メチル）-1-（2-（4-フェノキシ-3-プロピルベンズアミド）アセチル）ピロリジン-2-カルボキサミド（化合物41）の合成

【化319】



【化 3 2 0】



ステップ1：DMF（20 mL）中の出発物質1（2.0 g、11.9 mmol）の溶液に K_2CO_3 （4.93 g、35.7 mmol）及びMeI（2.03 g、14.28 mmol）を0℃で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。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 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。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝100：1～50：1）によって精製して、中間体2（1.87 g、収率86.3%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI） m/z ：183（ $M+H$ ）⁺。

【0858】

ステップ2：DMF（20 mL）中の中間体2（1.87 g、10.27 mmol）及びフェノール（1.06 g、11.3 mmol）の混合物に K_2CO_3 （2.13 g、15.41 mmol）を加え、混合物を130℃で4時間攪拌した。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 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。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝100：1）によって精製して、中間体3（2.6 g、収率98.9%）を色の薄い油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z ：257（ $M+H$ ）⁺。

【0859】

ステップ3：THF（3 mL）中のエチルトリフェニルホスホニウムブロミド（521 mg、1.40 mmol）の溶液に n -ブチルリチウム（1.13 mL、1.84 mmol、ヘキサン中1.6 M）を N_2 雰囲気下にて0℃で加え、混合物を0℃で30分間攪拌した。中間体3（200 mg、0.78 mmol）を攪拌中の反応混合物に滴加し、 N_2 雰

雰囲気下にて0℃で1.5時間攪拌した。混合物を0℃の氷水でクエンチし、EtOAcで2回で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(PE:EtOAc=100:1~50:1)によって精製して、中間体4(67mg、収率32.1%)を色の薄い油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 269 (M+H)⁺。

【0860】

ステップ4: 酢酸エチル(3mL)中の中間体4(67mg、0.25mmol)の溶液をPtO₂(23mg、35重量%)に0℃に加え、混合物をN₂雰囲気下にて3回脱気し、H₂バルーン下にて室温で30分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、中間体5(64mg、収率94.8%)を得た。LC/MS (ESI) m/z: 271 (M+H)⁺。

10

【0861】

ステップ5: MeOH(2mL)及びTHF(1mL)中の中間体5(64mg、0.24mmol)の溶液に水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(50mg、1.19mmol)の溶液を0℃に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を水で希釈し、ジエチルで2回洗浄した。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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体6(30mg、収率48.8%)を色の薄い油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 257 (M+H)⁺。

【0862】

20

ステップ6: DMF(3mL)中の中間体6(30mg、0.12mmol)及び2-アミノ酢酸メチル塩酸塩(30mg、0.24mmol)の混合物をEDCI(41mg、0.22mmol)、及びHOBT(24mg、0.18mmol)、続いて、DIPEA(62mg、0.48mmol)に0℃に加え、混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(PE:EtOAc=100:1~10:1)によって精製して、中間体7(38mg、収率97.4%)を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 328 (M+H)⁺。

【0863】

30

ステップ7: MeOH(2mL)及びTHF(1mL)中の中間体7(38mg、0.12mmol)の溶液に水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(24mg、0.58mmol)の溶液を0℃に加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をEt₂O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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体8(36mg、収率97.3%)を色の薄い油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 314 (M+H)⁺。

【0864】

ステップ8: DMF(3mL)中の中間体8(36mg、0.12mmol)及び(S)-ピロリジン-2-カルボン酸メチル塩酸塩(20mg、0.12mmol)の混合物をDIPEA(77mg、0.6mmol)HATU(68mg、0.18mmol)に0℃に加え、混合物を室温でN₂雰囲気下にて1時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮して、中間体9(48mg、収率98.4%)を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 425 (M+H)⁺。

40

【0865】

ステップ9: MeOH(2mL)及びTHF(1mL)中の中間体9(48mg、0.11mmol)の溶液に水(1mL)中の水酸化リチウム水和物(24mg、0.56mmol)の溶液を0℃に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、ジエチルエーテルで希釈し、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

50

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、中間体10 (36 mg、収率78.3%) を色の薄い油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 411 (M+H)⁺.

【0866】

ステップ10: DMF (3 mL) 中の中間体10 (36 mg、0.088 mmol) 及び5-(アミノメチル)チオフェン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩 (20 mg、0.11 mmol) の混合物をEDCI (30 mg、0.16 mmol) 及びHOBt (18 mg、0.13 mmol)、続いて、DIPEA (45 mg、0.35 mmol) に0℃で加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した後、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た。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物41 (2.0 mg、収率4.2%) を黄色の固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65–8.54 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.30 (dd, J = 10.0, 10.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.73–7.69 (m, 1H), 7.47–7.38 (m, 3H), 7.18–7.14 (m, 1H), 7.01–6.97 (m, 2H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.59–4.45 (m, 1H), 4.42 (dd, J = 6.0, 6.0 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.21–3.99 (m, 2H), 3.70–3.54 (m, 2H), 2.62 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.05–1.82 (m, 4H), 1.65–1.59 (m, 2H), 0.91 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LC/MS (ESI) m/z : 328 (M+H)⁺.

【0867】

スキーム14: (S)-N-(4-カルバミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-1-(3-ペンチル-4-フェノキシベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物42) の合成

10

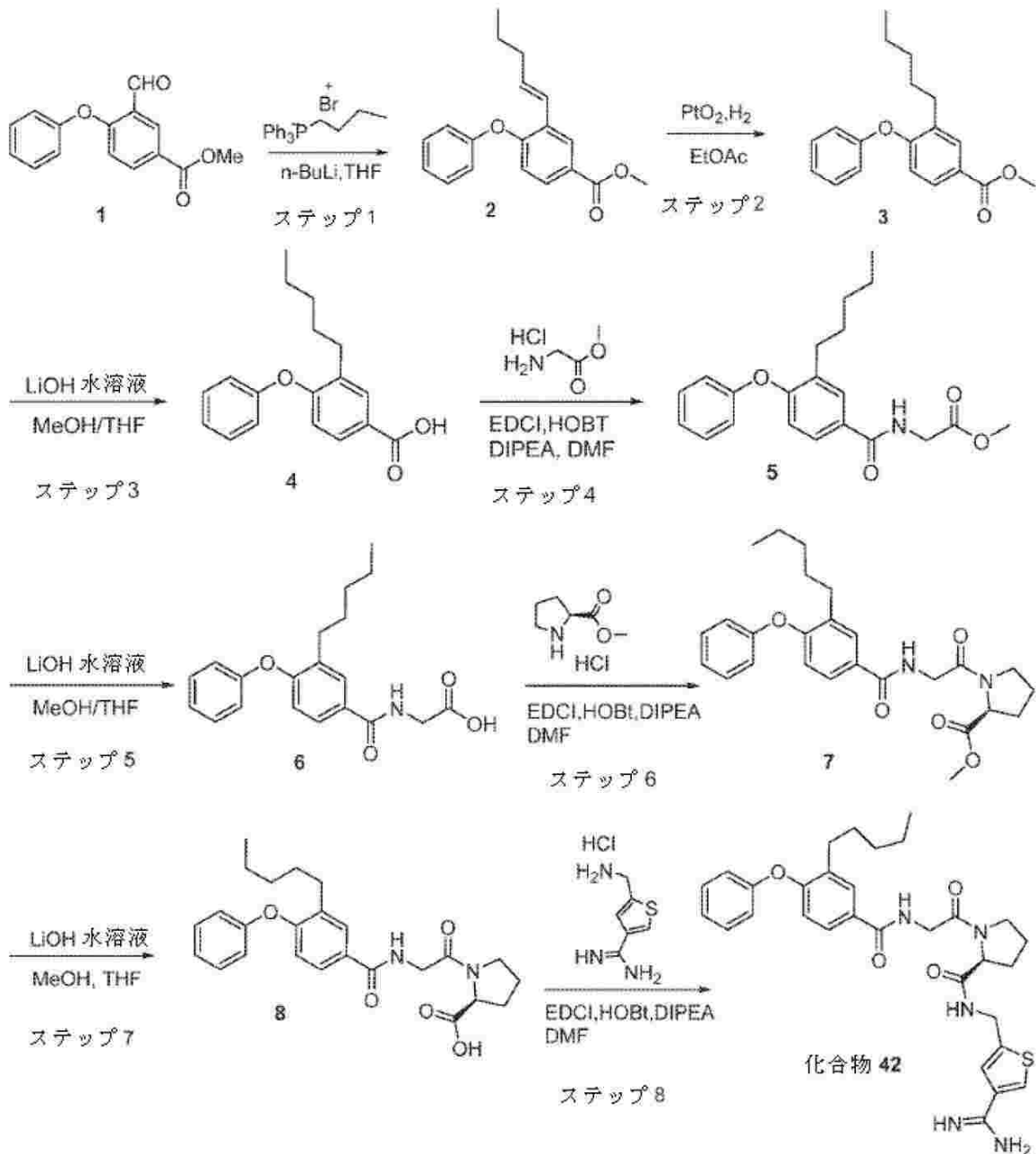
20

30

40

50

【化 3 2 1】



ステップ 1：THF（5 mL）中の *n*-ブチルトリフェニルホスホニウムブロミド（1.4 g、3.52 mmol）の溶液に *n*-ブチルリチウム（2.83 mL、4.53 mmol、ヘキサン中 1.6 M）を N_2 雰囲気下にて 0℃ で加えた。混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した後、中間体 1（500 mg、1.95 mmol）を攪拌中の反応混合物に滴加した。混合物を N_2 雰囲気下にて 0℃ で 1.5 時間攪拌した後、0℃ の氷水でクエンチし、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、濃縮し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 100：1～50：1）によって精製して、中間体 2（286 mg、収率 49.5%）を色の薄い油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z ：297（ $M+H$ ）⁺。【0868】

ステップ 2：酢酸エチル（8 mL）中の中間体 2（100 mg、0.34 mmol）の溶液に PtO_2 （35 mg、35 重量%）を 0℃ で加え、混合物を N_2 雰囲気下にて 3 回脱気した。混合物を H_2 バルーン下にて室温で 30 分間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、中間体 3（100 mg、収率 99.3%）を色の薄い油状物として得た。

LC/MS (ESI) m/z : 299 (M+H)⁺.

【0869】

ステップ3: THF (2 mL)、MeOH (2 mL) 及び水 (2 mL) 中の中間体3 (72 mg、0.20 mmol) の溶液に LiOH (25 mg、0.61 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、濃縮乾固した。残渣を水で希釈し、EtOAcで2回洗浄した。水層を0℃の1N HCl水溶液の添加によって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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体4 (60 mg、収率88.0%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 284 (M+H)⁺.

【0870】

ステップ4: DMF中の中間体4 (60 mg、0.21 mmol)、グリシン酸メチル塩酸塩 (41 mg、0.33 mmol) の混合物を DIPEA (108 mg、0.84 mmol)、EDCI (63 mg、0.33 mmol) 及びHOBt (34 mg、0.25 mmol) に0℃で加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 15:1で溶出) によって精製して、中間体5 (72 mg、収率96.6%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 356 (M+H)⁺.

【0871】

ステップ5: THF (2 mL)、及びMeOH (2 mL) 及び水 (2 mL) 中の中間体5 (72 mg、0.20 mmol) の溶液に LiOH (25 mg、0.61 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、濃縮乾固した。残渣を水で希釈し、EtOAcで2回洗浄した。水層を0℃の1N HCl水溶液の添加によって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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体6 (60 mg、収率88.0%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 342 (M+H)⁺.

【0872】

ステップ6: DMF中の中間体6 (60 mg、0.18 mmol)、L-プロリン酸メチル塩酸塩 (43.5 mg、0.26 mmol) の混合物を DIPEA (93 mg、0.72 mmol)、EDCI (50 mg、0.26 mmol) 及びHOBt (29 mg、0.22 mmol) に0℃で加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5:1で溶出) によって精製して、中間体7 (60 mg、収率73.7%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 453 (M+H)⁺.

【0873】

ステップ7: THF (1 mL)、MeOH (1 mL) 及び水 (1 mL) 中の中間体7 (60 mg、0.13 mmol) の溶液に LiOH (16.7 mg、0.40 mmol) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、濃縮乾固した。残渣を水で希釈し、EtOAcで2回洗浄した。水層を0℃の1N HCl水溶液の添加によって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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体8 (48 mg、収率84.3%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 439 (M+H)⁺.

【0874】

ステップ8: DMF中の中間体8 (48 mg、0.11 mmol) 及び5-(アミノメチル) チオフェン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩 (31 mg、0.16 mmol) の混合物を EDCI (31 mg、0.16 mmol) 及びHOBt (18 mg、0.13 mmol)、続いて、DIPEA (57 mg、0.44 mmol) に0℃で加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取H

10

20

30

40

50

PLCによって精製して、化合物42 (18mg、収率24.9%)を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 3H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.9-6.95 (m, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.67-4.54 (m, 2H), 4.49 (dd, J = 8.7, 3.4 Hz, 1H), 4.29-4.03 (m, 2H), 3.78 (dd, J = 10.8, 5.1 Hz, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.2-2.24 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 3H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.38-1.31 (m, 4H), 0.91-0.84 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 576 (M+H)⁺.

10

【0875】

スキーム15: (S)-1-((3-ブチル-4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-N-((4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物43) の合成

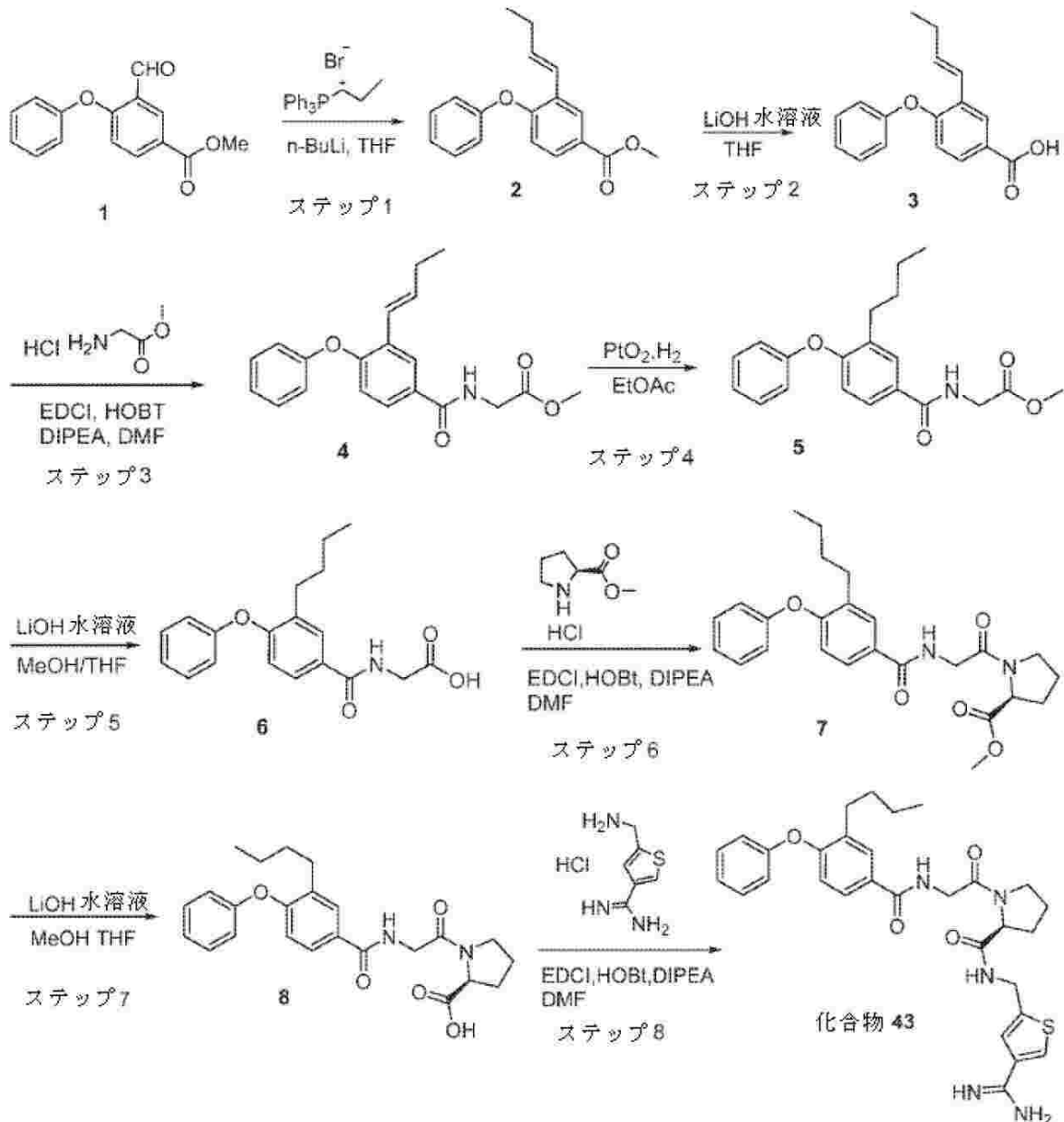
20

30

40

50

【化 3 2 2】



ステップ1：THF（10 mL）中のトリフェニルプロピルホスホニウムブロミド（963 mg、2.5 mmol）の混合物にn-ブチルリチウム（1.46 mL、2.34 mmol、ヘキサン中1.6 M）を0℃で滴加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌した後、−78℃まで冷却し、THF（1 mL）中の化合物1（400 mg、1.56 mmol）の溶液を加えた。添加後、混合物を25℃で2時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液中に注ぎ、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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝6：1で溶出）によって精製して、中間体2（220 mg、収率50.1%）を黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z： 283（M+H）⁺。

【0876】

ステップ2：THF（2 mL）、MeOH（2 mL）及び水（2 mL）中の中間体2（130 mg、0.46 mmol）の溶液にLiOH（57 mg、1.38 mmol）を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、濃縮乾固した。残渣を水で希釈し、EtOAcで2回洗浄した。水層を0℃の1 N HCl水溶液の添加によって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、中間体3 (120mg、収率97.3%)を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 269 (M+H)⁺.

【0877】

ステップ3: DMF中の中間体3 (120mg、0.45mmol)、グリシン酸メチル塩酸塩 (84mg、0.67mmol)の混合物をDIPEA (0.31mL、1.8mmol)、EDCI (129mg、0.67mmol)及びHOBt (73mg、0.54mmol)に0℃で加えた。添加後、得られた混合物を室温で16時間攪拌した後、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。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 15:1で溶出)によって精製して、中間体4 (140mg、収率92.1%)を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 340 (M+H)⁺.

10

【0878】

ステップ4: EtOAc (15mL)中の中間体4 (140mg、0.41mmol)の溶液に PtO_2 (40mg)を0℃で加えた。混合物を3回脱気し、 H_2 バルーン下にて室温で30分間攪拌した後、濾過し、濾液を濃縮乾固して、中間体5 (135mg、収率96.6%)を黄色の油状物として得た。これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) m/z : 342 (M+H)⁺.

【0879】

20

ステップ5: THF (2mL)、MeOH (2mL)及び水 (2mL)中の中間体5 (60mg、0.18mmol)の溶液にLiOH (22mg、0.53mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、濃縮乾固した。残渣を水で希釈し、EtOAcで2回洗浄した。水層を0℃の1N HCl水溶液の添加によって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、中間体6 (55mg、収率93.2%)を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 328 (M+H)⁺.

【0880】

ステップ6: DMF中の中間体6 (55mg、0.17mmol)、L-プロリン酸メチル塩酸塩 (41.6mg、0.25mmol)の混合物をDIPEA (0.12mL、0.68mmol)、EDCI (48mg、0.25mmol)及びHOBt (28mg、0.20mmol)に0℃で加えた。添加後、得られた混合物を室温で16時間攪拌した後、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。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5:1で溶出)によって精製して、中間体7 (60mg、収率80.6%)を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 439 (M+H)⁺.

30

【0881】

ステップ7: THF (1mL)、MeOH (1mL)及び水 (1mL)中の中間体7 (60mg、0.14mmol)の溶液にLiOH (16.6mg、0.40mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、濃縮乾固した。残渣を水で希釈し、EtOAcで2回洗浄した。水層を0℃の1N HCl水溶液の添加によって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、中間体8 (55mg、収率92.4%)を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 425 (M+H)⁺.

40

【0882】

ステップ8: DMF中の中間体4 (55mg、0.13mmol)及び5-(アミノメチル)チオフェン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩 (37mg、0.19mmol)の混合物をEDCI (37mg、0.19mmol)及びHOBt (21mg、0.16mmol)、続いて、DIPEA (67mg、0.52mmol)に0℃で加えた。得られ

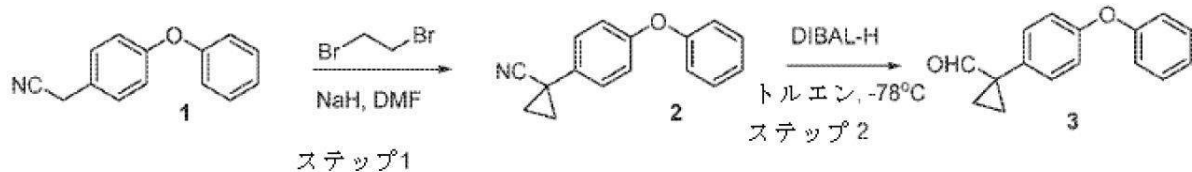
50

た混合物を室温で16時間攪拌した後、EtAOCで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物43(18mg、収率24.9%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.54(s, 1H), 8.22(d, J = 17.8, 1H), 7.80(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65(dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.51-7.27(m, 3H), 7.14(t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.97(dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 2H), 6.90-6.75(m, 1H), 4.57(s, 2H), 4.49(dd, J = 8.8, 3.3 Hz, 1H), 4.21(q, J = 16.7 Hz, 2H), 3.79-3.75(m, 1H), 3.72-3.66(m, 1H), 2.75-2.67(m, 2H), 2.24(d, J = 4.1 Hz, 1H), 2.26-2.19(m, 2H), 1.69-1.58(m, 2H), 1.40-1.34(m, 2H), 0.92(t, J = 7.4 Hz, 3H); LC/MS(ESI) m/z: 562 (M+H)⁺.

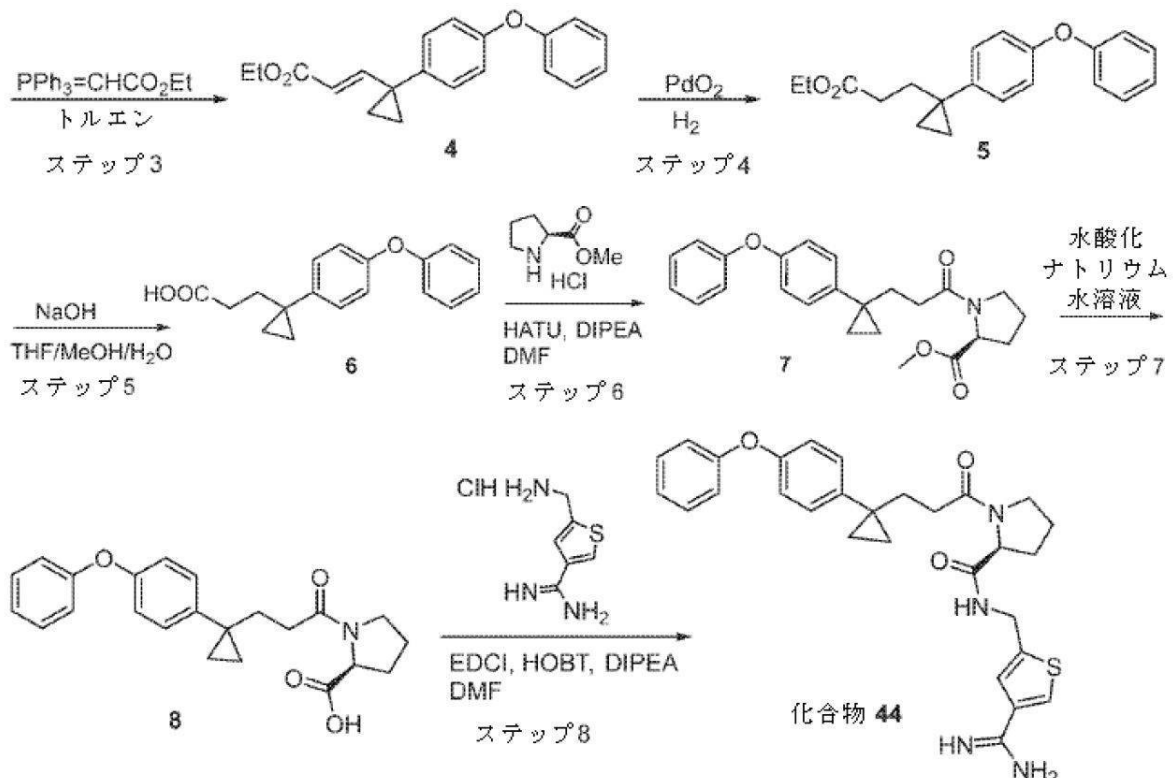
【0883】

スキーム16: (S)-N-(4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-(3-(1-(4-フェノキシフェニル)シクロプロピル)プロパノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物44)の合成

【化323】



【化324】



ステップ1: 無水DMF(8mL)中の出発物質1(740g、3.54mmol)の

溶液にNaH (389 mg、9.74 mmol、60% 鉱油分散) をN₂ 雰囲気下にて0℃で数回に分けて加えた。混合物を0℃で15分間攪拌した後、DMF (3 mL) 中の1, 2-ジブロモエタン (998 mg、5.31 mmol) を上記混合物に加えた。得られた混合物をN₂ 雰囲気下にて25℃で2時間攪拌した後、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 100:1~10:1で溶出) によって精製して、中間体2 (618 g、収率74.3%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 236 (M+H)⁺.
【0884】

ステップ2: トルエン (10 mL) 中の中間体2 (618 mg、2.63 mmol) の溶液にDIBAL-H (3.5 mL、1.5 M、5.25 mmol) を-65℃で滴加した。混合物を室温で30分間攪拌した後、飽和酒石酸ナトリウムカリウム溶液でクエンチし、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 100:1~10:1で溶出) によって精製して、中間体3 (600 mg、収率95.8%) を色の薄い油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 239 (M+H)⁺.
【0885】

ステップ3: トルエン中の中間体3 (300 mg、1.26 mmol) 及び(トリフェニルホスホラニリデン) 酢酸エチル (526 mg、1.51 mmol) の混合物をN₂ 雰囲気下にて80℃で4時間攪拌した。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 = 100:1~10:1で溶出) によって精製して、中間体4 (268 mg、収率72.4%) を薄黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 309 (M+H)⁺.
【0886】

ステップ4: 酢酸エチル (5 mL) 中の中間体4 (268 mg、0.87 mmol) の溶液にPtO₂ (80 mg、10重量%) を0℃で加えた。混合物をN₂ 雰囲気下にて3回脱気し、H₂ バルーン下にて室温で4時間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、中間体5 (150 mg、収率55.6%) を色の薄い油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 299 (M+H)⁺.
【0887】

ステップ5: MeOH (4 mL) 及びTHF (2 mL) 中の中間体5 (150 mg、0.48 mmol) の溶液に水 (2 mL) 中の水酸化ナトリウム (77 mg、1.92 mmol) の溶液を0℃で加えた。混合物を30℃で30分間攪拌した後、水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を0.5 M 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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体6 (130 mg、収率96.0%) を色の薄い油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 283 (M+H)⁺.
【0888】

ステップ6: DMF (5 mL) 中の中間体6 (130 mg、0.46 mmol) 及び(S)-ピロリジン-2-カルボン酸メチル塩酸塩 (76 mg、0.46 mmol) の混合物をDIPEA (297 mg、2.3 mmol)、及びHATU (262 mg、0.69 mmol) に0℃で加えた。混合物をN₂ 雰囲気下にて室温で1時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 30:1~1:1) によって精製して、中間体7 (150 mg、収率68.8%) を色の薄い油状物として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 394 (M+H)⁺.
【0889】

ステップ7: MeOH (4 mL) 及びTHF (2 mL) 中の中間体7 (150 mg、0

10

20

30

40

50

． 38 mmol) の溶液に水 (2 mL) 中の水酸化ナトリウム (61 mg、1.53 mmol) の溶液を 0℃ で加えた。混合物を 30℃ で 30 分間攪拌した後、水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 0.5 M 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 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体 8 (130 mg、収率 90.3%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 380 (M+H)⁺。

【0890】

ステップ 8: DMF (6 mL) 中の中間体 8 (130 mg、0.34 mmol) 及び 5- (アミノメチル) チオフェン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩 (65 mg、0.34 mmol) の混合物を DIPEA (175 mg、1.36 mmol) 及び HOBt (69 mg、0.51 mmol)、続いて、EDCI (117 mg、0.61 mmol) に 0℃ で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した後、DCM で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取 HPLC によって精製して、化合物 44 (2.3 mg、収率 1.31%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.25 (dd, J = 14.8, 14.8 Hz, 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.36-7.27 (m, 4H), 7.11-7.05 (m, 1H), 6.96-6.89 (m, 4H), 4.59-4.51 (m, 3H), 3.58-3.51 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.04-1.84 (m, 6H), 0.84-0.76 (m, 2H), 0.76-0.72 (m, 2H); LC/MS (ESI) m/z: 517 (M+H)⁺。

【0891】

スキーム 17: (R)-N-((4-カルバミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-3,3-ジメチル-1-((3-メチル-4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,3-アザシロリジン-5-カルボキサミド (化合物 45) の合成

10

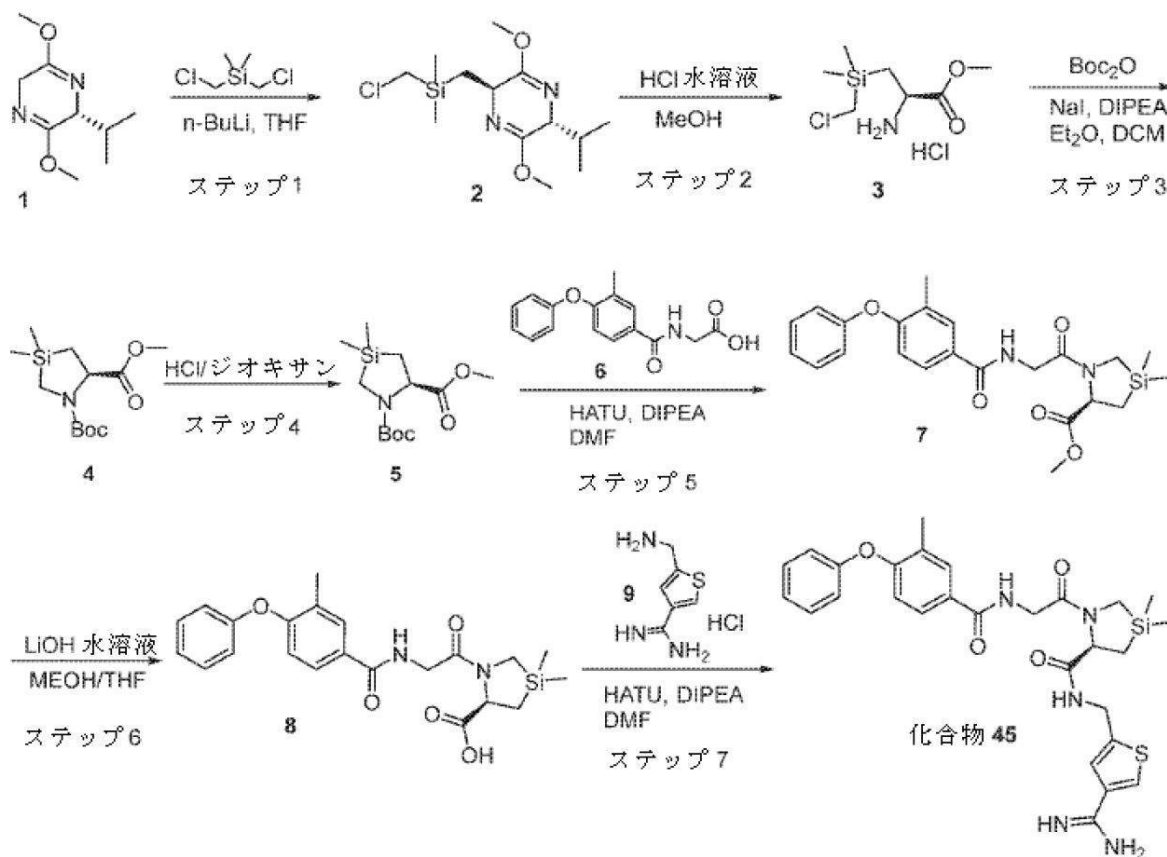
20

30

40

50

【化 3 2 5】



ステップ1：N₂雰囲気下の−78℃の無水THF（10mL）中の出発物質1（500mg、2.72mmol）及びビス（クロロメチル）ジメチルシラン（636mg、4.08mmol）の混合物にn-BuLi（2.21mL、3.54mmol、ヘキサン中1.6M）を−78℃で滴加した。添加後、反応混合物を25℃で16時間攪拌した後、0℃まで冷却し、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで2回抽出し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝60：1）によって精製して、中間体2（500mg、収率60.4%）を黄色の油状物として得た。

【0892】

ステップ2：0℃のMeOH（3.7mL）中の中間体2（500mg、1.64mmol）の溶液に10% HCl水溶液（1.3mL）を0℃に加えた。添加後、反応混合物を25℃で3時間攪拌した後、濃縮乾固して、中間体3（400mg、収率99.6%）を黄色の油状物として得た。これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS（ESI）m/z：210（M+H）⁺。

【0893】

ステップ3：0℃のDCM（5mL）中の中間体3（100mg、0.41mmol）の溶液にDIPEA（210mg、1.63mmol）及びNaI（61.5mg、0.41mmol）を0℃に加えた。添加後、反応混合物を25℃で一晩攪拌した後、二炭酸ジ-tert-ブチル（179mg、0.82mmol）を加えた。反応物を25℃で3時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を氷水中に注ぎ、DCMで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固し、残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝60：1）によって精製して、中間体4（85mg、収率75.6%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：274（M+H）⁺。

【0894】

10

20

30

40

50

ステップ4：HCl / 1, 4-ジオキサン (3 mL、4 M) 中の中間体4 (75 mg、0.27 mmol) の溶液を室温で1時間攪拌した後、濃縮乾固して、中間体5 (56 mg、収率99.2%) を薄黄色の油状物として得た。これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) m/z: 174 (M+H)⁺.

【0895】

ステップ5：DMF (2 mL) 中の中間体5 (56 mg、0.27 mmol) 及び化合物6 (77 mg、0.27 mmol) の混合物をDIPEA (139 mg、1.08 mmol)、続いて、HATU (185 mg、0.49 mmol) に0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 6:1~3:1で溶出によって精製して、中間体7 (86 mg、収率72.4%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 441 (M+H)⁺.

【0896】

ステップ6：THF (1 mL)、MeOH (1 mL) 及び水 (1 mL) 中の中間体7 (86 mg、0.20 mmol) の溶液にLiOH (24.6 mg、0.59 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、濃縮乾固し、水で希釈し、EtOAcで2回で洗浄した。水層を0℃の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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体8 (75 mg、収率90.1%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 427 (M+H)⁺.

【0897】

ステップ7：DMF (2 mL) 中の中間体8 (75 mg、0.18 mmol) 及び化合物9 (50 mg、0.26 mmol) の混合物にDIPEA (93 mg、0.72 mmol) を加え、続いて、HATU (68 mg、0.49 mmol) を0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物45 (12 mg、収率12.1%) を黄色の固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.55 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 3H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.7, 1.0 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 10.4, 3.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.35-4.27 (m, 2H), 3.02 (dd, J = 16.7, 8.1 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.34-1.26 (m, 1H), 1.23-1.16 (m, 1H), 0.29 (d, J = 14.3 Hz, 6H); LC/MS (ESI) m/z: 564 (M+H)⁺.

【0898】

スキーム18: (S)-N-(4-カルバミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-2-(2-(3-メチル-4-フェノキシベンズアミド)アセチル)-2-アザスピロ[4.4]ノナン-3-カルボキサミド (化合物46) の合成

10

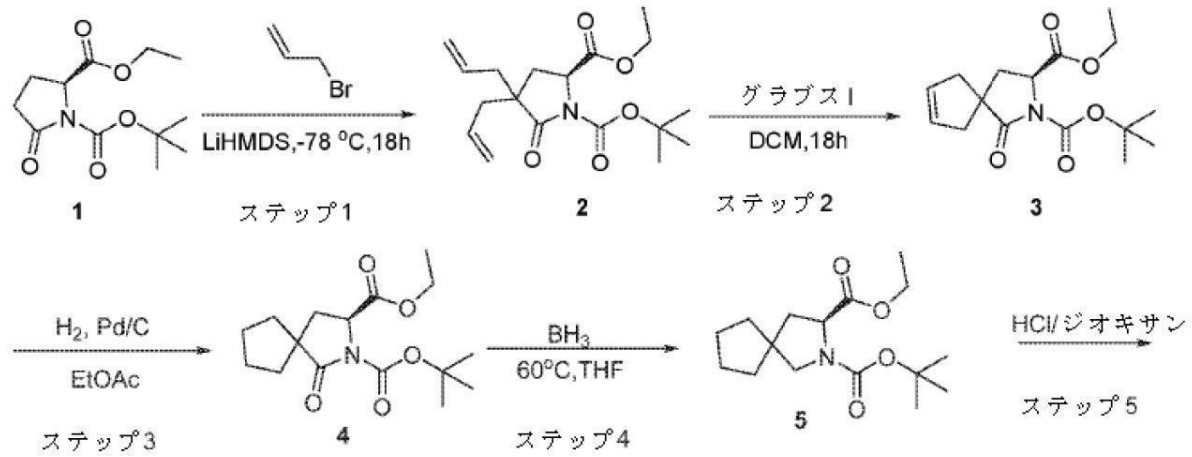
20

30

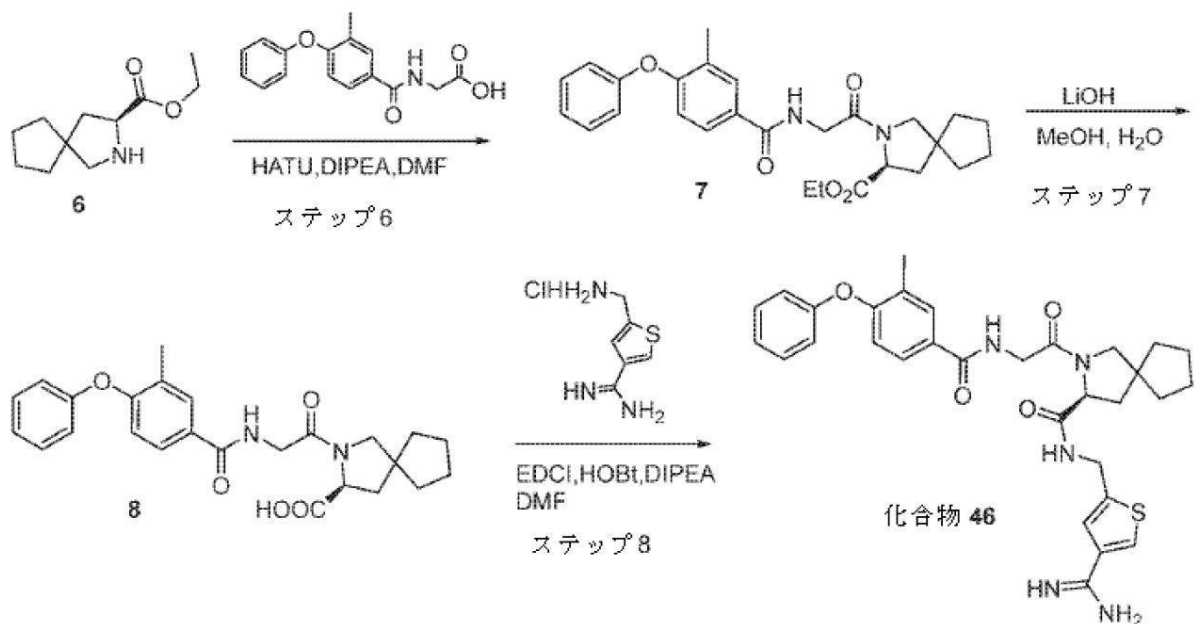
40

50

【化 3 2 6】



【化 3 2 7】



ステップ1：THF（100mL）中の出発物質1（1.5g、6.17mmol）の溶液にLHMDS（6.17mL、6.17mmol、THF中1M）を -70°C で滴加した。反応混合物をこの温度で1時間攪拌した後、3-ブロモプロパー1-エン（0.52mL、6.17mmol）を添加した。混合物を室温で18時間攪拌した後、酢酸（5mLの水に1.2mL）でクエンチし希釈し、減圧下で濃縮した。残渣をEtOAcで希釈し、水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc=5：1）によって精製して、中間体2（1g、収率81.0%）を無色の油状物として得た。LC/MS（ESI）（ m/z ）：338（ $M+H$ ） $^+$ 。

【0899】

ステップ2：グラブスI触媒（57mg、0.214mmol）を N_2 雰囲気下にてDCM（30mL）中の中間体2（1g、4.12mmol）の溶液に加えた。混合物を N_2 下で3回脱気し、室温で18時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc=4：1）によって精製して、中間体3（700mg、収率76%）を茶色の油状物として得た。これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS（ESI）（ m/z ）：341（ $M+H$ ） $^+$ 。

【0900】

10

20

30

40

50

ステップ3: EtOAc (3 mL) 中の中間体3 (300 mg、1.80 mmol) の溶液に10% Pd/C (50 mg) を0℃で加えた。混合物をN₂雰囲気下で3回脱気し、H₂バルーン下にて室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固して、中間体4 (265 mg、収率82.6%) を茶色の半固形物として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 312 (M+H)⁺.

【0901】

ステップ4: 中間体4 (150 mg、0.47 mmol) の混合物にBH₃-THF (0.5 mL、THF中1M) を0℃で滴加した。混合物をN₂雰囲気下にて60℃で12時間攪拌した。混合物をMeOHでクエンチし、混合物を濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (DCM: MeOH=25:1) によって精製して、中間体5 (130 mg、収率75.2%) を茶色の油状物として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 298 (M+H)⁺.

【0902】

ステップ5: 中間体5 (130 mg、0.37 mmol) HCl/1,4-ジオキサン (2 mL) の溶液を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、中間体6 (80 mg、収率91%) を茶色の油状物として得た。これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) (m/z): 198 (M+H)⁺.

【0903】

ステップ6: DMF (5 mL) 中の中間体6 (80 mg、0.40 mmol) 及び2-(3-メチル-4-フェノキシベンズアミド) 酢酸 (115 mg、0.56 mmol) の混合物をDIPEA (300 mg、2.0 mmol) 及びHATU (360 mg、0.8 mmol) に0℃で加えた。混合物をN₂雰囲気下にて室温で12時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (DCM: MeOH=19:1) によって精製して、中間体7 (100 mg、収率72.3%) を茶色の油状物として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 465 (M+H)⁺.

【0904】

ステップ7: MeOH (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の中間体7 (100 mg、0.151 mmol) の溶液に水酸化リチウム水和物 (32 mg、0.753 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を1/5の体積まで濃縮し、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Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して、中間体8 (100 mg、収率95%) を茶色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 437 (M+H)⁺.

【0905】

ステップ8: DMF (5 mL) 中の中間体8 (20 mg、0.234 mmol) 及び5-(アミノメチル) チオフェン-3-カルボキシミドアミド (14 mg、0.274 mmol) の混合物をEDCI (40 mg、0.468 mmol) 及びHOBt (37 mg、0.43 mmol)、続いて、DIPEA (51 mg、0.1 mL、0.81 mmol) に0℃で加えた。混合物を25℃で12時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物46 (10 mg、収率15.2%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 4.3 Hz, 4H), 3.55 (s, 3H), 3.13 (s, 2H), 2.23-2.12 (m, 1H), 1.93 (dd, J = 12.8, 7.6 Hz,

10

20

30

40

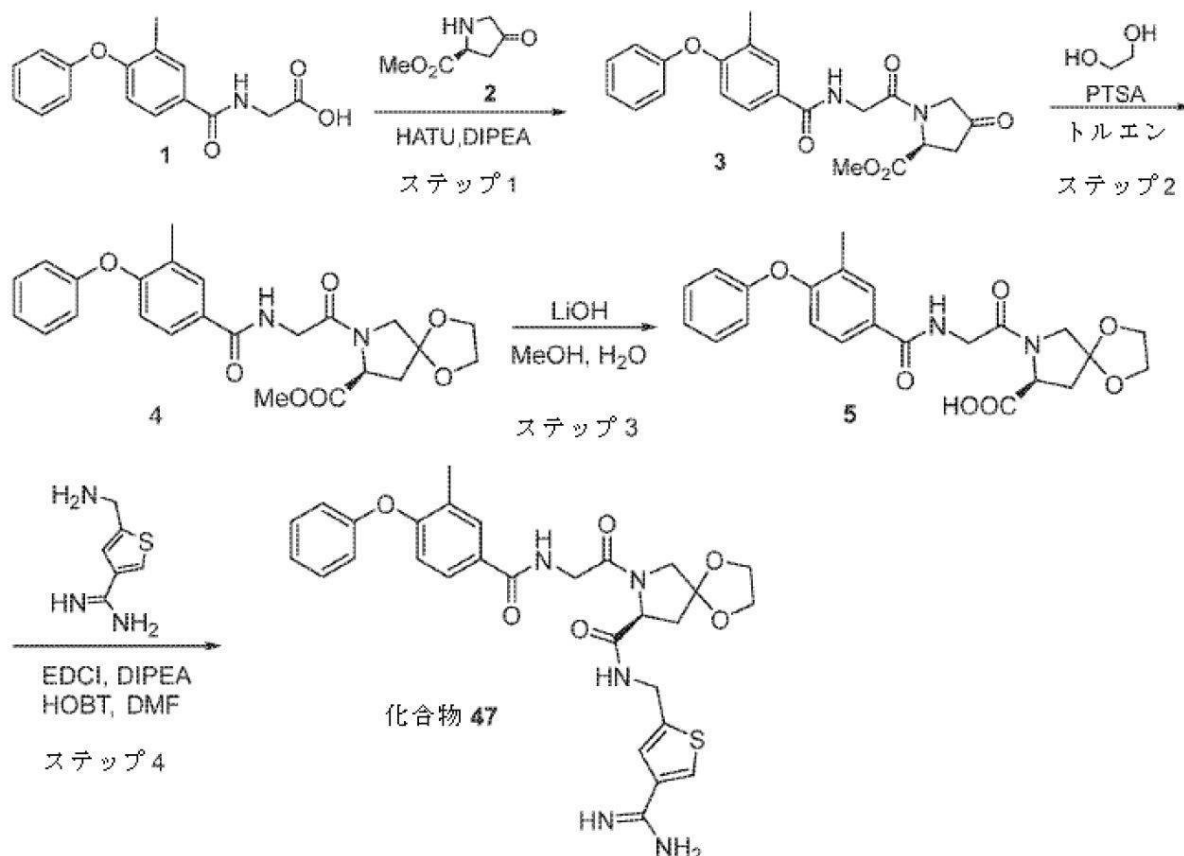
50

2 H) ; LC/MS (ESI) m/z : 574 (M+H)⁺.

【0906】

スキーム19：(S)-N-(4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-7-(2-(3-メチル-4-フェノキシベンズアミド)アセチル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド(化合物47)の合成

【化328】



ステップ1：DMF (5.0 mL) 中の出発物質1 (0.276 g、0.97 mmol) の溶液に化合物2 (265 mg、1.46 mmol) を加え、続いて、DIPEA (0.624 g、0.8 mL、4.85 mmol) 及びHATU (0.736 g、1.94 mmol) を0℃で加えた。混合物を25℃で12時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 53 : 47) によって精製して、中間体3 (0.266 g、収率66.83%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 411 (M+H)⁺.

【0907】

ステップ2：トルエン (5 mL) 中の中間体3 (0.216 g、0.53 mmol) の溶液にTOエタン1, 2-ジオール (0.4 mL、2.10 mmol) を加え、続いて、PTSA (44.0 mg、0.265 mmol) を加えた。混合物を120℃で1時間攪拌した後、室温まで冷却し、水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をNaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 1 : 2) によって精製して、中間体4 (75 mg、収率30.25%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 455 (M+H)⁺.

【0908】

ステップ3：メタノール (1 mL)、THF (1 mL) 及び水 (1 mL) 中の中間体4 (75 mg、0.16 mmol) の溶液に水酸化リチウム-水和物 (35 mg、0.82

mmol)を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した後、水で希釈し、MTBEで2回洗浄した。水層を0.5M HCl水溶液でpH約3に酸性化し、DCMで2回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体5(85mg、収率100%)を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 441 (M+H)⁺.

【0909】

ステップ5: 次いで、DMF (5mL) 中の中間体5 (85mg、0.19mmol) 及び5-(アミノメチル)チオフェン-3-カルボキシミドアミド (0.064g、0.29mmol) の混合物をDIPEA (0.13mL、0.76mmol)、続いて、EDCI (0.067g、0.55mmol) 及びHOBt (0.039g、0.29mmol) に0℃で加えた。混合物を室温で12時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (DCM: MeOH=10:1) によって精製し、分取HPLCによって更に精製して、化合物47 (20.3mg、収率18.29%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (dt, J = 18.9, 5.7 Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (dd, J = 12.0, 1.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.49-7.35 (m, 3H), 7.20-7.11 (m, 1H), 7.03-6.94 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79-4.24 (m, 3H), 4.12 (ddd, J = 31.1, 16.5, 5.5 Hz, 1H), 4.02-3.84 (m, 4H), 3.80 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.75-3.58 (m, 1H), 2.37-2.16 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.15-1.97 (m, 1H); LC/MS (ESI) (m/z): 578 (M+H)⁺.

【0910】

スキーム20: (1S, 3S, 5S)-N-((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-5-メチル-2-(2-(3-メチル-4-フェノキシベンズアミド)アセチル)-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) の合成

10

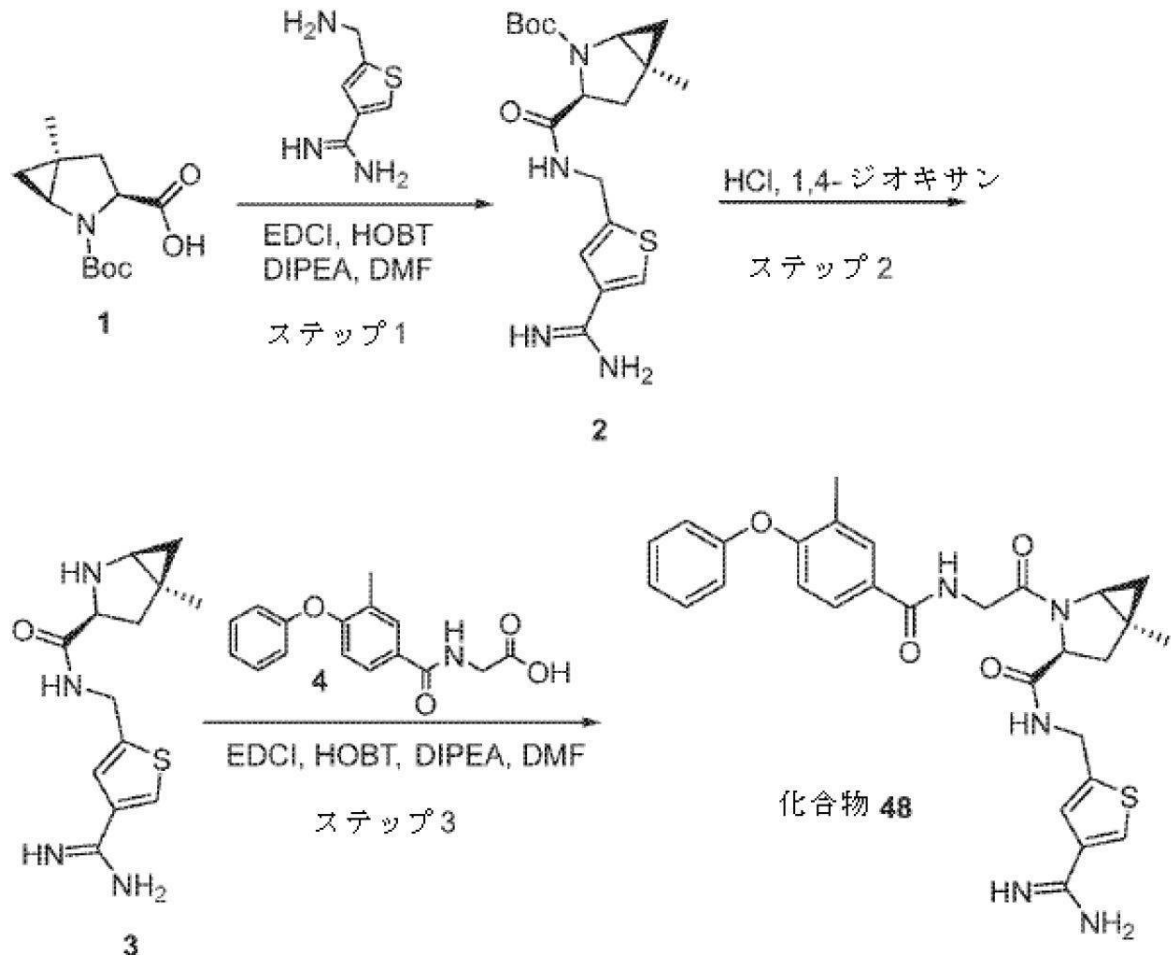
20

30

40

50

【化 3 2 9】



ステップ 1：DMF（5mL）中の出発物質 1（0.12g、0.50mmol）及び 2-アミノ酢酸メチル（0.21g、0.75mmol）の混合物に EDCI（0.21g、0.90mmol）及び HOBT（0.13g、0.75mmol）を加え、続いて、DIPEA（0.4mL、2.0mmol）を 0℃ で加えた。混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した後、EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝10：1）によって精製して、中間体 2（0.186g、収率 98.94%）を黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：379（M+H）⁺。

【0911】

ステップ 2：中間体 2（0.186g、0.47mmol）を HCl／1,4-ジオキサン（4M、3mL）中に 0℃ で溶解した。得られた混合物を 25℃ で 1 時間攪拌した後、減圧下で濃縮乾固して、中間体 2（213mg、収率 100%）を黄色の固体として得た。これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS（ESI）（m/z）：279（M+H）⁺。

【0912】

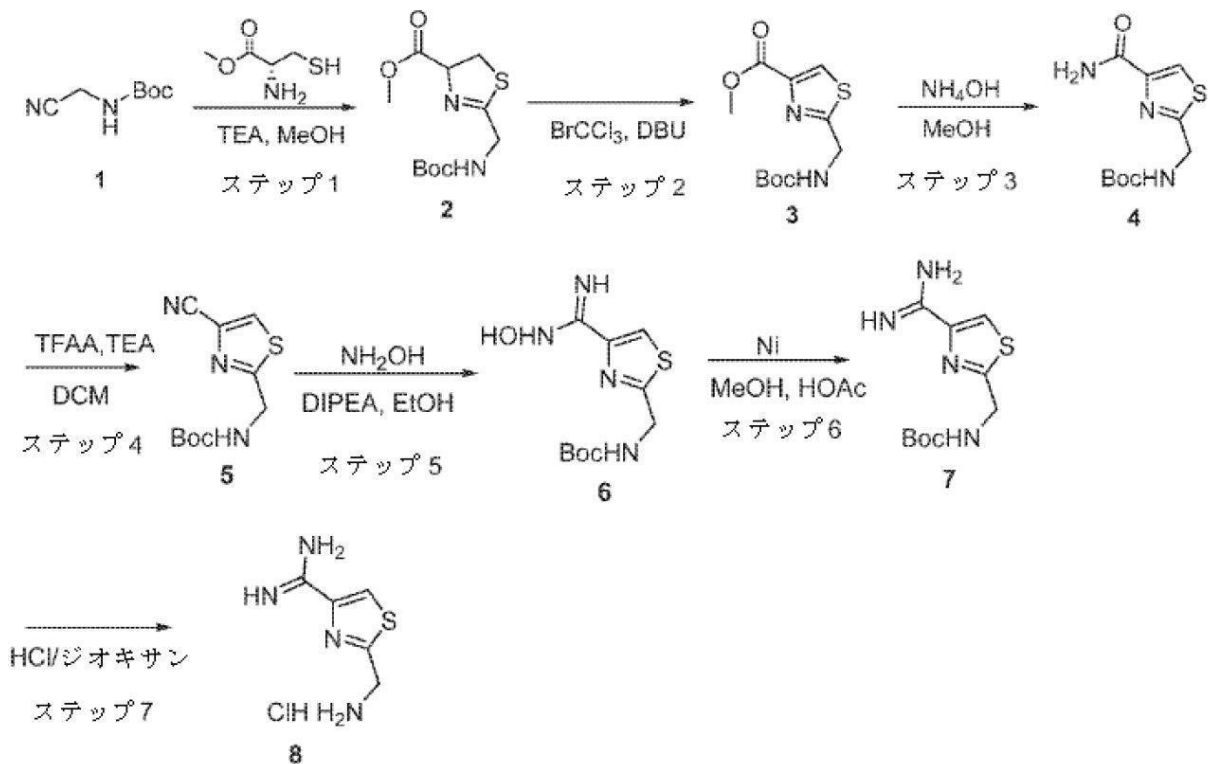
ステップ 3：DMF（5mL）中の化合物 4（60mg、0.21mmol）及び中間体 3（0.111g、0.32mmol）の混合物を DIPEA（0.17mL、1.05mmol）、続いて、EDCI（0.073g、0.38mmol）及び HOBT（0.043g、0.32mmol）に 0℃ で加えた。混合物を室温で 12 時間攪拌した後、EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝10：1）によって精製し、分取 HPLC によって更に精製して、化合物 48

(12.8 mg、収率11.1%)を白色固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.61 (dd, $J = 19.7, 6.5$ Hz, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.37–8.29 (m, 1H), 7.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.53–7.35 (m, 3H), 7.15 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.02–6.84 (m, 3H), 4.67 (dd, $J = 11.4, 3.1$ Hz, 1H), 4.41 (dddd, $J = 35.0, 18.0, 5.2$ Hz, 3H), 4.09–3.97 (m, 1H), 3.44 (dd, $J = 6.0, 2.4$ Hz, 1H), 2.34–2.23 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.04–1.95 (m, 1H), 1.26–1.13 (m, 4H), 0.65 (dt, $J = 25.8, 5.7$ Hz, 1H); LC/MS (ESI) (m/z): 546 ($M+H$) $^+$.

[0913]

スキーム21: (S)-N-(4-カルバミドイルチアゾール-2-イル)メチル)-7-((3-メチル-4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド(化合物49)の合成

[化330]



10

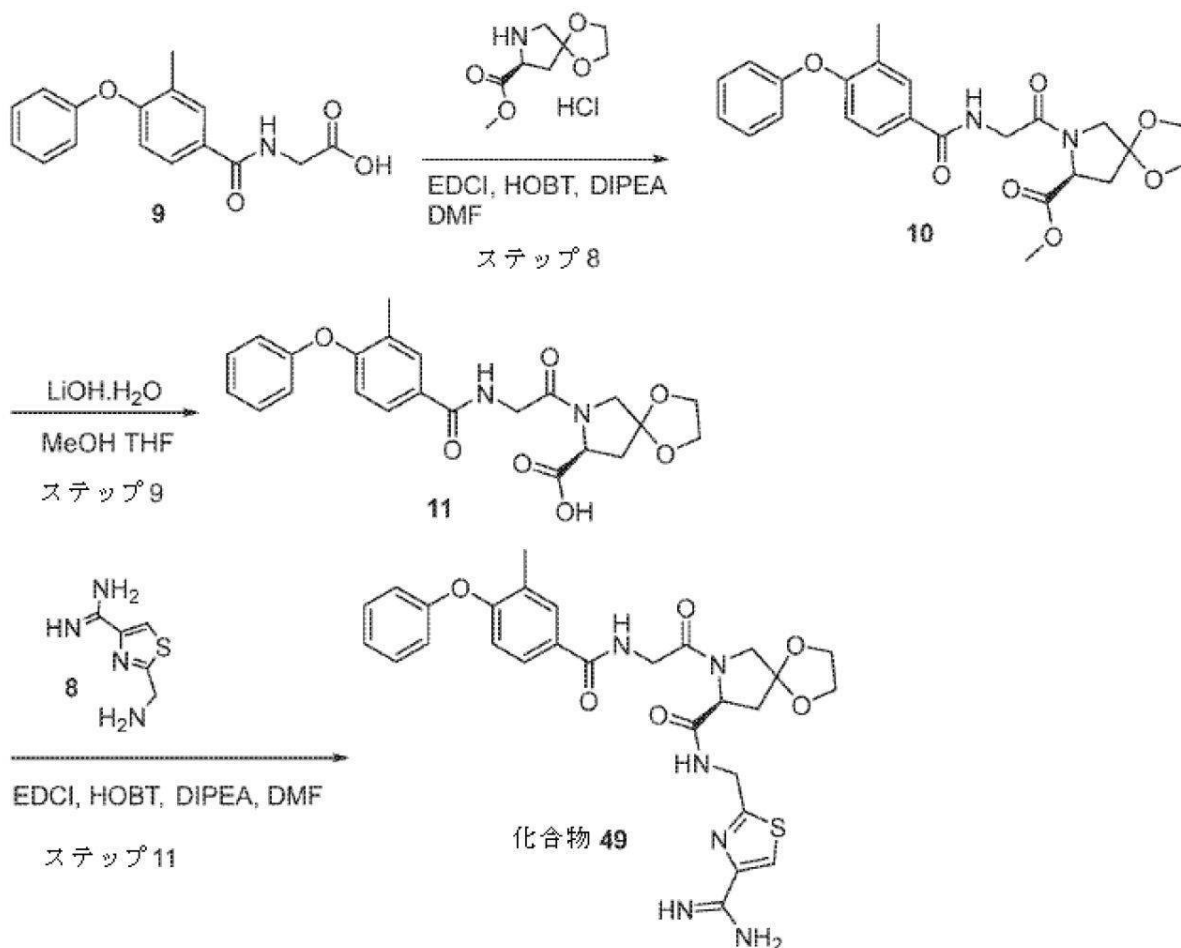
20

30

40

50

【化 3 3 1】



ステップ 1 : MeOH (22 mL) 中の出発物質 1 (2.0 g、12.8 mmol) 及び (R)-2-アミノ-3-メルカプトプロパン酸メチル (2.75 g、16.0 mmol) の混合物をトリエチルアミン (258 mg、2.56 mmol) に 0℃ で加えた。反応物を 65℃ で一晩攪拌した後、氷水中に注ぎ、DCM で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 20 : 1 ~ 4 : 1) によって精製して、中間体 2 (2.87 g、収率 82.0%) を薄黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 275 / 175 (M+H)⁺。

【0914】

ステップ 2 : 無水 DCM (30 mL) 中の中間体 2 (2.83 mg、10.3 mmol) の溶液を DBU (1.77 g、11.64 mmol)、続いて、プロモトリクロロメタン (2.32 g、11.74 mmol) を 0℃ で滴加した。反応物を室温で一晩攪拌した後、氷水中に注ぎ、DCM で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 20 : 1 ~ 3 : 1) によって精製して、中間体 3 (2.2 g、収率 78.6%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 273 (M+H)⁺。

【0915】

ステップ 3 : MeOH (8 mL) 中の中間体 3 (1.0 g、3.68 mmol) の溶液を NH₄OH (8 mL) に加え、密封管中、室温で攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、DCM で 2 回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固して、中間体 4 (830 mg、収率 87.7%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 258 (M+H)⁺。

【0916】

ステップ4：無水DCM（10mL）中の中間体4（830mg、3.23mmol）の溶液にトリエチルアミン（704mg、6.98mmol）を加え、続いて、TFAA（732mg、3.49mmol）を0℃で滴加した。反応物を室温で5時間攪拌した後、氷水中に注ぎ、DCMで2回抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝20：1～5：1）によって精製して、中間体5（750mg、収率97.2%）を薄黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z： 240（M+H）⁺。

【0917】

ステップ5：EtOH（10mL）中の中間体5（670mg、2.80mmol）の混合物をDIPEA（1.08g、8.4mmol）及び塩酸ヒドロキシルアミン（486g、7.0mmol）に0℃で加えた。混合物を室温で3時間攪拌した。反応の完了後、混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝50：1～10：1）によって精製して、中間体6（650mg、収率85.3%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI） m/z： 273（M+H）⁺。

【0918】

ステップ6：MeOH（10mL）中の中間体6（550mg、2.02mmol）の溶液にラニーニッケル（300mg）及びAcOH（0.8mL）を加えた。混合物をH₂バルーン下にて30℃で16時間攪拌した。反応の完了後、混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固して、中間体7（517mg、収率99.9%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI） m/z： 257（M+H）⁺。

【0919】

ステップ7：HCl／1，4-ジオキサン（8mL）中の中間体7（517g、2.02mmol）の溶液を25℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮乾固して、化合物8（317mg、収率100%）を白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： 157（M+H）⁺。

【0920】

ステップ8：DMF（5mL）中の中間体9（150mg、0.53mmol）及び（S）-1，4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボン酸メチル塩酸塩（154mg、0.69mmol）の混合物をEDCI（182mg、0.95mmol）及びHOBt（107mg、0.80mmol）、続いて、DIPEA（273mg、2.12mmol）に0℃で加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した後、DCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝50：1～1：1）によって精製して、中間体10（130mg、収率54.4%）を薄黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI）（m/z）： 455（M+H）⁺。

【0921】

ステップ9：MeOH（4mL）及びTHF（2mL）中の中間体10（130mg、0.29mmol）の溶液を水（2mL）中の水酸化リチウム水和物（60mg、1.43mmol）の溶液に0℃で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、Et₂O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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体11（120mg、収率95.2%）を淡黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z： 441（M+H）⁺。

【0922】

ステップ10：DMF（3mL）中の中間体11（60mg、0.14mmol）及び化合物8（34mg、0.18mmol）の混合物をEDCI（48mg、0.25mmol）及びHOBt（28mg、0.21mmol）、続いて、DIPEA（72mg、0.56mmol）に0℃で加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃

10

20

30

40

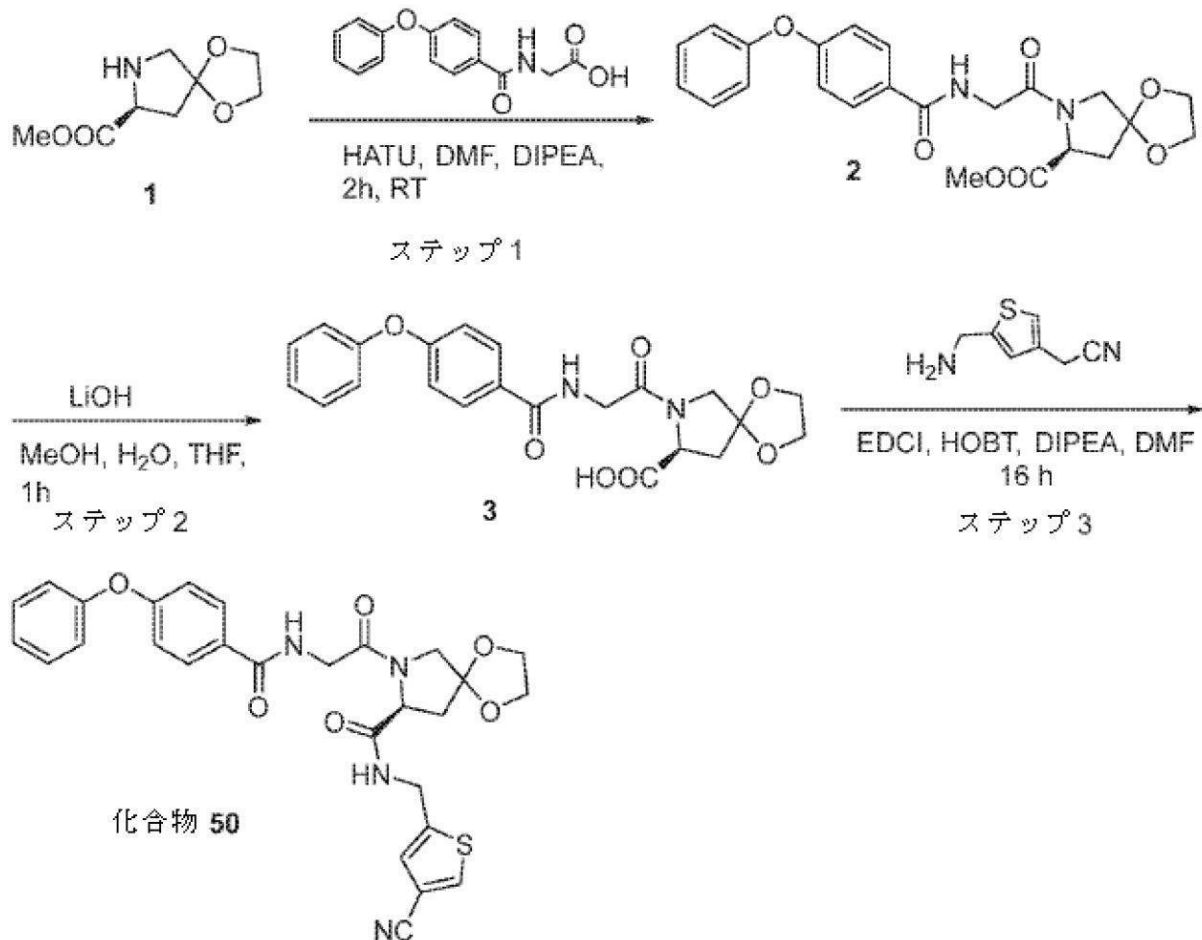
50

縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物49 (13.5mg、収率17.2%)を薄黄色の固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95–8.87 (m, 1H), 8.7–8.63 (m, 1H), 8.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 7.45–7.35 (m, 2H), 7.20–7.11 (m, 1H), 7.02–6.93 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.62–4.56 (m, 2H), 4.45 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 4.21–4.11 (m, 1H), 4.04–3.86 (m, 5H), 3.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.78–3.57 (m, 1H), 2.42–2.29 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.14–2.02 (m, 1H). LC/MS (ESI) (m/z): 579 (M+H)⁺.

【0923】

スキーム22: (S)-N-(4-シアノチオフエン-2-イル)メチル-7-(2-(4-フェノキシベンズアミド)アセチル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド (化合物50) の合成

【化332】



ステップ1: DMF (5mL) 中の出発物質1 (200mg、0.47mmol) 及び 2-(4-フェノキシベンズアミド)酢酸 (140mg、0.56mmol) の混合物、次いで、混合物をDIPEA (130mg、0.63mmol) 及びHATU (180mg、0.28mmol) に0℃で加えた。混合物をN₂雰囲気下にて室温で12時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー

(DCM:MeOH=97:3)によって精製して、中間体2(130mg、収率75.2%)を茶色の油状物として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 441 (M+H)⁺.

【0924】

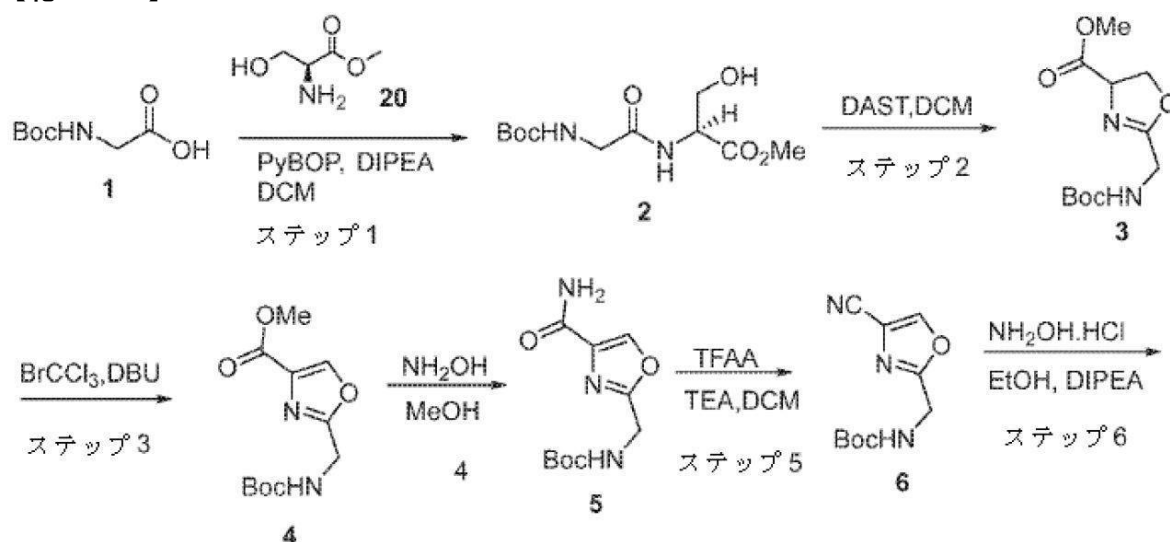
ステップ2: MeOH(2mL)、THF(2mL)及び水(2mL)中の中間体2(100mg、0.151mmol)の溶液に水酸化リチウム水和物(32mg、0.753mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、1/5の体積に濃縮し、水で希釈し、MTBEで2回で洗浄した。水層を1N HCl水溶液でpH約3に酸性化し、DCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、中間体3(100mg、収率95%)を白色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 427 (M+H)⁺.

【0925】

ステップ3: DMF(3mL)中の中間体3(30mg、0.45mmol)及び2-(5-(アミノメチル)チオフェン-3-イル)アセトニトリル(18mg、0.52mmol)の混合物をEDCI(49mg、1.04mmol)及びHOBt(58mg、1.04mmol)、続いて、DIPEA(130mg、0.2mL、1.8mmol)に0℃で加えた。混合物を25℃で12時間攪拌後、EtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物50(4mg、収率21.9%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.76(dd, J=4.9, 3.7 Hz, 3H), 7.46-7.32(m, 2H), 7.24-7.11(m, 3H), 7.05-6.89(m, 4H), 4.65(ddd, J=24.8, 14.2, 7.0 Hz, 3H), 3.98(dd, J=12.6, 9.8 Hz, 6H), 3.68(d, J=18.6 Hz, 2H), 3.63(s, 1H), 2.59(dt, J=36.6, 18.1 Hz, 1H), 2.27(dd, J=34.5, 25.1 Hz, 1H), 1.25(s, 1H); LC/MS (ESI) m/z: 547 (M+H)⁺.

【0926】

スキーム23: (S)-N-(4-カルバミドイルオキサゾール-2-イル)メチル)-7-(2-(3-メチル-4-フェノキシベンズアミド)アセチル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド(化合物51)の合成【化333】



10

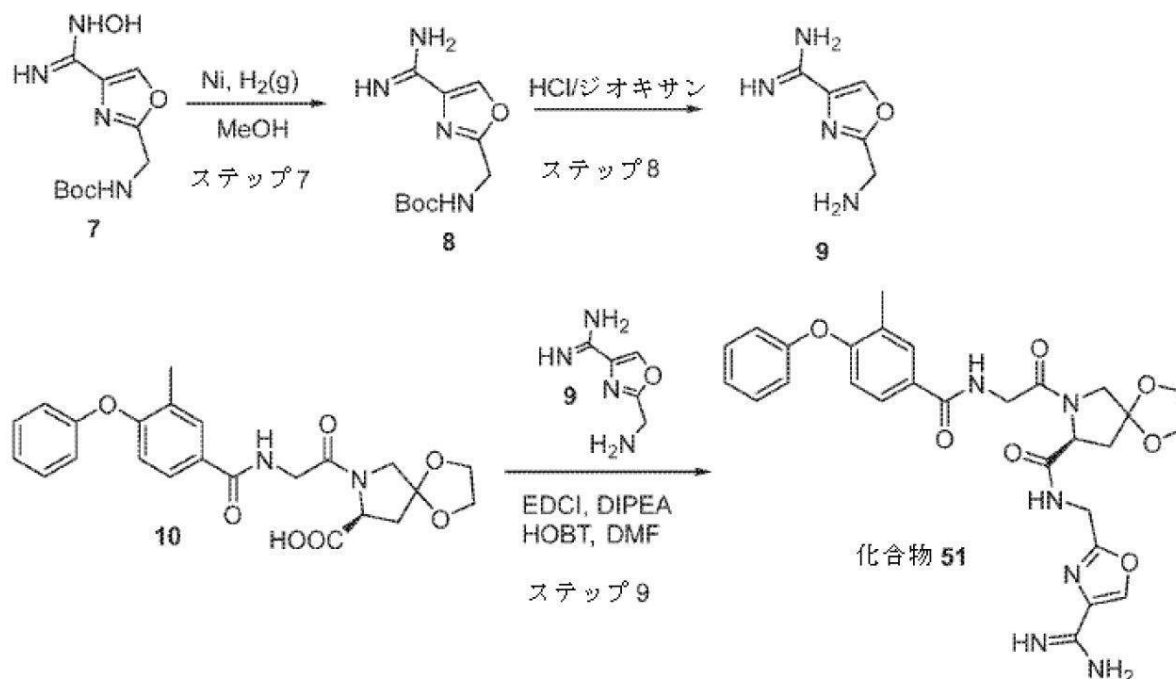
20

30

40

50

【化 3 3 4】



ステップ1：DCM（60 mL）中の出発物質1（1.126 g、6.43 mmol）の溶液にPyBOP（4.01 g、7.7 mmol）を加え、続いて、DIPEA（3.36 mL、19.3 mmol）を0℃で滴加した。混合物を0℃で10分間攪拌した後、化合物20（1.0 g、6.43 mmol）を混合物に加え、得られた混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を氷水中に注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（100%のEtOAc）によって精製して、中間体2（550 mg、収率56.52%）を無色の油状物として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：277（M+H）⁺。

【0927】

ステップ2：DCM（24 mL）中の中間体2（550 mg、1.98 mmol）の溶液をDAST（0.4 mL、2.38 mmol）に窒素雰囲気下にて-78℃で滴加した。混合物を-78℃で1時間攪拌した後、室温まで温め、飽和炭酸水素塩溶液（20 mL）でクエンチした。次いで、分離した有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、中間体3（254 mg、収率49.42%）を薄黄色の油状物として得た。これを更に精製することなく直ちに使用した。LC/MS（ESI）（m/z）：259（M+H）⁺。

【0928】

ステップ3：DCM（24 mL）中の中間体3（254 mg、0.98 mmol）の溶液をBrCCl₃（0.7 mL、2.94 mmol）に0℃で加えた。混合物を0℃で5分間攪拌した後、DBU（1.13 mL、2.94 mmol）を2分かけて滴加した。混合物を25℃で12時間攪拌した後、氷冷したNaHCO₃水溶液でクエンチし、DCMで2回で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 3：1）によって精製して、中間体4（130 mg、収率60.7%）を黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：257（M+H）⁺。

【0929】

ステップ4：メタノール（2 mL）中の中間体4（150 mg、0.41 mmol）の溶液をヒドロキシルアミン（1 mL、水中50%）に加え、混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄した。合わせた有機層を無水N

Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体5 (132 mg、収率94.28%)を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 242 ($M+H$)⁺.

【0930】

ステップ5: DCM (10 mL) 中の中間体5 (132 mg、0.55 mmol) の溶液に TEA (0.16 mL、1.18 mmol) 及び TFAA (0.083 mL、0.594 mmol) を0℃で加えた。混合物を25℃で12時間攪拌した後、DCMで2回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体6 (146 mg、収率100%)を薄黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 224 ($M+H$)⁺.

10

【0931】

ステップ6: EtOH (5 mL) 中の中間体6 (0.146 g、0.63 mmol) の混合物を DIPEA (0.3 mL、1.89 mmol) 及び塩酸ヒドロキシルアミン (0.113 g、1.57 mmol) に0℃で加え、混合物を25℃で3時間攪拌した。混合物をDCM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、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 1:1) によって精製して、中間体7 (0.098 g、収率58.3%)を白色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 257 ($M+H$)⁺.

【0932】

ステップ7: MeOH (5 mL) 中の中間体7 (0.098 g、0.38 mmol) の溶液にラニーニッケル (0.1 g) を加え、混合物を N_2 雰囲気下にて3回脱気し、 H_2 バルーン下にて室温で1時間攪拌した後、濾過し、濾液を濃縮乾固して、中間体8 (124 mg、収率100%)を白色固体として得た。これを次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) (m/z): 241 ($M+H$)⁺.

20

【0933】

ステップ8: 中間体8 (124 mg、0.51 mmol) を HCl / 1, 4-ジオキサン (5 mL) 中に0℃で溶解した。混合物を25℃で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮乾固して、化合物9 (75 mg、収率100%)を茶色の固体として得、これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) (m/z): 141 ($M+H$)⁺.

30

【0934】

ステップ9: DMF (3 mL) 中の中間体10 (0.055 g、0.125 mmol) 及び化合物9 (0.040 g、0.19 mmol) の混合物を DIPEA (0.080 g、0.1 mL、0.63 mmol)、続いて、HOBt (0.025 g、0.18 mmol) 及び EDCI (0.043 g、0.23 mmol) に0℃で加えた。混合物を室温で12時間攪拌した後、(CHCl_3 : MeOH = 3:1) で2回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 3:1) によって精製し、分取HPLCによって更に精製して、化合物51 (3.9 mg、収率5.6%)を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.79 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.42–7.32 (m, 2H), 7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.00–6.92 (m, 2H), 6.82 (dd, J = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 4.65–4.49 (m, 3H), 4.24–4.08 (m, 2H), 4.06–3.89 (m, 4H), 3.84–3.72 (m, 2H), 3.21–3.08 (m, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.42 (td, J = 12.3, 11.4, 6.6 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 2.23 (dd, J = 13.2, 5.7 Hz, 1H). LC/MS (ESI) m/z : 563 ($M+H$)⁺.

40

50

スキーム 24: (S)-N-(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル
-1-(4-オキソ-4-(4-フェノキシフェニル)ブタノイル)ピロリジン-2-
カルボキサミド (化合物 52)

1 $\xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{NaBH}_4}$ 2 $\xrightarrow[\text{DMF}]{\text{Zn(CN)}_2, \text{Pd(PPh}_3)_4}$ 3 $\xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{CBr}_4, \text{PPh}_3}$ 4

ステップ 1
 ステップ 2
 ステップ 3

4 $\xrightarrow[\text{THF}]{\text{NaH, Boc}_2\text{NH}}$ 5 $\xrightarrow[\text{DIPEA, EtOH}]{\text{NH}_2\text{OH HCl}}$ 6 $\xrightarrow[\text{MeOH}]{\text{H}_2, \text{ラニーニッケル}}$

ステップ 4
 ステップ 5
 ステップ 6

6 $\xrightarrow[\text{ジオキサン}]{\text{HCl}}$ 7 $\xrightarrow[\text{HCl}]{\text{H}_2\text{N}}$ 8

ステップ 7

8 $\xrightarrow[\text{DCM}]{\text{AlCl}_3, \text{4-phenoxybenzoic acid}}$ 10 $\xrightarrow[\text{DIPEA, DMF}]{\text{EDCI, HOBT, N-(2-oxo-2-phenylethyl)-L-proline}}$

ステップ 8
 ステップ 9

11 $\xrightarrow{\text{LiOH 水溶液}}$ 12 (ステップ 10)

12 $\xrightarrow[\text{DIPEA, DMF}]{\text{EDCI, HOBT, H}_2\text{N-C(=NH)-C}_5\text{H}_3\text{S-CH}_2\text{-NH}_2\cdot\text{HCl}}$ 化合物 52 (ステップ 11)

ステップ1: MeOH (150 mL) 中の出発物質1 (10 g、52.6 mmol) の混合物に NaBH₄ (2.99 g、78.9 mmol) を0℃で数回に分けて加えた。反応物を0℃で1時間攪拌した。反応の完了後、反応混合物を氷冷でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固し、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 80:1) によって精製して、中間体2 (9.5 g、収率94.1%) を無色の油状物として得た。

【0936】

ステップ2：DMF（60 mL）中の中間体2（4 g、20.8 mmol）の混合物をシアン化亜鉛（3.2 g、27.04 mmol）に0℃で加えた。混合物を3回脱気し、N₂雰囲気下にて80℃で6時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝4：1で溶出）によって精製して、中間体3（2.8 g、収率96.9%）を無色の油状物として得た。

【0937】

ステップ3：DCM（50 mL）中の中間体3（2.8 g、20.1 mmol）の混合物に四臭化炭素（7.33 g、22.11 mmol）及びトリフェニルホスフィン（5.79 g、22.11 mmol）を0℃で加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝10：1で溶出）によって精製して、掲題の中間体4（2.6 g、収率64.4%）を白色固体として得た。

【0938】

ステップ4：無水THF（25 mL）中のイミノジカルボン酸ジ-tert-ブチル（3.65 g、16.8 mmol）の溶液にNaH（60%、776 mg、19.4 mmol）をN₂雰囲気下にて0℃で加え、混合物を0℃で20分間攪拌した。THF（10 mL）中の中間体4（2.6 g、12.9 mmol）を上記混合物に加え、得られた混合物をN₂雰囲気下にて25℃で更に16時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝10：1で溶出）によって精製して、中間体5（5.6 g、収率98.3%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI） m/z： 339（M+H）⁺。

【0939】

ステップ5：EtOH（80 mL）中の中間体5（5.6 g、16.5 mmol）の混合物をN,N-ジイソプロピルエチルアミン（6.4 g、49.7 mmol）及び塩酸ヒドロキシルアミン（2.87 g、41.25 mmol）に0℃で加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した。反応の完了後、混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝6：1で溶出）によって精製して、中間体6（5.7 g、収率93.1%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI） m/z： 372（M+H）⁺。

【0940】

ステップ6：MeOH（45 mL）中の中間体6（3 g、8.1 mmol）の溶液にラニーニッケル（600 mg）及びAcOH（1 mL）を加え、混合物をH₂バルーン下にて30℃で16時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固して、中間体7（2.8 g、収率97.6%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI） m/z： 356（M+H）⁺。

【0941】

ステップ7：HCl/ジオキサン（45 mL）中の中間体7（2.8 g、7.9 mmol）の溶液を25℃で3時間攪拌した。混合物を濃縮乾固して、化合物8（1.8 g、収率100%）を白色固体として得、これを更に精製することなく直接使用した。LC/MS（ESI） m/z： 156（M+H）⁺。

【0942】

ステップ8：DCM（200 mL）中の化合物9（10 g、58.8 mmol）の溶液を塩化アルミニウム（15.64 g、117.6 mmol）及びジヒドロフラン-2,5-ジオン（11.78 g、117.6 mmol）に0℃で滴加し、反応物を25℃で16時間攪拌した。混合物を18% HCl（100 mL）冷水溶液中に注ぎ、混合物を更に3

10

20

30

40

50

0 分間攪拌した。混合物を濾過して、化合物 10 (20 g、収率 76.3%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 271 (M+H)⁺.

【0943】

ステップ 9: DMF 中の中間体 10 (400 mg、1.48 mmol) 及び L-プロリン酸メチル塩酸塩 (366 mg、2.22 mmol) の混合物を EDCI (506 mg、2.66 mmol) 及び HOBt (300 mg、2.55 mmol)、続いて、DIPEA (764 mg、5.92 mmol) に 0℃で加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5:1 で溶出) によって精製して、中間体 11 (450 mg、収率 79.8%) を薄黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 382 (M+H)⁺.

10

【0944】

ステップ 10: THF (1 mL) 及び MeOH (1 mL) 及び水 (1 mL) 中の中間体 11 (100 mg、0.26 mmol) の溶液に LiOH (33 mg、0.79 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。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℃の 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 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体 12 (90 mg、収率 94.3%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 368 (M+H)⁺.

20

【0945】

ステップ 11: DMF 中の中間体 12 (90 mg、0.25 mmol) 及び 5-(アミノメチル)チオフェン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩 (71 mg、0.37 mmol) の混合物を EDCI (84 mg、0.44 mmol) 及び HOBt (50 mg、0.37 mmol)、続いて、DIPEA (127 mg、0.98 mmol) に 0℃で加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を DCM で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取 HPLC によって精製して、化合物 52 (30 mg、収率 24.4%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.7, 5.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.34 (m, 3H), 7.23 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 2H), 4.63 - 4.52 (m, 2H), 4.45 (dd, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.82 (m, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 2.87 - 2.62 (m, 2H), 2.45 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 1.83 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/z : 505 (M+H)⁺.

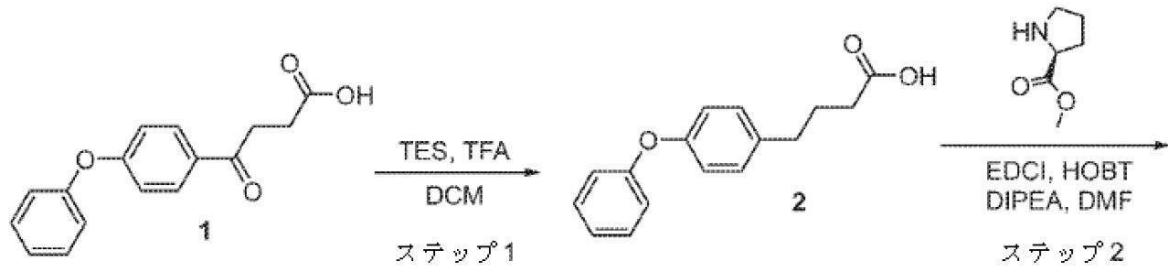
30

【0946】

スキーム 25: (S)-N-((4-カルバミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-1-(4-(4-フェノキシフェニル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 53)

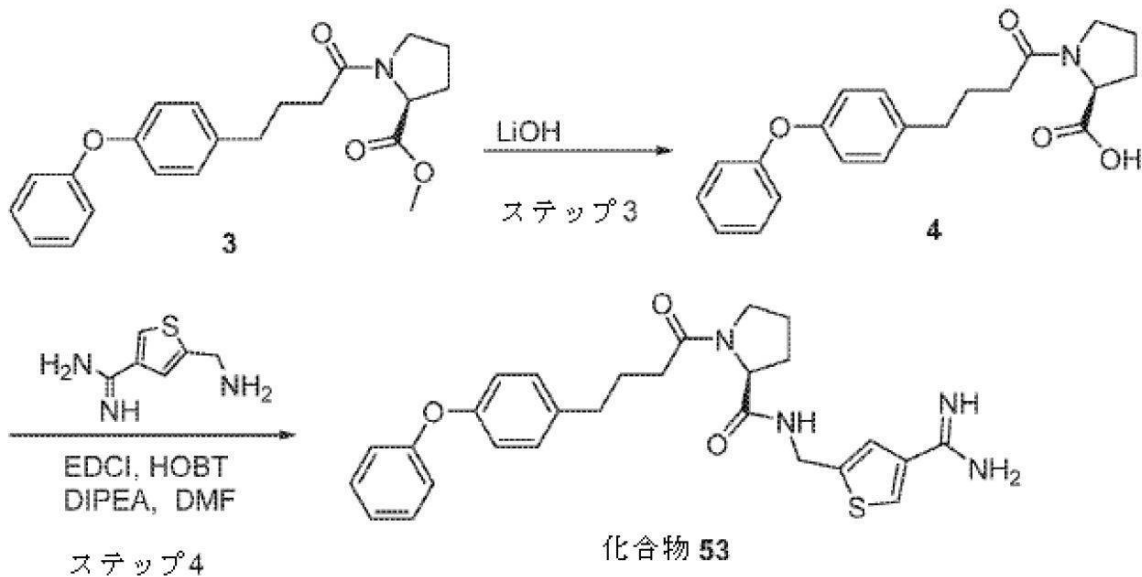
40

【化 3 3 7】



10

【化 3 3 8】



20

ステップ1：DCM（200mL）中の出発物質1（1g、3.7mmol）の混合物にトリフルオロ酢酸（4.2g、37mmol）及びトリエトキシシラン（6.1g、37mmol）を0℃で滴加した。添加後、反応物を25℃で16時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃水溶液中に注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝4：1で溶出）によって精製して、中間体2（850mg、収率89.8%）を茶色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：257（M+H）⁺。

30

【0947】

ステップ2：DMF中の中間体2（850mg、3.3mmol）及びL-プロリン酸メチル塩酸塩（821mg、5.0mmol）の混合物をEDCI（1.1g、5.9mmol）及びHOBT（675mg、5.0mmol）、続いて、DIPEA（1.7g、13.2mmol）に0℃で加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝3：1で溶出）によって精製して、中間体3（950mg、収率78.4%）を薄黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI）m/z：368（M+H）⁺。

40

【0948】

ステップ3：THF（1mL）及びMeOH（1mL）及び水（1mL）中の中間体3（80mg、0.22mmol）の溶液にLiOH（27mg、0.65mmol）を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、水で希釈し、EtOAcで

50

2回洗浄した。水層を0℃の1N HCl水溶液の添加によって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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体4(70mg、収率90.1%)を黄色の固体として得た。LCMS: LC/MS (ESI) m/z: 354 (M+H)⁺.

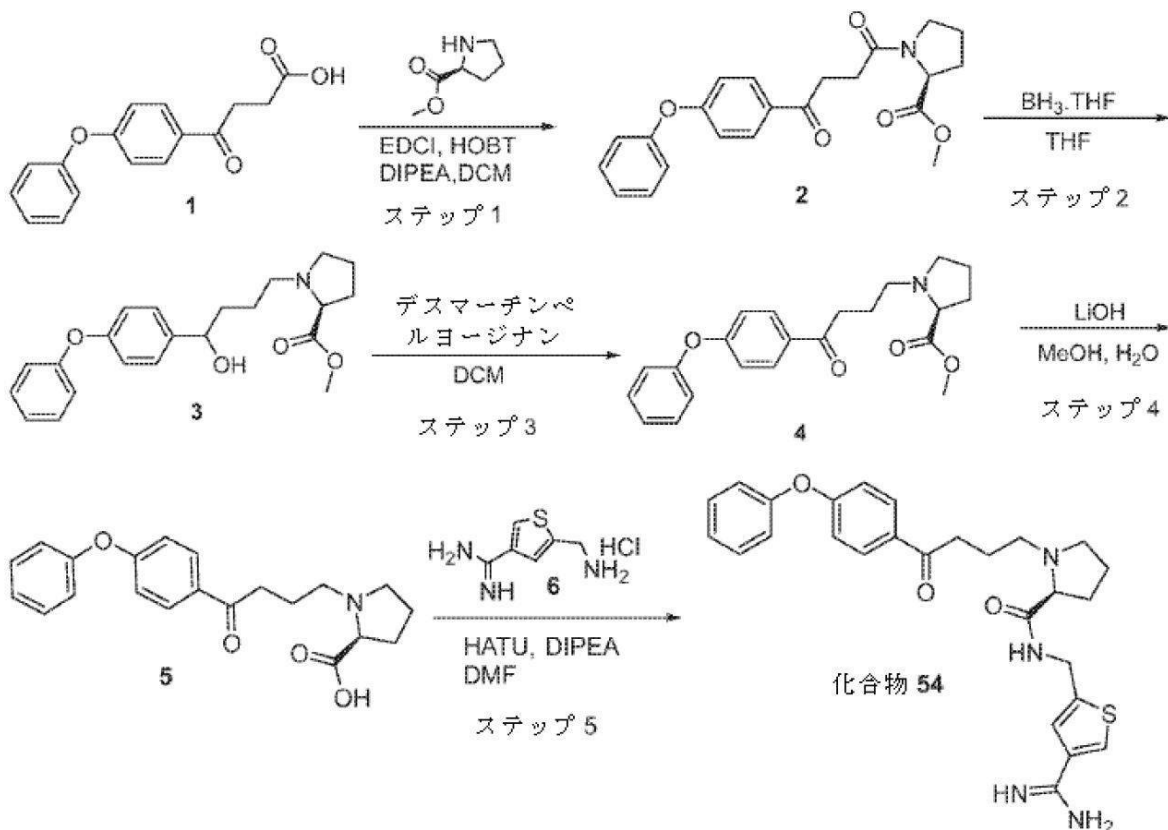
【0949】

ステップ4: DMF中の中間体4(70mg、0.20mmol)及び5-(アミノメチル)チオフェン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩(57mg、0.30mmol)の混合物をEDCI(68mg、0.36mmol)及びHOBT(41mg、0.30mmol)、続いて、DIPEA(102mg、0.79mmol)に0℃で加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をEtAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物53(33mg、収率34.0%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8.53(s, 1H), 8.24(dd, J = 13.0, 1.6 Hz, 1H), 7.45(t, J = 5.6 Hz, 1H), 7.32(dd, J = 8.4, 7.6 Hz, 2H), 7.19(d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.14 – 7.03(m, 1H), 6.99 – 6.85(m, 4H), 4.56(q, J = 15.9 Hz, 2H), 4.44 – 4.31(m, 1H), 3.65 – 3.59(m, 1H), 3.56 – 3.50(m, 1H), 2.72 – 2.49(m, 2H), 2.44 – 2.25(m, 2H), 2.26 – 2.15(m, 1H), 2.09 – 1.85(m, 5H); LC/MS (ESI) m/z: 491 (M+H)⁺.

【0950】

スキーム26: (S)-N-((4-カルバミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-1-(4-オキソ-4-(4-フェノキシフェニル)ブチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物54)

【化339】



ステップ1：DCM（10 mL）中の出発物質1（1.0 g、3.7 mmol）の溶液をEDCI（1.41 g、7.4 mmol）、及びHOBt（0.75 g、5.55 mmol）、続いて、DIPEA（2.39 g、3.23 mL、18.49 mmol）に0℃で加えた。次いで、（2S）-ピロリジン-2-カルボン酸メチル（0.71 g、5.55 mmol）を混合物に加え、得られた混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を氷冷水中に注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 7：3）によって精製して、中間体2（0.8 g、収率56.68%）を黄色の半固形物として得た。LC/MS（ESI）（m/z）： 382（M+H）⁺。

10

【0951】

ステップ2：THF（2.0 mL）中の中間体2（0.2 g、0.52 mmol）の溶液をBH₃-THF溶液（1.6 mL、1.6 mmol、THF中1M）に0℃で滴加し、混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物を氷冷水中に注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（DCM：MeOH = 96：4）によって精製して、中間体3（0.14 g、収率72.3%）を薄黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI）（m/z）： 370（M+H）⁺。

【0952】

ステップ3：DCM（5 mL）中の中間体3（0.14 g、0.37 mmol）の溶液をデスマーチンペルヨージナン（0.24 g、0.56 mmol）に0℃で数回に分けて加え、混合物を0℃で2時間攪拌した。混合物を氷冷したNaHCO₃水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 7：3）によって精製して、中間体4（88 mg、収率60.7%）を黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI）（m/z）： 368（M+H）⁺。

20

【0953】

ステップ4：メタノール（1 mL）、THF（1 mL）、及び水（1 mL）中の中間体4（88 mg、0.239 mmol）の溶液に水酸化リチウム-水和物（30 mg、0.718 mmol）を加え、混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物を水で希釈し、MTBEで2回で洗浄した。水層を0.5 M HCl水溶液でpH約2に酸性化し、DCMで2回抽出した。合わせた有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体5（85 mg、収率100%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI）（m/z）： 354（M+H）⁺。

30

【0954】

ステップ5：DMF（5 mL）中の中間体5（55 mg、0.15 mmol）及び5-（アミノメチル）チオフェン-3-カルボキシミドアミド（36 mg、0.23 mmol）の混合物をDIPEA（0.10 g、0.13 mL、0.77 mmol）及びHATU（0.107 g、0.28 mmol）に0℃で加え、混合物を25℃で1時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物54（15 mg、収率19.6%）を薄黄色の固体として得た。¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 8.39（s, 2H）， 8.21（d, J = 1.6 Hz, 1H）， 8.00 - 7.92（m, 2H）， 7.47 - 7.39（m, 3H）， 7.27 - 7.18（m, 1H）， 7.11 - 7.04（m, 2H）， 7.04 - 6.96（m, 2H）， 4.67 - 4.52（m, 2H）， 3.35（dd, J = 9.6, 4.8 Hz, 2H）， 3.04（td, J = 7.0, 4.3 Hz, 2H）， 2.88 - 2.66（m, 2H）， 2.57（td, J = 9.2, 6.7 Hz, 1H）， 2.33 - 2.19（m, 1H）， 1.97 - 1.77（m, 5H）。LC/MS（ESI）（m/z）： 491（M+H）⁺。

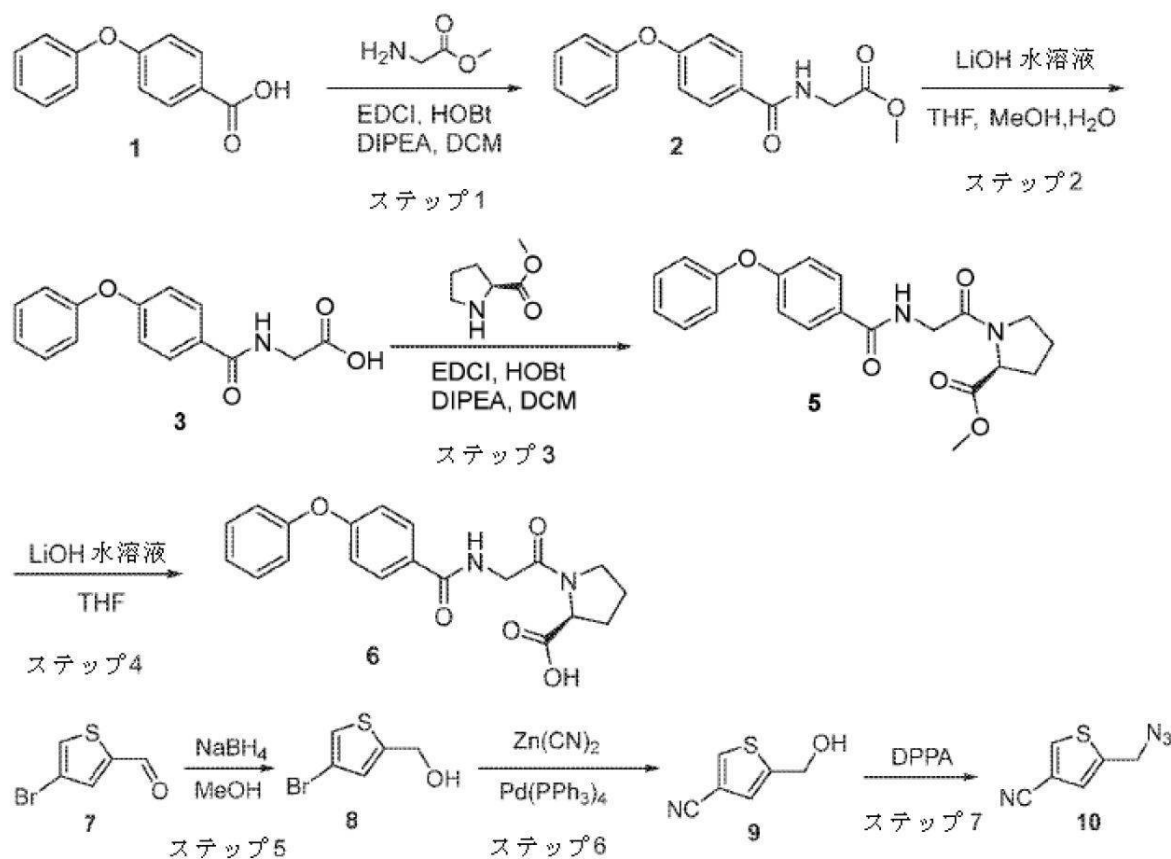
40

50

【0955】

スキーム27：(S)-N-(4-(4-(アミノメチル)チオフェン-2-イル)メチル)-1-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物55)

【化340】



10

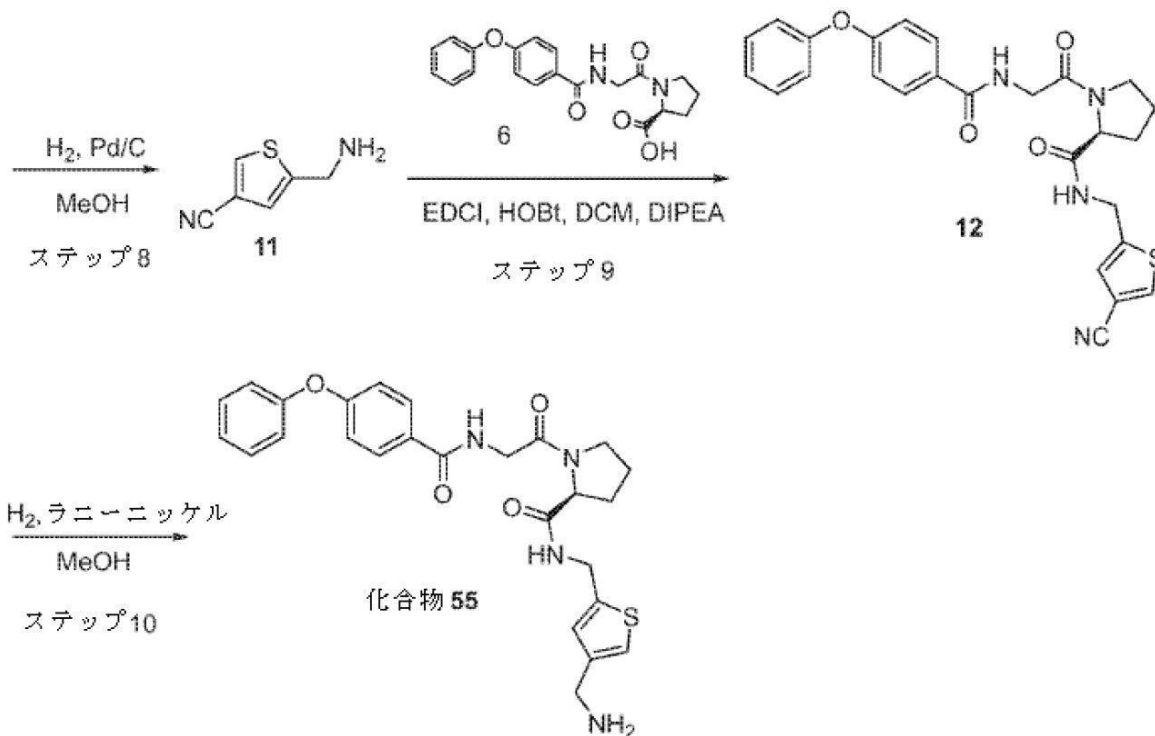
20

30

40

50

【化 3 4 1】



ステップ1：DCM（100mL）中の出発物質1（5g、23.34mmol）及び2-アミノ酢酸メチル（3.119g、35.01mmol）の混合物をEDCI（8.95g、46.7mmol）、HOBT（4.73g、35.0mmol）、続いて、DIPEA（15.08g、20.38mL、116.70mmol）に0℃で加え、混合物を25℃で12時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝1：1）によって精製して、中間体2（5.3g、収率79.6%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：286（M+H）⁺。

【0956】

ステップ2：MeOH（30mL）、THF（30mL）及び水（6mL）中の中間体2（5.3g、18.577mmol）の溶液に水酸化リチウム水和物（3.9g、92.9mmol）の溶液を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を1/5の体積まで濃縮し、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Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して、中間体3（5.1g、収率99.2%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：272（M+H）⁺。

【0957】

ステップ3：DCM（20mL）中の中間体3（1g、3.68mmol）及び（2S）-ピロリジン-2-カルボン酸メチル（0.714g、5.53mmol）の混合物にEDCI（1.41g、7.37mmol）、HOBT（0.75g、5.53mmol）、続いて、DIPEA（2.38g、3.21mL、18.43mmol）を0℃で加え、混合物を室温で12時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝1：1）によって精製して、中間体5（0.8g、収率57.1%）を薄黄色の固体として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：383（M+H）⁺。

【0958】

ステップ4: MeOH (10 mL) 中の中間体5 (0.8 g、2.09 mmol) の溶液に水 (2 mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.44 g、10.5 mmol) の溶液を0℃で加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を1/5の体積まで濃縮し、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/MeOH (20/1) で2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して、化合物6 (0.78 g、収率98.9%) を薄黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 369 (M+H)⁺. [0959]

ステップ5: MeOH (10 mL) 中の中間体7 (0.78 g、2.15 mmol) の溶液にNaBH₄ (0.31 g、4.30 mmol) を0℃で数回に分けて加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を0℃の飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体8 (0.8 g、収率99.99%) を薄黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 192/194 (M+H)⁺. [0960]

ステップ6: DMF (5 mL) 中の中間体8 (0.8 g、4.14 mmol) の混合物にシアン化亜鉛 (0.487 g、4.144 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0.479 g、0.414 mmol) を加え、混合物をN₂雰囲気下にて80℃で5時間攪拌した。混合物を氷水中に注ぎ、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Na₂SO₄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 = 53:47) で精製して、中間体9 (0.58 g、収率98.9%) を無色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 140 (M+H)⁺. [0961]

ステップ7: DCM (2 mL) 中の中間体9 (0.2 g、1.43 mmol) の溶液にDBU (0.26 g、1.73 mmol)、続いて、DPPA (0.47 g、1.72 mmol) を0℃で滴加し、反応混合物を25℃で5時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 9:1) によって精製して、中間体10 (0.28 g、収率99.9%) を無色の油状物として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 165 (M+H)⁺. [0962]

ステップ8: MeOH (3 mL) 中の中間体10 (0.296 g、1.80 mmol) の溶液にPd/C (50 mg、10重量%) を0℃で加え、混合物をN₂雰囲気下にて3回脱気し、H₂バルーン下にて室温で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固して、中間体11 (0.18 g、収率71.8%) を白色の半固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 139 (M+H)⁺. [0963]

ステップ9: DCM (10 mL) 中の化合物6 (0.238 g、0.64 mmol) 及び中間体11 (0.134 g、0.96 mmol) の混合物にEDCI (0.248 g、1.29 mmol) 及びHOBt (0.131 g、0.97 mmol)、続いて、DIP EA (0.42 g、3.23 mmol) を0℃で加え、混合物を室温で12時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 5:1) によって精製して、化合物12 (0.18 g、収率57%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 489 (M+H)⁺. [0964]

ステップ10: MeOH (5 mL) 中の中間体12 (0.18 g、0.37 mmol) の溶液にラニーニッケル (0.1 g) を加え、混合物をN₂雰囲気下にて3回脱気し、H₂バルーン下にて室温で1時間攪拌した後、濾過し、濾液を濃縮乾固した。残渣を分取HP

10

20

30

40

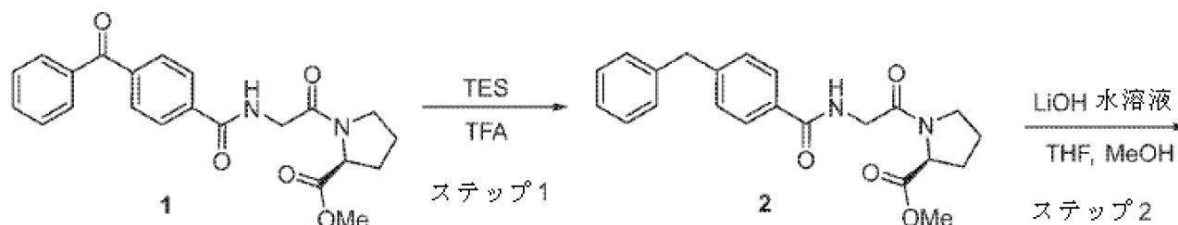
50

LCによって精製して、化合物55 (11mg、収率6.06%)を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.51 (s, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 4H), 7.26 – 6.97 (m, 2H), 7.07 – 6.97 (m, 6H), 4.70 – 4.35 (m, 3H), 4.32 – 3.88 (m, 4H), 3.84 – 3.53 (m, 2H), 2.22 (ddd, J = 8.6, 5.5, 3.2 Hz, 1H), 2.11 – 1.67 (m, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 493 (M+H)⁺.

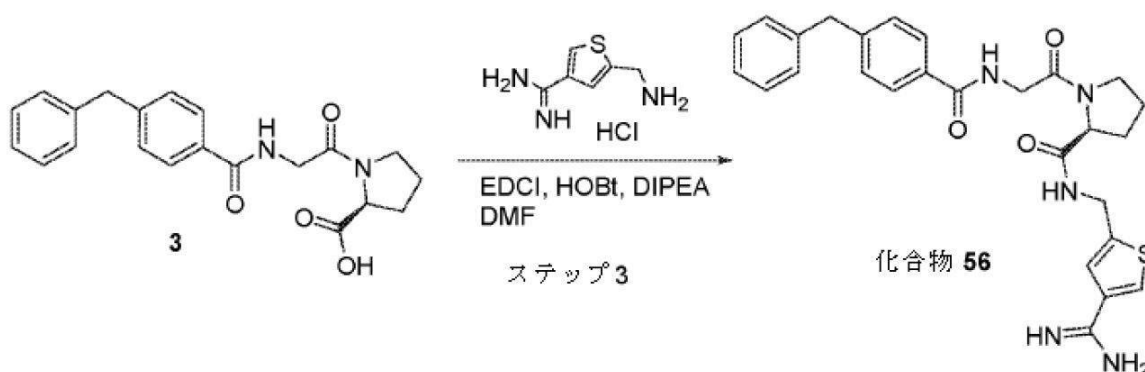
【0965】

スキーム28: (S)-1-((4-ベンジルベンゾイル)グリシル)-N-((4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物56)

【化342】



【化343】



ステップ1: TFA (5mL) 中の出発物質1 (0.2g、0.51mmol) の混合物にトリエトキシシラン (0.183g、1.12mmol) を0℃で加え、混合物を室温で2時間攪拌した後、氷水中に注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 3:2) によって精製して、中間体2 (0.21g、収率99%)を白色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 381 (M+H)⁺.

【0966】

ステップ2: MeOH (5mL) 中の中間体2 (0.267g、0.70mmol) の溶液に水 (1mL) 中の水酸化リチウム水和物 (0.147g、3.509mmol) の溶液を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を1/5の体積まで濃縮し、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Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮乾固して、中間体3 (0.15g、収率58.3%)を茶色の固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 367 (M+H)⁺.

【0967】

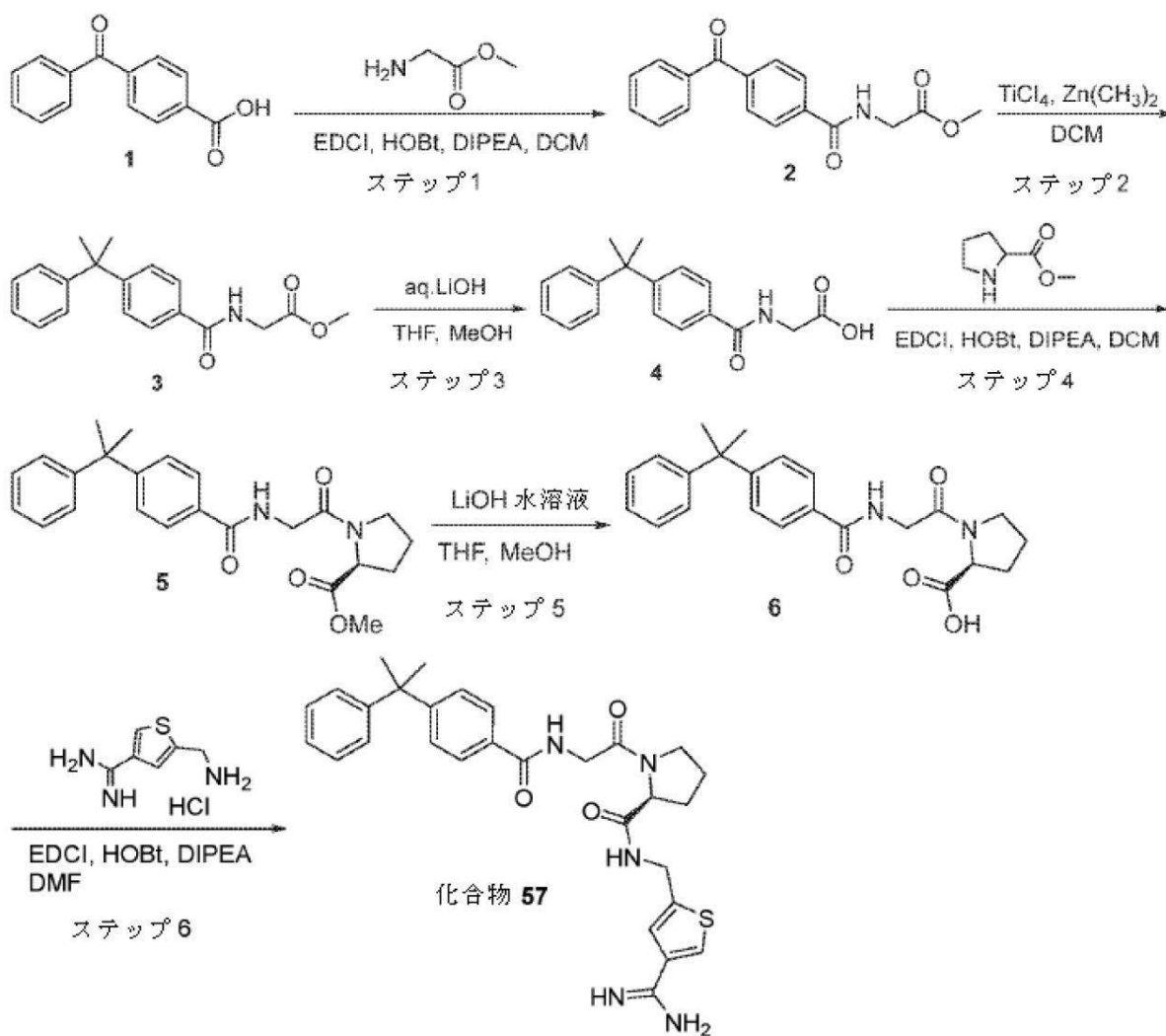
ステップ3: DMF (5mL) 中の中間体3 (0.15g、0.41mmol) 及び5

ー（アミノメチル）チオフェン-3-カルボキシミドアミド（0.135 g、0.61 mmol）の混合物にEDCI（0.157 g、0.82 mmol）及びHOBt（0.083 g、0.61 mmol）、続いて、DIPEA（0.264 g、2.05 mmol）を0℃で加え、混合物を室温で12時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物56（11 mg、収率5.34%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：504（M+H）⁺。

【0968】

スキーム29：（S）-N-（（4-カルバミドイルチオフェン-2-イル）メチル）-1-（（4-（2-フェニルプロパン-2-イル）ベンゾイル）グリシル）ピロリジン-2-カルボキサミド（化合物57）

【化344】



ステップ1：ジクロロメタン（20 mL）中の出発物質1（1.3 g、5.75 mmol）及び2-アミノ酢酸メチル（0.768 g、8.62 mmol）の混合物をEDCI（2.20 g、11.49 mmol）及びHOBt（1.165 g、8.62 mmol）、続いて、DIPEA（3.71 g、5.01 mL、28.73 mmol）に0℃で加え、混合物を室温で12時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc=53：47）によって精製して、中間体2（1.43 g、収率83.5%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：298（M+H）⁺。

10

20

30

40

50

【0969】

ステップ2：四塩化チタンの溶液（2 mL、2.018 mmol、DCM中1 M）を−30℃まで冷却し、2 Mジメチル亜鉛溶液（1 mL、2.01 mmol）で滴下処理した。混合物をN₂雰囲気下にて−30℃で30分間攪拌した後、DCM（2 mL）中の中間体2（0.2 g、0.67 mmol）の溶液を滴加した。混合物をN₂雰囲気下にて−30℃で30分間及び室温で1.5時間攪拌した。混合物をドライアイスマタノール溶液に注ぎ、混合物を室温で1時間攪拌した。水を加え、混合物をDCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc=4：1）によって精製して、中間体3（0.13 g、収率62%）を黄色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z： 312（M+H）⁺。

10

【0970】

ステップ3：メタノール（2 mL）及びTHF（2 mL）中の中間体3（90 mg、0.29 mmol）の溶液に水（0.5 mL）中の水酸化リチウム一水和物（61 mg、1.44 mmol）の溶液を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を1/5の体積まで濃縮し、水で希釈し、MTBEで2回洗浄した。水層を1 N 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Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して、中間体4（75 mg、収率87.3%）を明るい白色固体として得た。LC/MS（ESI） m/z： 298（M+H）⁺。

20

【0971】

ステップ4：DCM（5 mL）中の中間体4（0.118 g、0.39 mmol）及びピロリジン-2-カルボン酸メチル（0.077 g、0.595 mmol）の混合物をEDCI（0.15 g、0.79 mmol）、HOBt（80 mg、0.59 mmol）、続いて、DIPEA（0.256 g、0.34 mL、1.98 mmol）に0℃で加え、混合物を室温で12時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc=4：1）によって精製して、中間体5（100 mg、収率61.7%）を薄黄色の半固形物として得た。LC/MS（ESI） m/z： 409（M+H）⁺。

30

【0972】

ステップ5：MeOH（5 mL）中の中間体5（0.1 g、0.245 mmol）の溶液に水（1 mL）中の水酸化リチウム一水和物（51 mg、1.22 mmol）の溶液を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を1/5の体積まで濃縮し、水で希釈し、MTBEで2回洗浄した。水層を1 N 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Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して、中間体6（84 mg、収率86.9%）を薄黄色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z： 395（M+H）⁺。

【0973】

ステップ6：DMF（5 mL）中の中間体6（0.096 g、0.243 mmol）及び5-（アミノメチル）チオフェン-3-カルボキシミドアミド（0.112 g、0.487 mmol）の混合物にEDCI（93 mg、0.487 mmol）及びHOBt（49 mg、0.365 mmol）、続いて、DIPEA（0.157 g、1.21 mmol）を0℃で加え、混合物を室温で12時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc=4：1）によって精製して、化合物57（2 mg、収率1.62%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400 MHz, CD₃OD） δ 8.54（s, 1H）， 8.26 – 8.16（m, 1H）， 7.93 – 7.79（m, 0H）， 7.78 – 7.71（m, 2H）， 7.45 – 7.32（m, 2H）， 7.37 – 7.27（m, 2H）， 7.31 – 7.15（m, 5H）， 7.20 – 7.11（m,

40

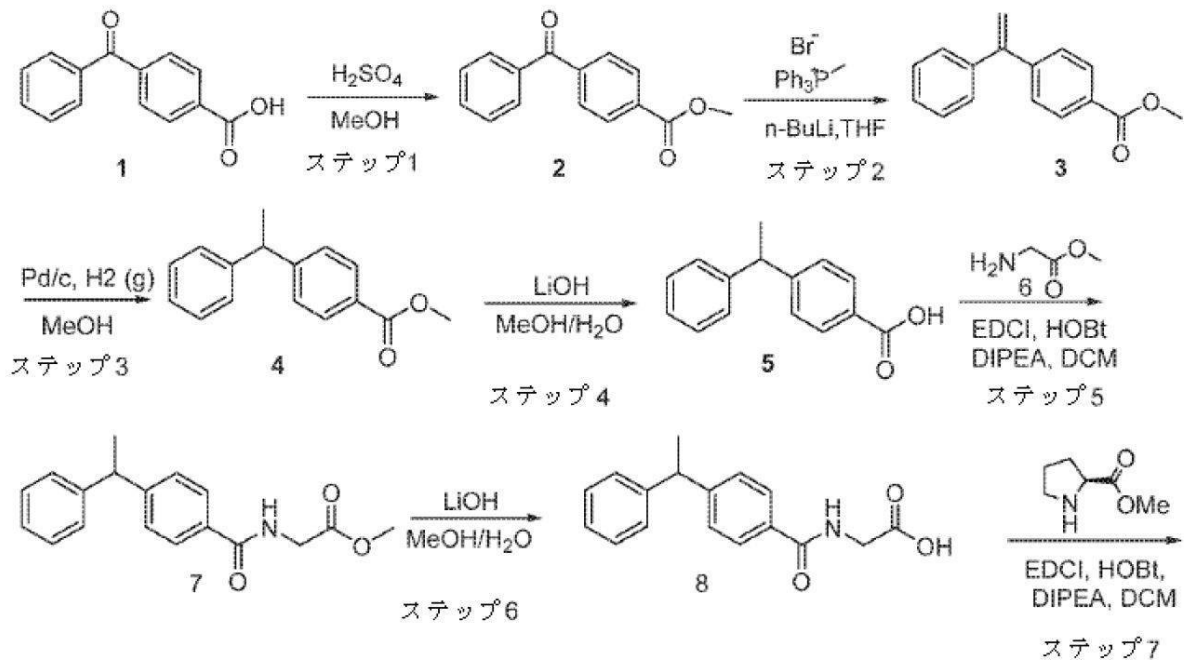
50

1 H), 4.65 – 4.54 (m, 3 H), 4.48 (dd, J = 8.8, 3.3 Hz, 1 H), 4.28 – 4.03 (m, 2 H), 3.81 – 3.72 (m, 1 H), 3.74 – 3.55 (m, 1 H), 2.29 – 2.17 (m, 1 H), 2.04 (ddt, J = 12.6, 9.1, 4.2 Hz, 2 H), 1.69 (s, 6 H). LC/MS (ESI) m/z: 532 (M+H)⁺.

【0974】

スキーム30: (2S)-N-(4-(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-((4-(1-フェニルエチル)ベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物58)

【化345】



10

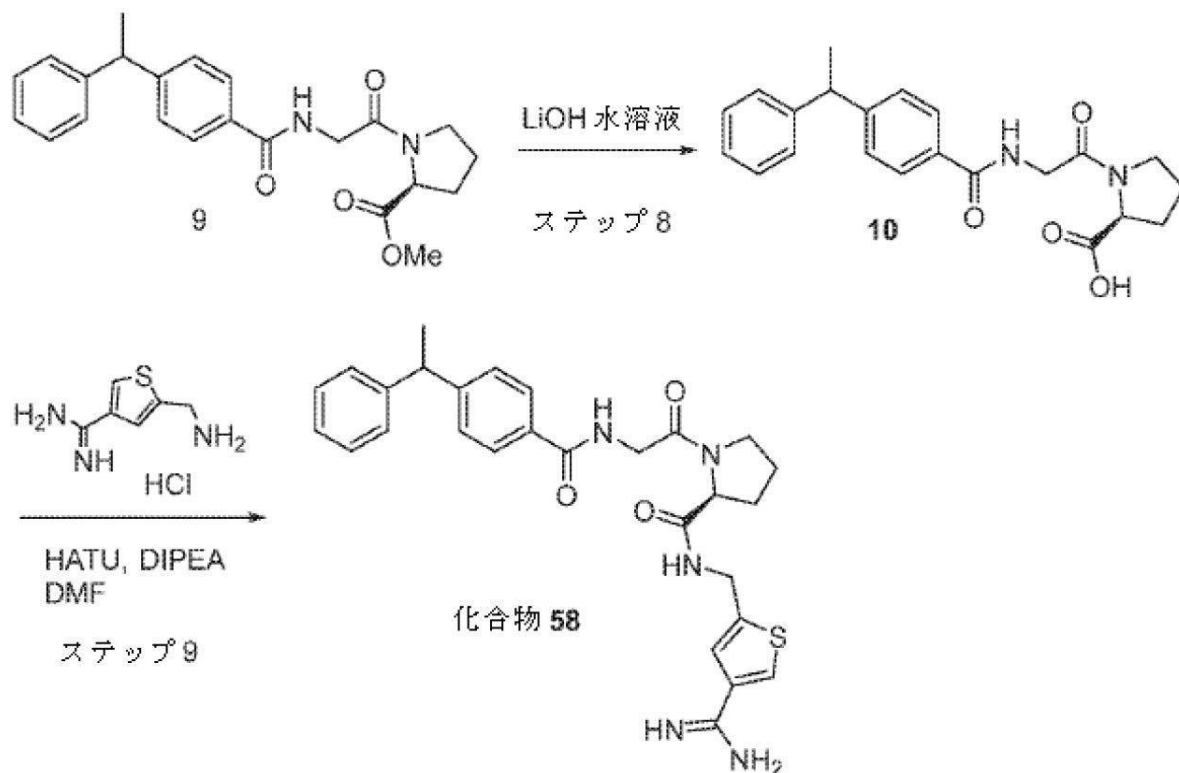
20

30

40

50

【化 3 4 6】



ステップ 1：MeOH（5 mL）中の出発物質 1（0.5 g、2.21 mmol）の溶液に濃縮 H₂SO₄（0.5 mL、11.05 mmol）を加え、混合物を 80℃で 1 時間攪拌した。混合物を氷水中に注ぎ、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 4：1）によって精製して、中間体 2（0.45 g、収率 84.7%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI） m/z： 241（M+H）⁺。

【0975】

ステップ 2：テトラヒドロフラン（10 mL）中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド（0.535 g、1.49 mmol）の溶液に n-ブチルリチウム（1.2 mL、1.931 mmol）を N₂ 雰囲気下にて -78℃で加え、混合物を -78℃で N₂ 雰囲気下にて 30 分間攪拌した。THF（5 mL）中の中間体 2（0.2 g、0.83 mmol）の溶液を上記溶液に滴加した。混合物を N₂ 雰囲気下にて -78℃で 1.5 時間攪拌した後、氷水でクエンチし、EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 8：1）によって精製して、中間体 3（90 mg、収率 45.4%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI） m/z： 239（M+H）⁺。

【0976】

ステップ 3：MeOH（5 mL）中の中間体 3（90 mg、0.378 mmol）の溶液に Pd/C（20 mg、10 重量%）を加え、混合物を N₂ 雰囲気下にて 3 回脱気し、H₂ バルーン下にて室温で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固して、中間体 4（0.1 g、収率 100%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI） m/z： 241（M+H）⁺。

【0977】

ステップ 4：MeOH（5 mL）中の中間体 4（0.1 g、0.41 mmol）の溶液に水（1 mL）中の水酸化リチウム水和物（87 mg、2.08 mmol）の溶液を 0

℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を1/5の体積まで濃縮し、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Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して、中間体5 (85 mg、収率90.3%)を薄黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 227 (M+H)⁺.

【0978】

ステップ5: DCM (5 mL) 中の中間体5 (0.102 g、0.451 mmol) 及び2-アミノ酢酸メチル (0.06 g、0.676 mmol) の混合物にEDCI (0.173 g、0.902 mmol) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.091 g、0.67 mmol)、続いて、DIPEA (0.29 g、2.25 mmol) を0℃で加え、混合物を室温で12時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 4:1) によって精製して、中間体7 (86 mg、収率64.2%) を無色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 298 (M+H)⁺.

【0979】

ステップ6: MeOH (5 mL) 中の中間体7 (0.1 g、0.34 mmol) の溶液に水 (1 mL) 中のv (0.071 g、1.68 mmol) の溶液を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を1/5の体積まで濃縮し、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Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して、中間体8 (90 mg、収率94.5%) を薄黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 284 (M+H)⁺.

【0980】

ステップ7: DCM (3 mL) 中の中間体8 (98 mg、0.34 mmol) 及び(2S)-ピロリジン-2-カルボン酸メチル (67 mg、0.519 mmol) の混合物にEDCI (0.133 g、0.692 mmol) 及びHOBt (70 mg、0.519 mmol)、続いて、DIPEA (224 mg、1.73 mmol) を0℃で加え、混合物を室温で12時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 4:1) によって精製して、中間体9 (0.1 g、収率73.3%) を薄黄色の半固形物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 395 (M+H)⁺.

【0981】

ステップ8: MeOH (5 mL) 中の中間体9 (0.1 g、0.254 mmol) の溶液に水 (1 mL) 中の水酸化リチウム-水和物 (53 mg、1.27 mmol) の溶液を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を1/5の体積まで濃縮し、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Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して、中間体10 (98 mg、収率100%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 381 (M+H)⁺.

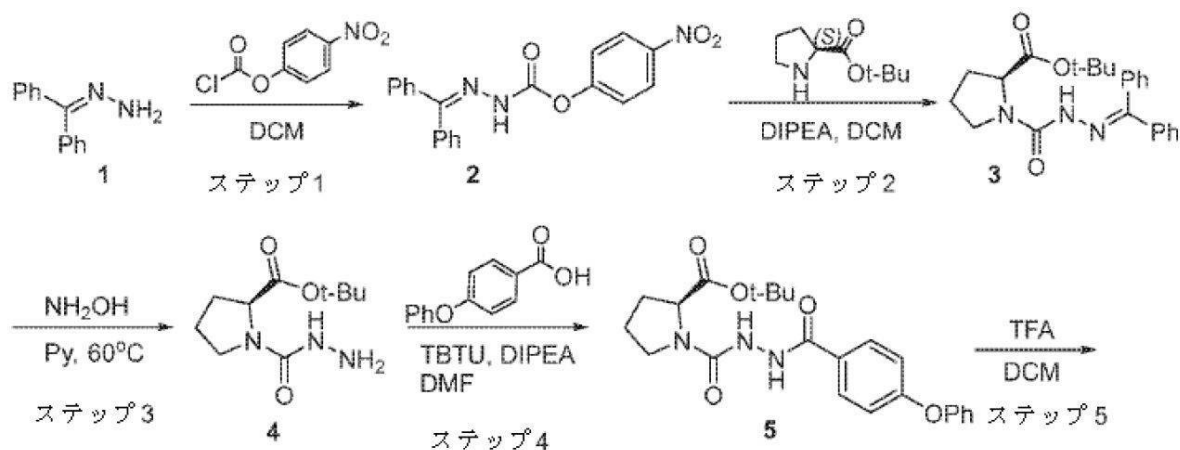
【0982】

ステップ9: DCM (5 mL) 中の中間体10 (98 mg、0.25 mmol) 及び5-(アミノメチル) チオフェン-3-カルボキシミドアミド (0.089 g、0.386 mmol) の混合物にHOBt (0.052 g、0.386 mmol) 及びEDCI (0.099 g、0.515 mmol)、続いて、DIPEA (0.166 g、1.29 mmol) を0℃で加え、混合物を室温で12時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 4:1) によって精製し、分取HPLCによって更に精製して、化合物58 (32 mg、収率24.1%) を白色

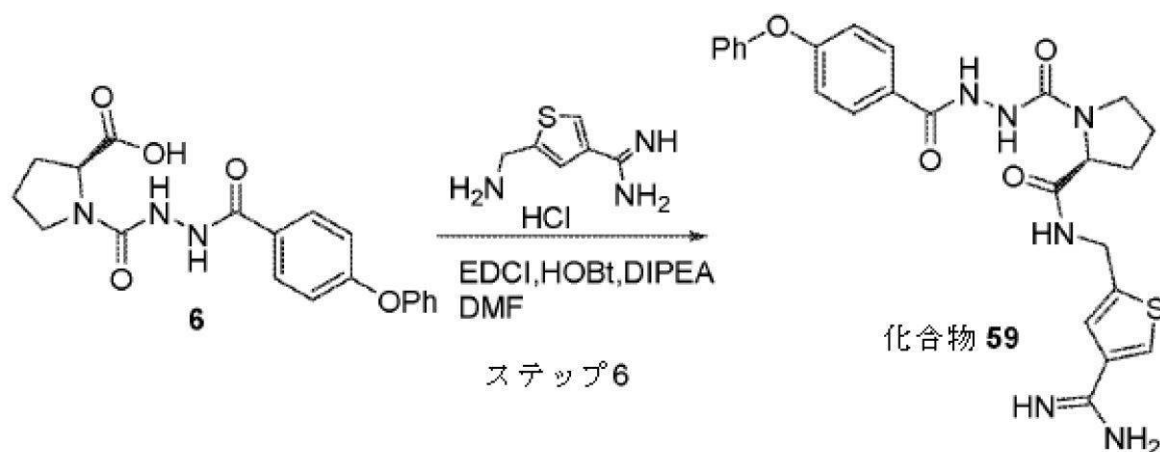
固体として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 18.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.83 – 7.71 (m, 2H), 7.43 – 7.33 (m, 1H), 7.37 – 7.26 (m, 2H), 7.31 – 7.19 (m, 4H), 7.16 (ddt, $J = 7.1, 6.2, 1.6$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.47 (dd, $J = 8.8, 3.3$ Hz, 1H), 4.32 – 4.13 (m, 3H), 3.81 – 3.52 (m, 2H), 2.28 – 2.12 (m, 1H), 2.11 – 1.95 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), LC/MS (ESI) m/z : 518 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
【0983】

スキーム31: (S)-N-(4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-(2-(4-フェノキシベンゾイル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物59)

【化347】



【化348】



ステップ1: DCM (45 mL) 中の出発物質1 (3 g、15.3 mmol) の溶液にカルボノクロリド酸4-ニトロフェニル (3.69 g、18.4 mmol) を0℃で加えた。混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、 NaHCO_3 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮乾固して、中間体2 (3.5 mg、収率63.4%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 362 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.
【0984】

ステップ2: DCM (50 mL) 中の中間体2 (3.5 g、9.7 mmol) の混合物

にD I P E A (2 . 5 g 、 1 9 . 4 m m o l) 及びL-プロリン酸t e r t -ブチル (2 . 5 0 g 、 1 4 . 6 m m o l) を0℃で加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した。混合物をD C Mで希釈し、水及びブラインで洗浄し、N a₂ S O₄で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (D C M : M e O H = 1 0 0 : 1 で溶出) によって精製して、中間体3 (3 . 0 g 、 収率78.7%) を黄色の油状物として得た。L C / M S (E S I) m / z : 394 (M + H)⁺ .

【0985】

ステップ3：ピリジン (3 0 m L) 中の中間体3 (3 0 0 m g 、 0 . 7 6 m m o l) の混合物に塩酸ヒドロキシルアミン (2 3 8 m g 、 3 . 4 2 m m o l) を0℃で加えた。混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、D C Mで希釈し、水及びブラインで洗浄し、N a₂ S O₄で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (P E : E t O A c = 4 0 : 1 で溶出) によって精製して、中間体4 (1 4 0 m g 、 収率80.5%) を黄色の油状物として得た。L C / M S (E S I) m / z : 230 (M + H)⁺ .

【0986】

ステップ4：DMF (2 m L) 中の中間体4 (1 4 0 m g 、 0 . 6 1 m m o l) 及び4-フェノキシ安息香酸 (1 3 0 m g 、 0 . 6 1 m m o l) の混合物にD I P E A (3 1 5 m g 、 2 . 4 4 m m o l) 、続いて、T B T U (2 3 5 m g 、 0 . 7 3 m m o l) を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をE t O A cで希釈し、飽和N H₄ C l水溶液及びブラインで洗浄し、無水N a₂ S O₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (D C M : M e O H = 6 0 : 1) によって精製して、中間体5 (1 5 0 m g 、 収率57.9%) を白色固体として得た。L C / M S (E S I) m / z : 426 (M + H)⁺ .

【0987】

ステップ5：D C M (2 m L) 中の中間体5 (1 5 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) の溶液にT F A (2 m L) を加え、混合物を室温で6時間攪拌した。混合物を濃縮乾固して、中間体6 (1 2 0 m g 、 収率92.9%) を黄色の油状物として得、これを精製することなく直接使用した。L C / M S (E S I) m / z : 370 (M + H)⁺ .

【0988】

ステップ6：DMF中の中間体6 (4 0 m g 、 0 . 1 6 8 m m o l) 、5-(アミノメチル)チオフェン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩 (4 4 m g 、 0 . 1 6 8 m m o l) の混合物にN,N-ジイソプロピルエチルアミン (8 7 m g 、 0 . 6 7 2 m m o l) 及びE D C I (5 8 m g 、 0 . 3 0 m m o l) 及びH O B t (3 3 m g 、 0 . 2 5 m m o l) を0℃で加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。混合物をD C Mで希釈し、飽和N H₄ C l水溶液及びブラインで洗浄し、無水N a₂ S O₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取H P L Cによって精製して、化合物59 (5 . 5 m g 、 収率6.5%) を白色固体として得た。¹H-NMR (4 0 0 M H z , C D₃ O D) δ 8.49 (s , 1 H) , 8.21 (d , J = 1.6 H z , 1 H) , 7.92 - 7.81 (m , 2 H) , 7.42 (d d , J = 10.6 , 5.3 H z , 3 H) , 7.21 (t , J = 7.4 H z , 1 H) , 7.04 (d d , J = 19.3 , 8.2 H z , 4 H) , 4.58 (d d , J = 15.9 H z , 16.2 H z , 2 H) , 4.43 (d d , J = 4.5 , 4.2 H z , 1 H) , 3.70 - 3.64 (m , 1 H) , 3.55 - 3.39 (m , 1 H) , 2.25 - 2.19 (m , 1 H) , 2.08 - 1.92 (m , 3 H) ; L C / M S (E S I) m / z : 507 (M + H)⁺ .

【0989】

スキーム32：(2S)-N-((4-(1-アミノエチル)チオフェン-2-イル)メチル)-1-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物60)

10

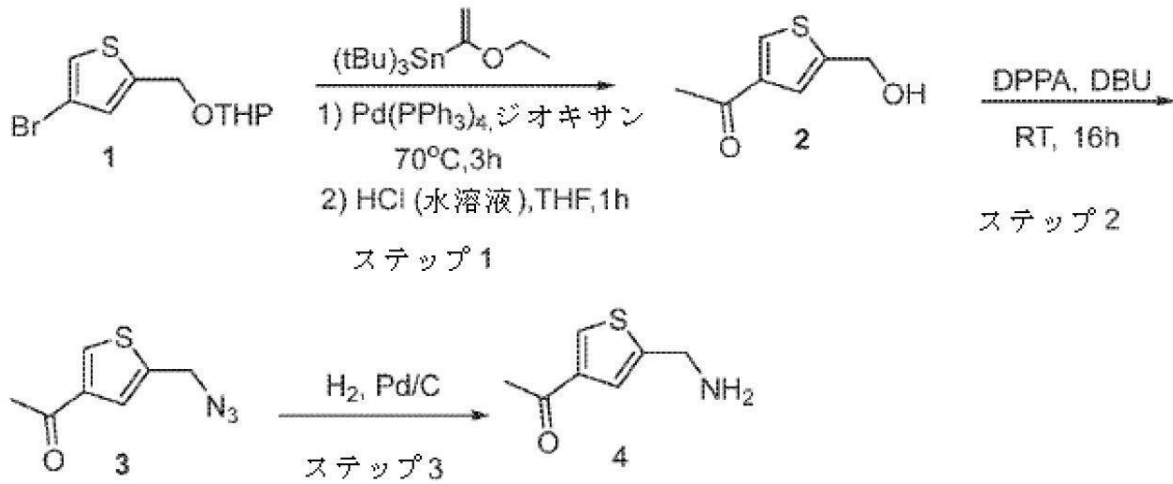
20

30

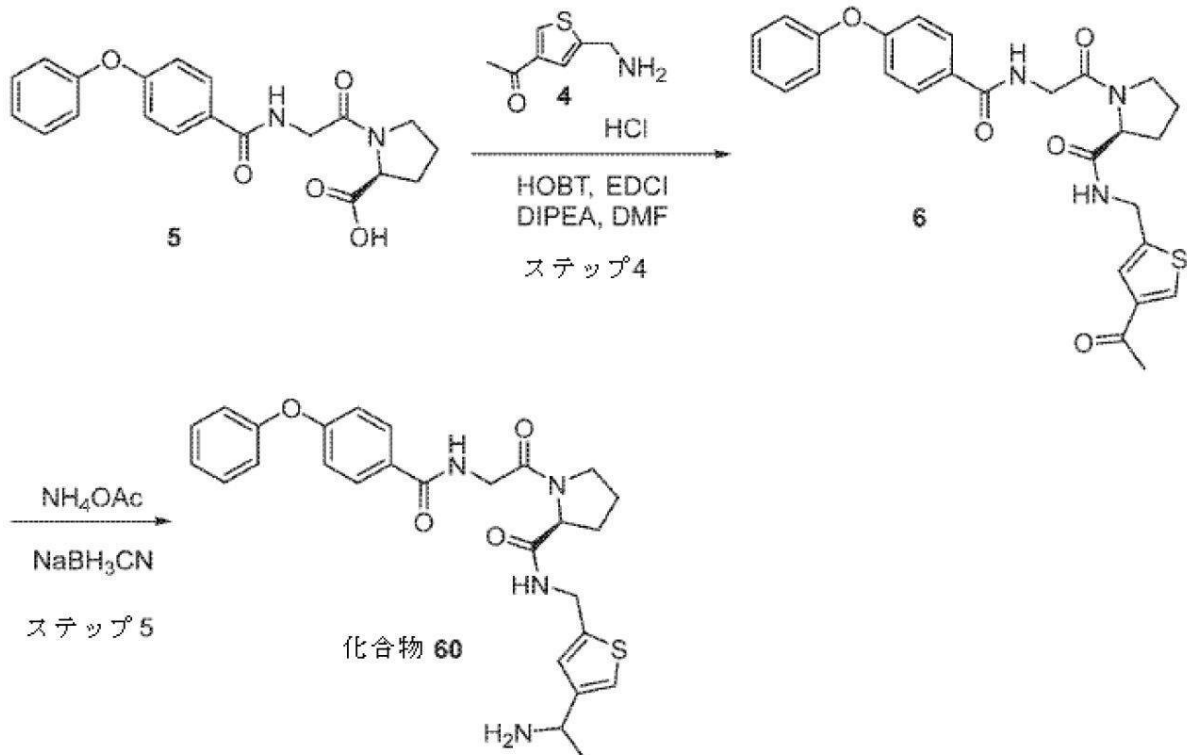
40

50

【化 3 4 9】



【化 3 5 0】



ステップ1：1，4-ジオキサン（5 mL）中の出発物質1（500 mg、1.81 mmol）及び2-エトキシブチル-1-エン（850 mg、2.35 mmol）の混合物に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （209.1 mg、0.181 mmol）を加えた。混合物を3回脱気し、窒素雰囲気下にて 70°C で3時間攪拌した。混合物をTHF（5 mL）で希釈し、1 N HCl（2 mL）水溶液を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc=10：1～5：1で溶出）によって精製して、中間体2（108 mg、収率50.7%）を黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z ：157（ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺。

【0990】

ステップ2：DCM（3 mL）中の中間体2（160 mg、1.02 mmol）の溶液

にDPPA (338.69mg、1.23mmol)、DBU (187.37mg、1.23mmol)を0℃で加え、混合物を室温で5時間攪拌した後、DCMで希釈した。混合物を飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して、中間体3 (150mg、収率61.2%)を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 182 (M+H)⁺.

【0991】

ステップ3: THF (3mL) 中の中間体3 (150mg、0.827mmol)の溶液にPd/C (30mg、10重量%)を加え、混合物を室温でH₂雰囲気下にて30分間攪拌した。反応の完了後、混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固して、化合物4 (154mg、粗製)を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 156 (M+H)⁺.

10

【0992】

ステップ4: DMF (5mL) 中の化合物4 (154.2mg、1.02mmol)及び(S)-1-(2-(4-フェノキシベンズアミド)アセチル)ピロリジン-2-カルボン酸 (194.82mg、0.51mmol)の混合物にDIPEA (263.24mg、1.0mmol)及びHOBt (103.374mg、0.81mmol)、続いてEDCI (175.9mg、0.93mmol)を0℃で加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した後、DCMで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc=10:1~5:1で溶出)によって精製して、中間体6 (100mg、収率48%)を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 506 (M+H)⁺.

20

【0993】

ステップ5: MeOH (5mL) 中の中間体6 (100mg、0.16mmol)の溶液にNH₄OAc (200mg、1.65mmol)及びNaBH₃CN (12mg、0.19mmol)を0℃で加えた。混合物をN₂雰囲気下にて室温で16時間攪拌した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物60 (5mg、収率10.0%)を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.86 (s, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.07 (m, 2H), 4.52-4.46 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.28-4.19 (m, 2H), 4.15 (m, 2H), 2.22-2.08 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.56-1.49 (m, 3H). LC/MS (ESI) m/z: 507 (M+H)⁺.

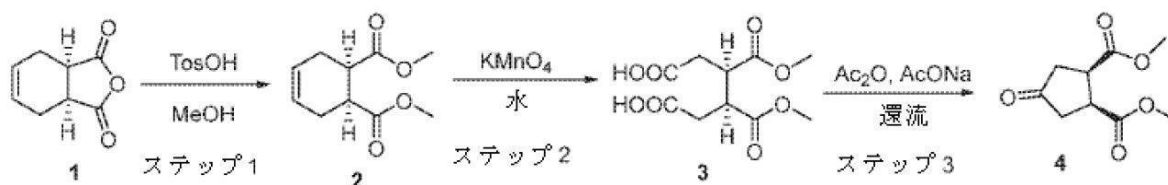
30

【0994】

スキーム33: N-(2-((1R, 2S, 4S)-2-((4-カルバミドイルチオフェン-2-イル)メチル)カルバモイル)-4-メトキシシクロペンチル)-2-オキソエチル)-4-フェノキシベンズアミド (化合物61) 及びN-(2-((1S, 2R, 4S)-2-((4-カルバミドイルチオフェン-2-イル)メチル)カルバモイル)-4-メトキシシクロペンチル)-2-オキソエチル)-4-フェノキシベンズアミド (化合物34)

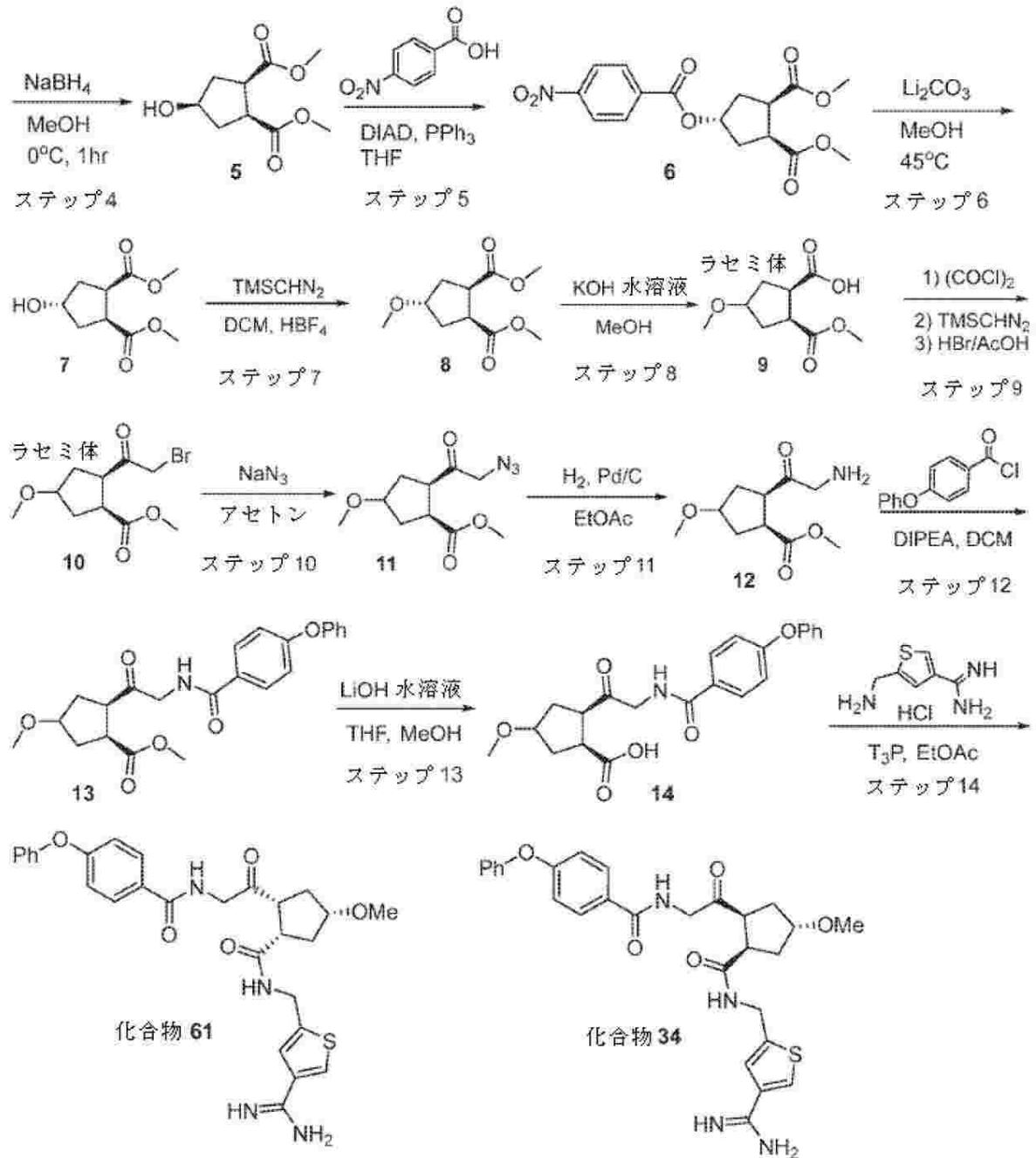
40

【化351】



50

【化 3 5 2】



ステップ 1: メタノール (250 mL) 中の出発物質 1 (25.0 g、164.5 mmol) の溶液に p-トルエンスルホン酸 (1.41 g、8.2 mmol) を加え、混合物を 65°C で 2.5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を DCM 中に溶解し、 NaHCO_3 水溶液で 2 回で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 50:1 ~ 25:1) によって精製して、中間体 2 (13.2 g、収率 40.5%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 199 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0995】

ステップ 2: 水 (180 mL) 中の過マンガン酸カリウム (19.57 g、123.8 mmol) の攪拌溶液にアセトン (108 mL) 中の中間体 2 (8.18 g、41.3 mmol) の溶液を滴加し、混合物を 30°C で 3.5 時間攪拌した。反応の完了後、混合物を飽和 Na_2SO_3 水溶液 (30 mL) でクエンチした。濃 HCl 水溶液を反応混合物が無色に変化するまで加えた。混合物を EtOAc で 2 回抽出し、合わせた有機層を水及び

ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、中間体3 (10.0 g、収率92.4%)を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 263 (M+H)⁺.

【0996】

ステップ3: 無水酢酸 (50 mL) 中の中間体3 (10.0 g、38.1 mmol) の溶液を130℃で1時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸ナトリウム (7.78 g、57.2 mmol) を加え、得られた混合物を130℃で更に3時間攪拌した。反応の完了後、混合物を冷却し、5℃で一晩保存した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。残渣を水中に溶解し、混合物を1N NaOH 水溶液でpH約9に塩基性化した。混合物をEtOAcで2回抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1) によって精製して、中間体4 (6.4 g、収率83.8%)を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 201 (M+H)⁺.

【0997】

ステップ4: MeOH (50 mL) 中の中間体4 (5.0 g、25.0 mmol) の溶液に NaBH_4 (945 mg、25.0 mmol) を0℃で加え、混合物を N_2 雰囲気下にて室温で1時間攪拌した。混合物を氷水でクエンチし、DCMで2回で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 20:1~8:1) によって精製して、中間体5 (4.3 g、収率85.1%)を色の薄い油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 203 (M+H)⁺.

【0998】

ステップ5: THF (40 mL) 中の中間体5 (4.3 g、21.3 mmol) 及びp-ニトロ安息香酸 (4.27 g、25.5 mmol) の混合物に PPh_3 (6.69 g、25.5 mmol) を0℃で加え、続いて、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (5.16 g、25.5 mmol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水、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。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 50:1~10:1) によって精製して、中間体6 (5.8 g、収率77.6%)を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 352 (M+H)⁺.

【0999】

ステップ6: メタノール (60 mL) 中の中間体6 (5.8 g、16.5 mmol) の溶液に炭酸リチウム (4.88 g、66.0 mmol) を加え、混合物を45℃で2.5時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を氷水中に注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1~2:1) によって精製して、中間体7 (3.12 g、収率93.5%)を薄黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 203 (M+H)⁺.

【1000】

ステップ7: DCM (30 mL) 中の中間体7 (3.12 g、15.3 mmol) 及びフルオロホウ酸 (3.37 g、15.3 mmol) の混合物に(トリメチルシリル)ジアゾメタン溶液 (3.50 g、30.7 mmol) を0℃で滴加し、混合物を N_2 雰囲気下にて0℃で30分間攪拌した。混合物を氷水中に注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1~6:1) によって精製して、中間体8 (1.52 g、収率45.9%)を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 217 (M+H)⁺.

【1001】

ステップ8: メタノール (10 mL) 中の中間体8 (1.52 g、7.0 mmol) の攪拌溶液に水 (5 mL) 中の水酸化カリウム (235 mg、4.2 mmol) の溶液を0

10

20

30

40

50

℃で加え、混合物を0℃で3時間撹拌した。混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで2回洗浄した。水層を0.5M HCl水溶液でpH約3に酸性化し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、中間体9 (600mg、収率42.4%)を色の薄い油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 203 (M+H)⁺.

【1002】

ステップ9: DCM (4mL) 中の中間体9 (600mg、2.97mmol)の撹拌溶液に塩化オキサリルド (942mg、7.43mmol)、続いて、ジメチルホルムアミド (13mg、0.18mmol)を0℃で加え、混合物をN₂雰囲気下にて0℃で3時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮乾固した。残渣をTHF (6mL)中に溶解し、(トリメチルシリル)ジアゾメタン溶液 (7.13mL、14.26mmol、2M)を0℃で滴加し、混合物を0℃で一晩撹拌した。HBr-AcOH溶液 (1.16mL、33%)を混合物に加え、得られた混合物をN₂雰囲気下にて0℃で0.5時間撹拌した。混合物を氷水でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して、中間体10 (580mg、収率70.2%)を黄色の油状物として得た。これを次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) m/z: 279/281 (M+H)⁺.

【1003】

ステップ10: アセトン (6mL) 中の中間体10 (580mg、2.09mmol)の撹拌溶液にアジ化ナトリウム (407mg、6.27mmol)を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc=20:1~10:1)によって精製して、中間体11 (330mg、収率65.6%)を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 242 (M+H)⁺.

【1004】

ステップ11: EtOAc (15mL) 中の中間体11 (230mg、0.95mmol)の溶液にPd/C (90mg、10重量%)を0℃で加え、混合物をN₂雰囲気下にて3回脱気し、H₂バルーン下にて室温で30分間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) m/z: 216 (M+H)⁺.

【1005】

ステップ12: DCM (20mL) 中の中間体12 (205mg、0.95mmol)の撹拌溶液に、4-フェノキシベンゾイルクロリド (664mg、2.85mmol)、続いて、DIPEA (492mg、3.80mmol)を0℃で加え、混合物を室温で1時間撹拌した。反応の完了後、混合物を水で希釈し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取TLC (PE: アセトン=2:1)によって精製して、中間体13 (160mg、収率40.8%)を薄黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 216 (M+H)⁺.

【1006】

ステップ13: THF (3mL) 及びMeOH (6mL) 中の中間体13 (160mg、0.39mmol)の溶液に水 (3mL) 中の水酸化リチウム (82mg、1.94mmol)の溶液を0℃で加え、混合物を室温で2時間撹拌した。反応の完了後、混合物を水で希釈し、Et₂Oで2回洗浄した。水層を0.5M 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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、中間体14 (150mg、収率97.5%)を薄黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 398 (M+H)⁺.

【1007】

ステップ14: EtOAc (8mL) 中の中間体14 (150mg、0.38mmol) 及び5-(アミノメチル)チオフェン-3-カルボキシミドアミド (88mg、0.5

10

20

30

40

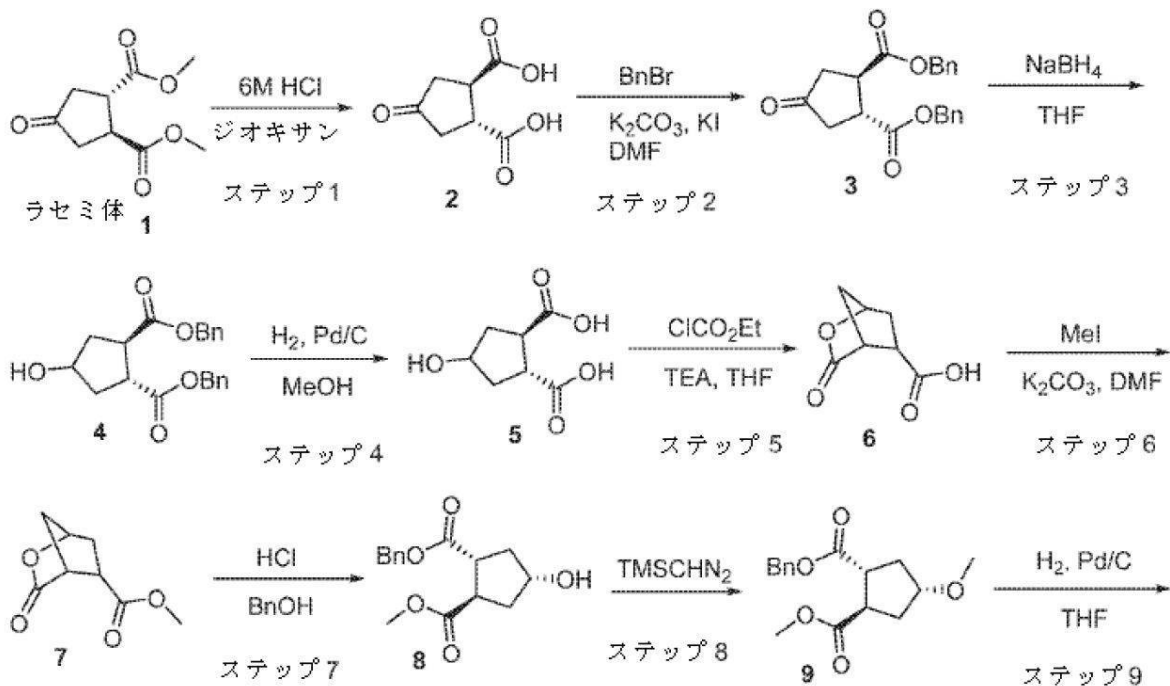
50

7 mmol) の混合物にプロピルホスホン酸無水物 (242 mg、0.76 mmol)、続いて、トリエチルアミン (192 mg、1.9 mmol) を 0℃ で加え、混合物を室温で時間攪拌した。混合物を氷水中に注ぎ、DCM で 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取 HPLC 及び SFC によって精製して、化合物 61 (12.0 mg、収率 5.9%) 及び化合物 34 (13.2 mg、収率 6.5%) を白色固体として得た。化合物 61 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.08 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 – 7.81 (m, 2H), 7.43 – 7.38 (m, 3H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.07 – 7.05 (m, 2H), 7.02 – 6.99 (m, 2H), 4.57 – 4.52 (m, 2H), 3.97 – 3.92 (m, 1H), 3.39 – 3.32 (m, 1H), 3.28 – 3.20 (m, 5H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.16 – 2.08 (m, 1H), 2.04 – 1.83 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 535 (M+H)⁺. 化合物 34 ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.97 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.75 – 7.72 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 7.10 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 – 6.95 (m, 2H), 6.92 – 6.90 (m, 2H), 4.46 – 4.39 (m, 2H), 3.88 – 3.82 (m, 1H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.18 – 3.11 (m, 5H), 2.31 – 2.23 (m, 1H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.95 – 1.76 (m, 3H); LC/MS (ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

【1008】

スキーム 34: N-(2-((1R, 2R, 4S)-2-((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル)カルバモイル)-4-メトキシシクロペンチル)-2-オキソエチル)-4-フェノキシベンズアミド (35) 及び N-(2-((1R, 2S, 4R)-2-((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル)カルバモイル)-4-メトキシシクロペンチル)-2-オキソエチル)-4-フェノキシベンズアミド (化合物 62) の合成

【化 353】



10

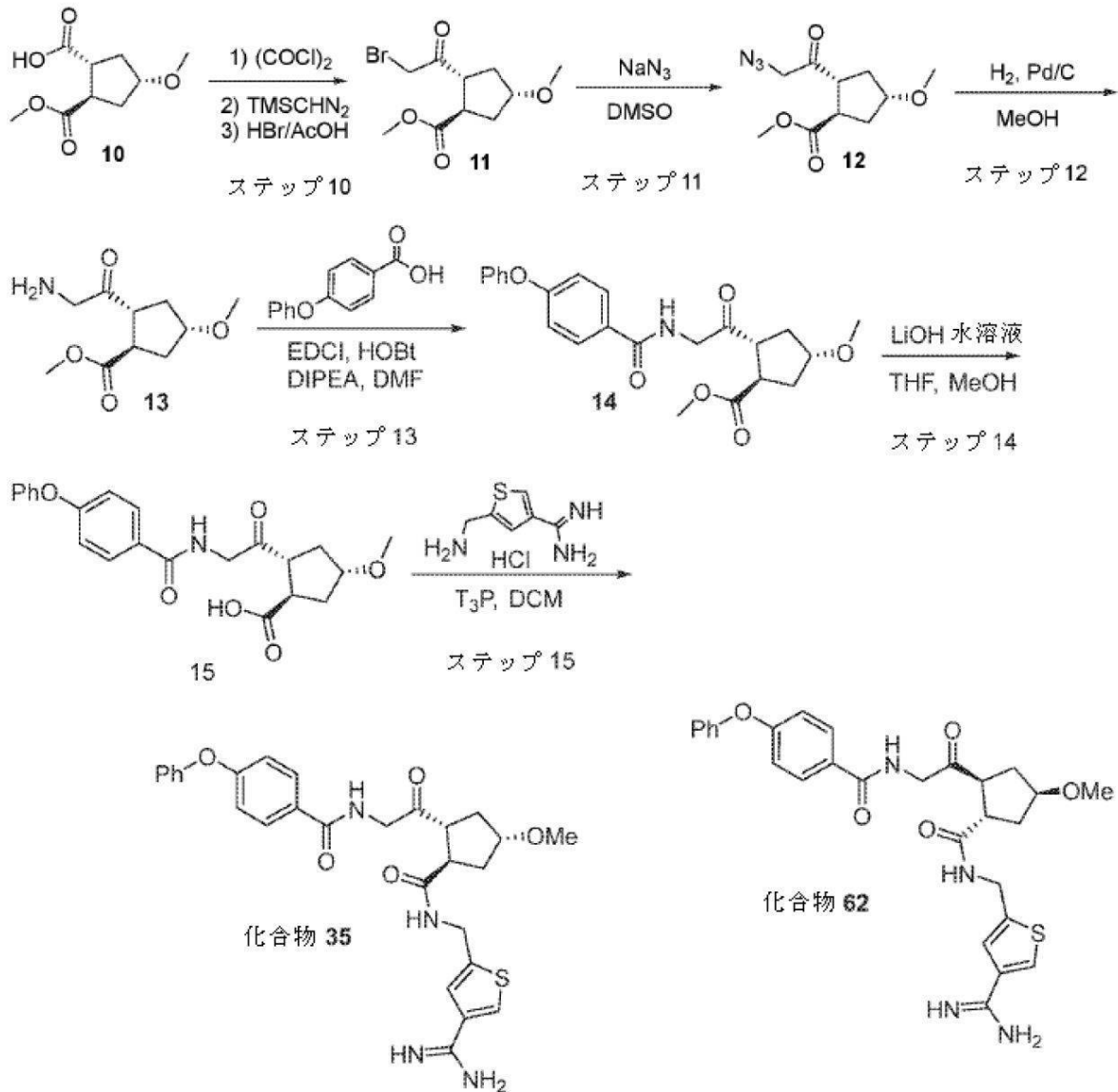
20

30

40

50

【化 3 5 4】



ステップ 1：1，4-ジオキサン（30 mL）中の（1S，2S）-4-オキシシクロペンタン-1，2-ジカルボン酸ジメチル（5 g、25 mmol）の溶液に 6 M HCl（20 mL）水溶液を加え、混合物を 100℃で 16 時間攪拌した。混合物を濃縮乾固し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、真空中で乾燥させて、中間体 2（2.6 g、収率 60.4%）を薄黄色の固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：171（M-H）⁻。

【1009】

ステップ 2：DMF（20 mL）中の中間体 2（2.6 g、15.1 mmol）溶液に K₂CO₃（5.4 g、39.3 mmol）及び KI（50 mg、触媒量）を加え、続いて、臭化ベンジル（5.7 g、33.2 mmol）を滴加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 20：1 で溶出）によって精製して、中間体 3（2.5 g、収率 46.9%）を白色固体として得た。

【1010】

ステップ 3：THF（30 mL）中の中間体 3（2.5 g、7.09 mmol）の溶液に NaBH₄（295 mg、7.8 mmol）を 0℃で数回に分けて加え、混合物をこの

温度で3時間攪拌した。混合物を氷冷した飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、 EtOAc で2回抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ $\text{PE}:\text{EtOAc}=10:1\sim5:1$ で溶出）によって精製して、中間体4（2.5 g、収率100%）を黄色のシロップとして得た。

【1011】

ステップ4： MeOH （30 mL）中の中間体4（2.5 g、7.09 mmol）の溶液に Pd/C （200 mg、10重量%）を加え、混合物を N_2 下にて3回脱気し、 H_2 バルーン下にて室温で3時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固して、中間体5（1.1 g、収率89%）を黄色の固体として得、これを次の反応に直接使用した。 LC/MS （ ESI ） m/z : 173（ M-H ）⁻。

10

【1012】

ステップ5： THF （20 mL）中の中間体5（1.1 g、6.3 mmol）の溶液に TEA （1.9 g、18.9 mmol）を加え、続いて、クロロギ酸エチル（820 mg、7.56 mmol）を0℃で滴加し、混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、水及びブラインで洗浄し、乾燥させ、濃縮乾固して、粗生成物を得、これをシリカゲルシリカゲルクロマトグラフィー（ $\text{PE}:\text{EtOAc}=10:1\sim5:1$ で溶出）によって精製して、中間体6（0.92 g、収率93.5%）を薄黄色の油状物として得た。 LC/MS （ ESI ） m/z : 155（ M-H ）⁻。

20

【1013】

ステップ6： DMF （20 mL）中の中間体6（1.5 g、9.6 mmol）の混合物を K_2CO_3 （3.3 g、24 mmol）及びヨードメタン（2.0 g、14.3 mmol）に0℃で滴加した。反応物を25℃で16時間攪拌した後、混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH_4Cl 水溶液、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。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ $\text{PE}:\text{EtOAc}=6:1$ で溶出）によって精製して、中間体7（910 mg、収率55.8%）を無色の油状物として得た。 LC/MS （ ESI ） m/z : 171（ M+H ）⁺。

【1014】

ステップ7：ベンジルアルコール（15 mL）中の中間体7（910 mg、5.35 mmol）の混合物に $\text{HCl}/1$ ，4-ジオキサン（2.7 mL、10.7 mmol、4 M）を0℃で加えた。反応物を45℃で16時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液、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。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（ $\text{PE}:\text{EtOAc}=3:1$ で溶出）によって精製して、中間体8（835 mg、収率56.2%）を無色の油状物として得た。 LC/MS （ ESI ） m/z : 279（ M+H ）⁺。

30

【1015】

ステップ8： DCM （10 mL）中の中間体8（835 mg、3.0 mmol）及びフルオロホウ酸（660 mg、3.0 mmol）の混合物を（トリメチルシリル）ジアゾメタン溶液（3 mL、6.0 mmol、トルエン中2 M）に0℃で滴加し、混合物を N_2 雰囲気下にて0℃で30分間攪拌した。混合物を氷水中に注ぎ、 DCM で2回抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（ $\text{PE}:\text{EtOAc}=6:1$ ）によって精製して、中間体9（620 mg、収率70.5%）を黄色の油状物として得た。 LC/MS （ ESI ） m/z : 293（ M+H ）⁺。

40

【1016】

ステップ9： EtOAc （5 mL）及び THF （5 mL）中の中間体9（620 mg、2.1 mmol）の溶液に Pd/C （100 mg、10重量%）を加えた。混合物を H_2 バルーン下にて0℃で1時間攪拌した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固して、中間体10（400 mg、収率94.3%）を無色の油状物として得た。 LC/MS （ ESI ） m/z : 203（ M+H ）⁺。

50

【1017】

ステップ10：DCM（4mL）中の中間体10（400mg、1.97mmol）の溶液に塩化オキサリル（625mg、4.93mmol）及びDMF（14mg、0.20mmol）を0℃で加えた。混合物をN₂雰囲気下、0℃で3時間攪拌した後、混合物を減圧下で濃縮乾固した。残渣をTHF（6mL）中に溶解し、（トリメチルシリル）ジアゾメタンの溶液（4.73mL、9.46mmol、トルエン中2M）を0℃で加え、混合物を同温度で一晩攪拌した。臭化水素（0.77mL、33%）を混合物に加え、得られた混合物をN₂雰囲気下にて0℃で0.5時間攪拌した後、混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し、有機層を乾燥させ、濃縮して、中間体11（340mg、収率62.1%）を黄色の油状物として得た。これを次のステップに直接使用した。LC/MS（ESI） m/z： 279/281（M+H）⁺。

10

【1018】

ステップ11：DMSO（5mL）中の中間体11（340mg、1.22mmol）の溶液にアジ化ナトリウム（238mg、3.66mmol）を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水及びEtOAcで2回で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc=10：1）によって精製して、中間体12（240mg、収率81.6%）を黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z： 242（M+H）⁺。

20

【1019】

ステップ12：MeOH（15mL）中の中間体12（240mg、0.10mmol）の溶液にPd/C（100mg、10重量%）を0℃で加え、混合物を3回脱気し、H₂バルーン下にて室温で30分間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を更に精製することなく、直接使用した。LC/MS（ESI） m/z： 216（M+H）⁺。

【1020】

ステップ13：（1R, 2R, 4S）-4-メトキシ-2-（（4-フェノキシベンゾイル）グリシル）シクロペンタン-1-カルボン酸メチル（14）4-フェノキシベンゾイルクロリド（693mg、2.99mmol）をDMF（15mL）中の中間体13（240mg、1.00mmol）の溶液、続いて、DIPEA（514mg、3.98mmol）に0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（PE：EtOAc=4：1）によって精製して、中間体14（160mg、収率39.1%）を薄黄色の固体として得た。LC/MS（ESI） m/z： 412（M+H）⁺。

30

【1021】

ステップ14：THF（3mL）及びMeOH（6mL）中の中間体14（160mg、0.39mmol）の溶液に水（3mL）中の水酸化リチウム（82mg、1.94mmol）の溶液を0℃で加え、混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を0℃の1N HCl水溶液の添加によって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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体15（130mg、収率84.0%）を薄黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z： 398（M+H）⁺。

40

【1022】

ステップ15：DCM（8mL）中の中間体15（130mg、0.33mmol）及び5-（アミノメチル）チオフェン-3-カルボキシミドアミド（77mg、0.49mmol）の混合物にプロピルホスホン酸無水物（210mg、0.66mmol）、続いて、TEA（100mg、0.99mmol）を0℃で加え、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を氷水中に注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣を分取HPLC及びキラルSFCによって精製して、化合物35（9.5mg、収率5.4%）及び化合物62（

50

11.4 mg、収率6.5%)を白色固体として得た。化合物35：¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 17.0, 8.8 Hz, 2H), 7.53 – 7.36 (m, 3H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.55 (q, J = 15.4 Hz, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.22 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.43 – 2.39 (m, 1H), 2.18 – 2.07 (m, 1H), 2.08 – 2.13 (m Hz, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 1H), 0.99 (t, J = 6.1 Hz, 1H)。化合物62：¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.55 (q, J = 15.5 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.36 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.22 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.13 – 2.07 (m, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 1H), 1.94 – 1.86 (m, 1H), 0.99 (t, J = 6.1 Hz, 1H); LC/MS (ESI) m/z: 535 (M+H)⁺.

【1023】

スキーム35: (S, Z)-N-((4-(N'-シアノカルバミミドイル)チオフエン-2-イル)メチル)-7-(2-(4-フェノキシベンズアミド)アセチル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド(化合物63)の合成

10

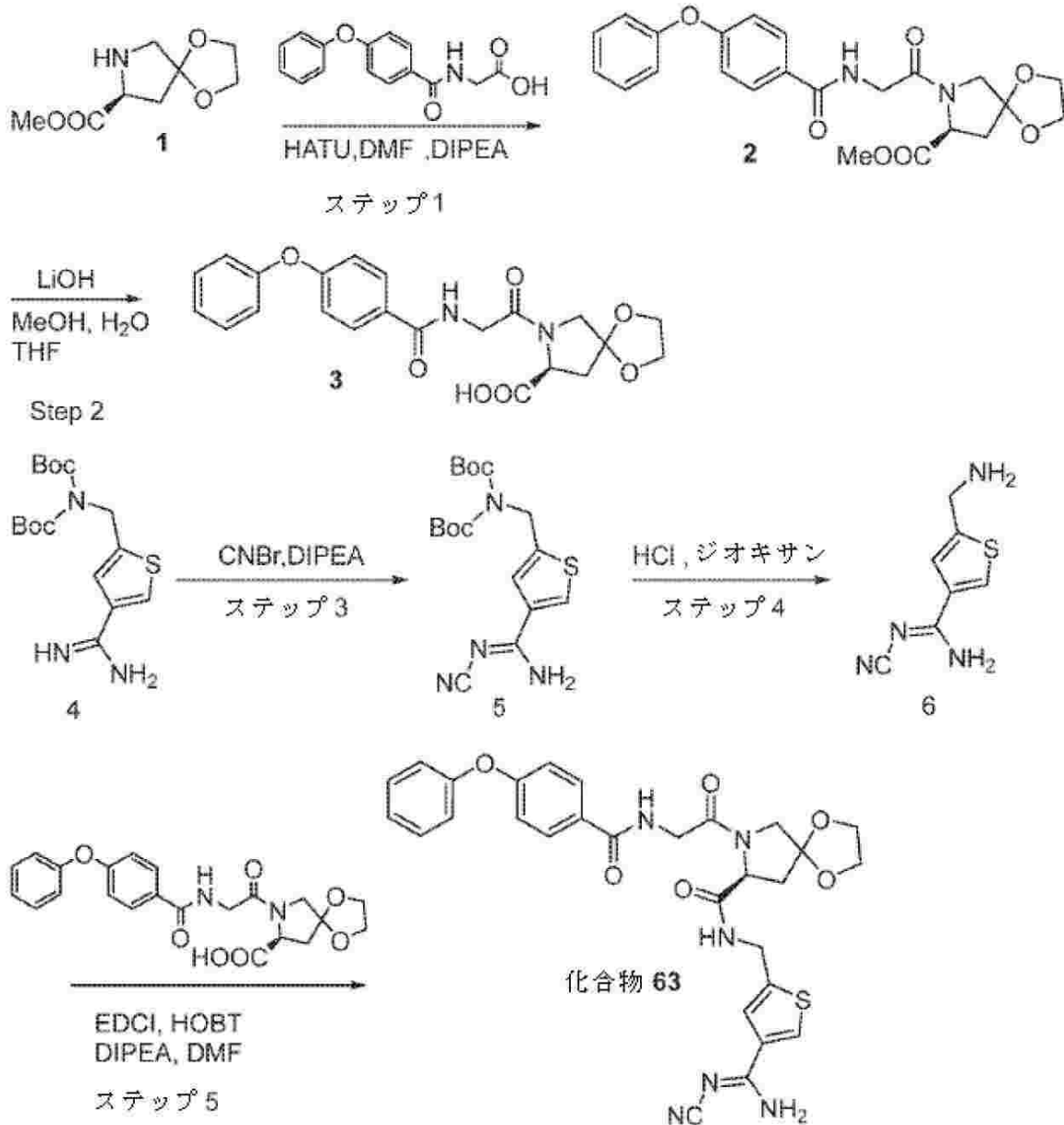
20

30

40

50

【化 3 5 5】



ステップ1：DMF（5 mL）中の出発物質1（200 mg、0.47 mmol）及び2-（4-フェノキシベンズアミド）酢酸（140 mg、0.56 mmol）の混合物にDIPEA（130 mg、0.63 mmol）及びHATU（180 mg、0.28 mmol）を0℃で加えた。混合物をN₂雰囲気下にて室温で12時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝97：3）によって精製して、中間体2（130 mg、収率75.2%）を茶色の油状物として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：441（M+H）⁺。

【1024】

ステップ2：MeOH（5 mL）及び水（1 mL）中の中間体2（100 mg、0.151 mmol）の溶液に水酸化リチウム水和物（32 mg、0.753 mmol）を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、5分の1の体積に濃縮し、水で希釈し、MTBEで2回で洗浄した。水層を1 N 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Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して、化合物3（100 mg、収率95%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：427（M+H）⁺。

【1025】

ステップ3：DCM（2 mL）中の化合物4（50 mg、0.14 mmol）及びBrCN（29.6 mg、0.28 mmol）の混合物にDIPEA（90.37 mg、0.70 mmol）を0℃で加えた。混合物をN₂雰囲気下にて室温で1時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝97：3）によって精製して、中間体5（40 mg、収率74.1%）を茶色の油状物として得た。LC/MS（ESI）（m/z）：381（M+H）⁺。

【1026】

ステップ4：1,4-ジオキサン/HCl（5 mL、26.13 mmol）中の中間体5（40 mg、0.10 mmol）の溶液を室温で2時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮乾固し、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、中間体6（40 mg、収率93%）を茶色の固体として得た。これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS（ESI）（m/z）：181（M+H）⁺。

【1027】

ステップ5：DMF（3 mL）中の中間体6（40 mg、0.22 mmol）及び化合物3（93.94 mg、0.22 mmol）の混合物にEDCI（84.4 mg、0.44 mmol）、HOBt（60.72 mg、0.44 mmol）、続いて、DIPEA（130 mg、0.2 mL、1.8 mmol）を0℃で加えた。混合物を25℃で12時間攪拌した後、EtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物63（4 mg、収率21.9%）を白色固体として得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.58（dd, J＝18.1, 12.4 Hz, 2H），7.92（t, J＝12.4 Hz, 2H），7.44（t, J＝7.9 Hz, 2H），7.31－7.18（m, 2H），7.18－7.05（m, 3H），7.04（d, J＝8.7 Hz, 2H），4.38（t, J＝6.9 Hz, 2H），4.30－4.08（m, 1H），3.93（dt, J＝20.8, 10.6 Hz, 5H），3.78（d, J＝10.7 Hz, 1H），3.72－3.54（m, 2H），2.26（ddd, J＝25.1, 13.1, 8.2 Hz, 2H），2.14－1.86（m, 2H）。LC/MS（ESI）m/z：589（M+H）⁺。

【1028】

スキーム36：S)-N-((4-アミノチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル)-7-((3-メチル-4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド（化合物64）の合成

10

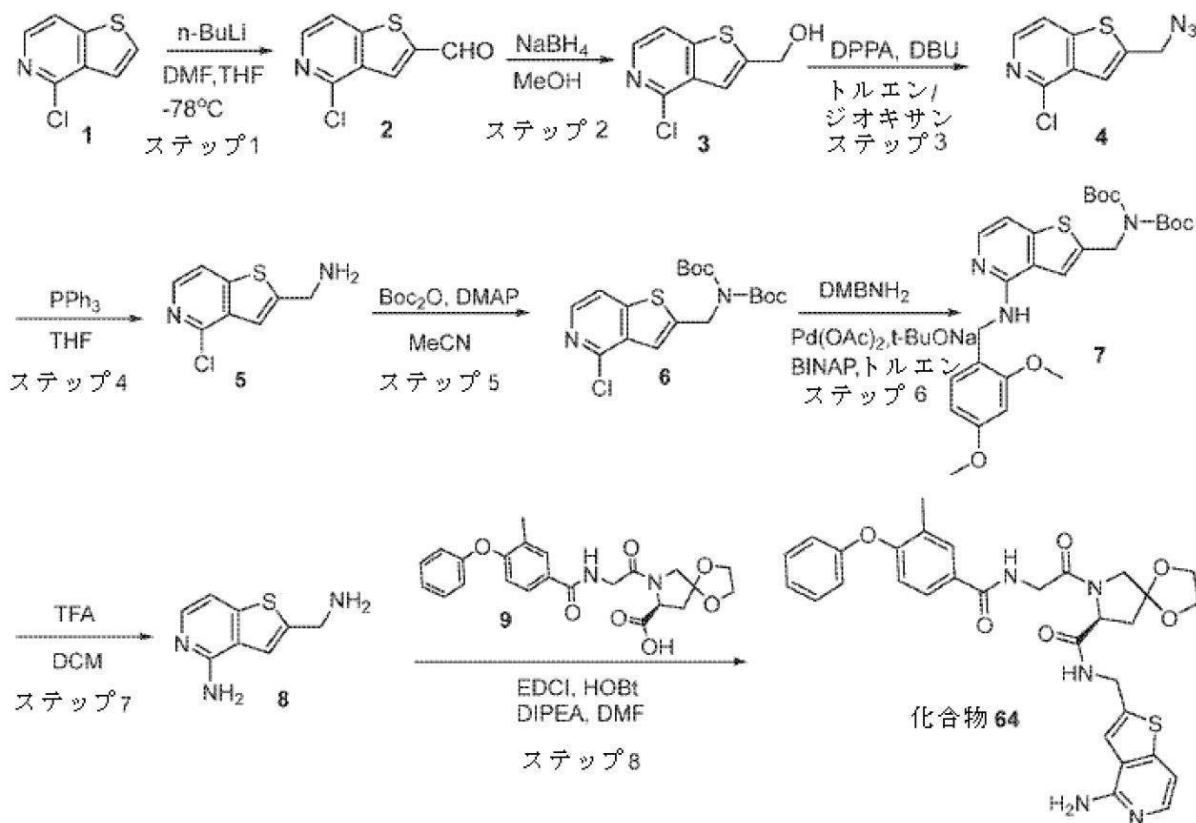
20

30

40

50

【化 3 5 6】



10

20

30

40

50

mmol) の溶液に PPh_3 (445 mg、1.70 mmol) を加えた。混合物を N_2 雰囲気下にて室温で1時間攪拌した後、 EtOAc で2回抽出した。有機層ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 20 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、中間体5 (150 mg、収率59.5%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 199 (M+H)⁺.

【1032】

ステップ5 : MeCN (3 mL) 中の中間体5 (100 mg、0.51 mmol) の溶液に DMAP (3.0 mg、0.03 mmol) 及び Boc_2O (275 mg、1.26 mmol) を0℃で加えた。混合物を N_2 雰囲気下にて室温で一晩攪拌した後、水で希釈し、 EtOAc 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、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 100 : 1 ~ 10 : 1) によって精製して、中間体6 (50 mg、収率24.9%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 399 (M+H)⁺.

【1033】

ステップ6 : トルエン (3 mL) 中の中間体6 (50 mg、0.13 mmol)、 $t\text{-BuONa}$ (25 mg、0.26 mmol) の混合物に BINAP (16 mg、0.026 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6.0 mg、0.026 mmol) 及び (2,4-ジメトキシフェニル)メタンアミン (33 mg、0.20 mmol) を0℃で加えた。混合物を N_2 雰囲気下にて80℃で一晩攪拌した後、氷水中に注ぎ、 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。残渣を分取TLC (PE : EtOAc = 8 : 1) によって精製して、中間体7 (45 mg、収率68.2%) を黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 530 (M+H)⁺.

【1034】

ステップ7 : DCM (1.6 mL) 中の中間体7 (45 mg、0.09 mmol) の溶液に TFA (0.8 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮乾固して、中間体8 (15 mg、収率98.7%) をピンク色の固体として得、これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) m/z : 180 (M+H)⁺.

【1035】

ステップ8 : DMF (3 mL) 中の中間体8 (15 mg、0.08 mmol) 及び化合物9 (46 mg、0.10 mmol) の混合物に EDCI (28 mg、0.14 mmol)、HOBt (16 mg、0.017 mmol)、続いて、DIPEA (41 mg、0.32 mmol) を0℃で加えた。混合物を室温で一晩攪拌した後、 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。残渣を分取TLCによって精製して、化合物64 (5.8 mg、収率12.1%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.60 (dt, J = 5.8, 5.8 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 7.58 (d, J = 19.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.22 - 7.01 (m, 4H), 7.00 - 6.96 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 8.4, 8.4 Hz, 1H), 4.73 - 4.35 (m, 3H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 4.00 - 3.83 (m, 5H), 3.81 - 3.59 (m, 2H), 2.36 - 2.28 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.08 - 1.98 (m, 1H). LC/MS (ESI) m/z : 602 (M+H)⁺.

【1036】

スキーム37 : (S)-N-(2-(グアニジノオキシ)エチル)-7-(2-(4-フェノキシベンズアミド)アセチル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノ

10

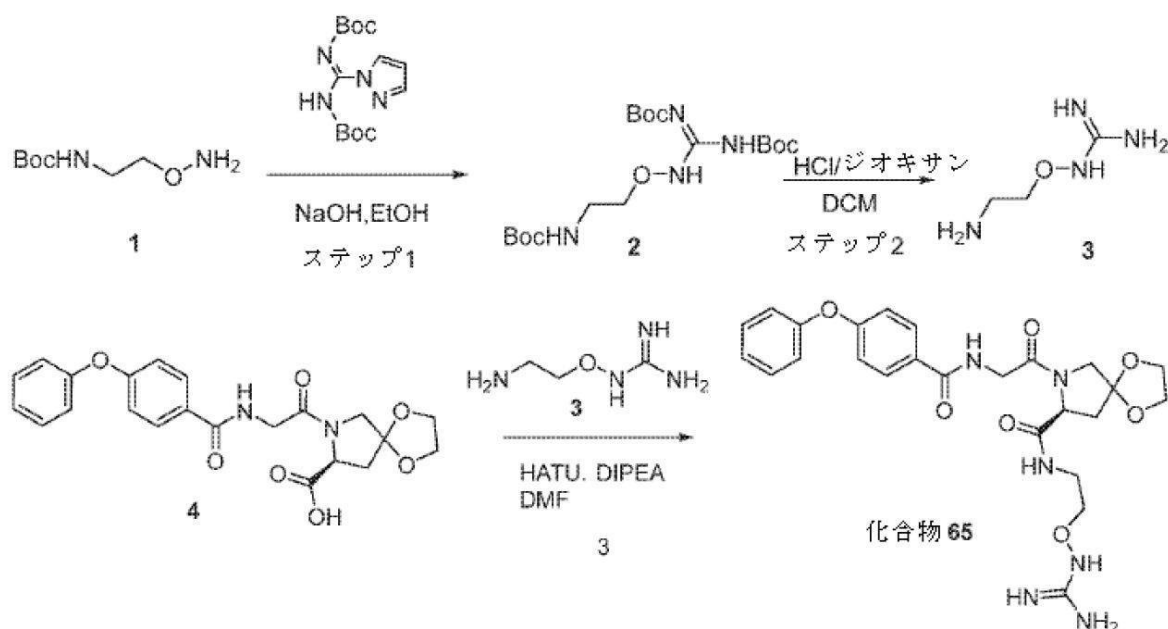
20

30

40

50

ナンー 8 -カルボキサミド (化合物 65) の合成
【化 357】



ステップ 1: EtOH (5 mL) 中の出発物質 1 (200 mg、1.13 mmol) の溶液に (Z)-tert-ブチル = ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) (1H-ピラゾール-1-イル)メチレン)カルバメート (423 mg、1.36 mmol) 及び NaOH (97 mg、1.13 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を 50℃ で 2 時間攪拌した後、DCM で希釈し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 10:1) によって精製して、中間体 2 (200 mg、収率 81.0%) を無色の油状物として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 419 (M+H)⁺。

【1037】

ステップ 2: HCl / 1, 4-ジオキサン (5 mL、26.13 mmol) 中の中間体 2 (200 mg、0.16 mmol) の溶液を 0℃ で攪拌し、次いで、2 時間以内に 25℃ まで温めた。混合物を減圧下で濃縮乾固して、残渣をジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物 3 (110 mg、収率 71%) を白色固体として得た。これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) (m/z): 118 (M+H)⁺。

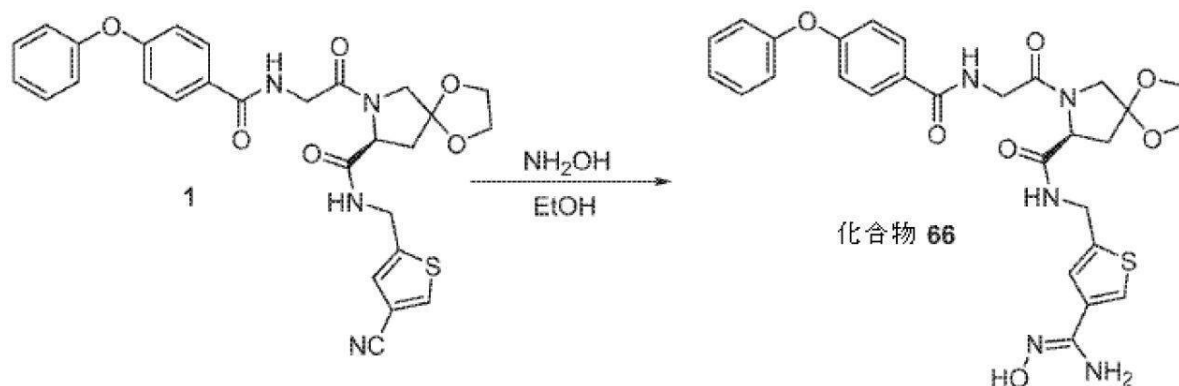
【1038】

ステップ 3: DMF (3 mL) 中の化合物 3 (14 mg、0.084 mmol) 及び 1-(3-アセチル-7-メチル-5-(2-メチルピリジン-5-イル)-1H-インドル-1-イル)プロパン-2-オン (30 mg、0.07 mmol) の混合物に DIPEA (0.05 mL、0.28 mmol)、及び HATU (44 mg、0.14 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を N₂ 雰囲気下にて室温で 12 時間攪拌した後、EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取 HPLC によって精製して、化合物 65 (3 mg、収率 21.3%) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.62 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.73 - 8.66 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.33 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.23 (s, 4H), 4.69 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 2.26 (dd, J = 13.5, 8.9 Hz, 1H), 1.38 (s, 4H), 1.14 (d, J = 5.2 Hz

z, 2H), 0.82 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 0.82 (d, J = 10.0 Hz, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 527 (M+H)⁺.
【1039】

スキーム38: (S, Z)-N-(4-(N'-ヒドロキシカルバミミドイル)チオフェン-2-イル)メチル)-7-(2-(4-フェノキシベンズアミド)アセチル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド (化合物66) の合成

【化358】



EtOH (5 mL) 及び NH₂OH (1 mL) 中の出発物質 1 (15 mg、0.151 mmol) の溶液を室温で 1 時間攪拌した後、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取 HPLC によって精製して、化合物 66 (2 mg、収率 21.9%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.58 (dd, J = 18.1, 12.4 Hz, 2H), 7.87 (t, J = 20.2 Hz, 3H), 7.44 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 13.1, 5.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.42 (dt, J = 13.9, 6.8 Hz, 3H), 4.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.93 (dt, J = 20.8, 10.6 Hz, 5H), 3.78 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.63 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 2.30 (dd, J = 12.8, 8.9 Hz, 1H), 2.02 (dd, J = 13.0, 6.8 Hz, 1H), 1.24 (s, 2H). LC/MS (ESI) m/z: 580 (M+H)⁺.

【1040】

スキーム39: 化合物67～化合物86の合成。

10

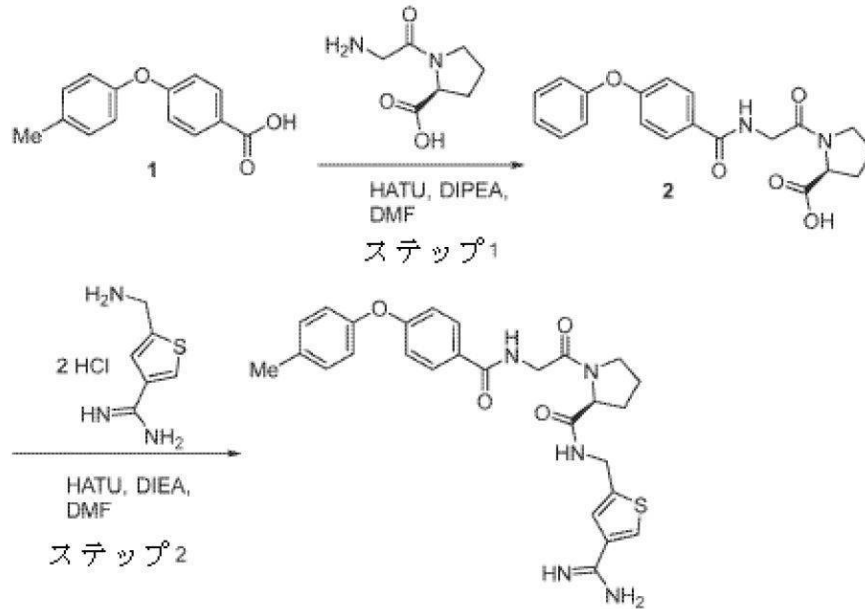
20

30

40

50

【化 3 5 9】



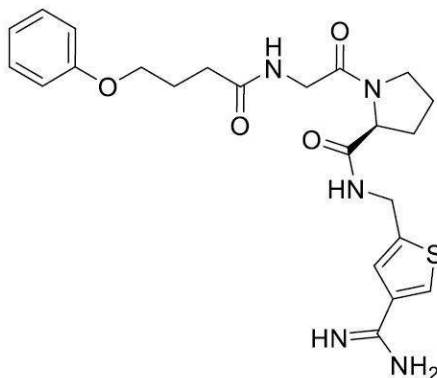
ステップ 1：1-〔ビス(ジメチルアミノ)メチレン〕-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(1当量)を、ジメチルホルムアミド(0.1M)中の化合物1(1当量)の攪拌溶液に室温で加えた。次に、ジイソプロピルエチルアミン(3当量)を加えた。混合物を室温で60分間攪拌した。次いで、グリシルプロリン(1当量)を一度に加えた。この混合物を室温で更に1時間攪拌した。

【1041】

ステップ 2：DMF中のカップリングしたGly-Proペプチドの混合物を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(1当量)及び5-(アミノメチル)チオフェン-3-カルボキシミドアミド塩酸塩(1当量)に一度にまとめて加え、続いて、1mLのDMFを加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。LCMSにより、所望の最終生成物への変換を確認する。混合物を逆相HPLCによって直接精製して、通常、白色または無色の固体である、所望の最終化合物を得た。

【1042】

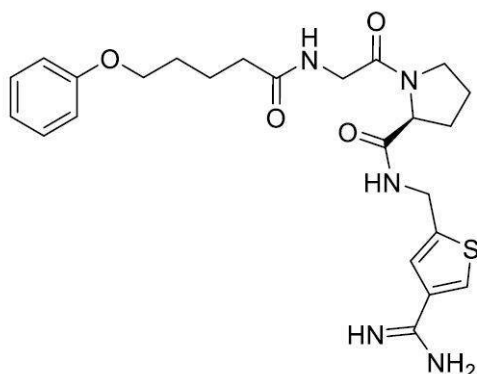
【化 3 6 0】



(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル]-1-[2-(4-フェノキシブタンアミド)アセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物67)：(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル]-1-[2-(4-フェノキシブタンアミド)アセチル]ピロリジン-2-カルボキサミドを、

4-フェノキシ酪酸を使用して、スキーム39に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.49 (s, 0H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 6.96 – 6.85 (m, 3H), 4.63 – 4.42 (m, 1H) 4.57 (s, 2H), 4.13 – 3.88 (m, 3H), 3.82 – 3.64 (m, 1H), 3.61 (dt, J = 15.2, 6.0 Hz, 1H), 2.47 (dt, J = 10.5, 7.4 Hz, 2H), 2.22 (tt, J = 9.0, 4.1 Hz, 1H), 2.07 (dq, J = 22.1, 6.1, 5.5 Hz, 4H).
 【1043】
 【化361】

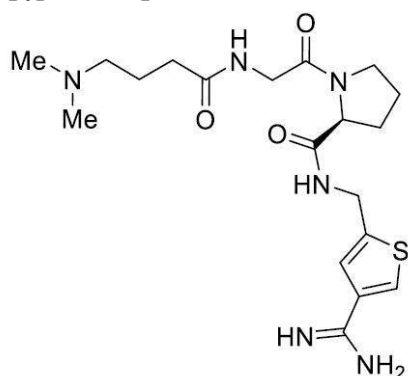
10



20

(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-[2-(5-フェノキシペンタンアミド)アセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物68): (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-[2-(5-フェノキシペンタンアミド)アセチル]ピロリジン-2-カルボキサミドを、5-フェノキシペンタン酸を使用して、スキーム39に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.25 (dd, J = 5.1, 1.7 Hz, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 7.2 Hz, 2H), 6.94 – 6.87 (m, 3H), 4.62 – 4.55 (m, 4H), 4.14 – 3.89 (m, 4H), 3.81 – 3.64 (m, 1H), 3.67 – 3.55 (m, 1H), 2.36 (qd, J = 9.1, 8.0, 4.8 Hz, 2H), 2.22 (tt, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.82 (h, J = 2.7 Hz, 4H).
 【1044】
 【化362】

30



40

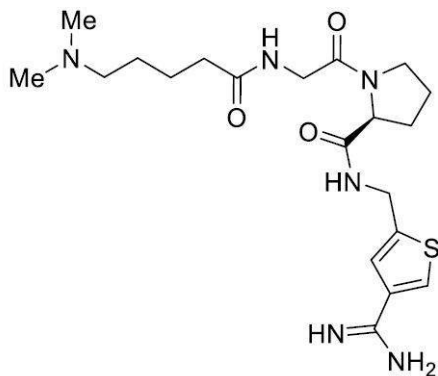
(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[4-(ジメチルアミノ)ブタンアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド (

50

化合物 69) : (2S) - N - [(4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル] - 1 - { 2 - [4 - (ジメチルアミノ) ブタンアミド] アセチル } ピロリジン - 2 - カルボキサミドを、4 - (ジメチルアミノ) ブタン酸を使用して、スキーム 39 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.27 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.70 - 4.43 (m, 3H), 4.16 - 4.01 (m, 2H), 3.71 - 3.55 (m, 3H), 3.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.88 - 2.82 (m, 7H), 2.46 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.24 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 2.04 (dd, J = 14.7, 7.7 Hz, 2H).

【1045】

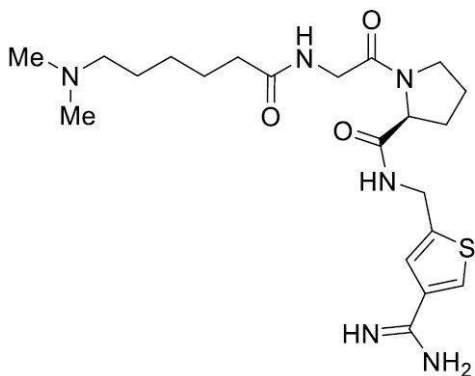
【化363】



(2S) - N - [(4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル] - 1 - { 2 - [5 - (ジメチルアミノ) ペンタンアミド] アセチル } ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 70) : (2S) - N - [(4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル] - 1 - { 2 - [5 - (ジメチルアミノ) ペンタンアミド] アセチル } ピロリジン - 2 - カルボキサミドを、4 - (ジメチルアミノ) ペンタン酸を使用して、スキーム 39 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.27 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.56 - 4.41 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.82 - 3.55 (m, 4H), 3.25 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 2H), 2.95 - 2.73 (m, 6H), 2.37 - 2.17 (m, 2H), 2.05 - 2.00 (m, 2H), 1.74 - 1.68 (m, 3H).

【1046】

【化364】



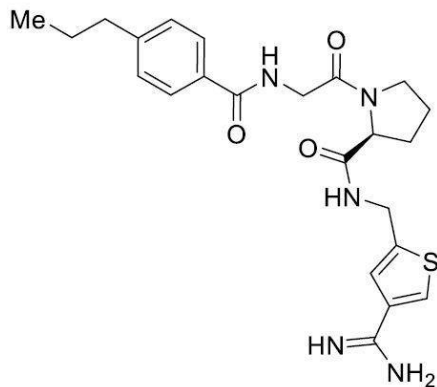
(2S) - N - [(4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル] - 1 - { 2 - [6 - (ジメチルアミノ) ヘキサンアミド] アセチル } ピロリジン - 2 - カルボキサミド

(化合物 71) : (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[6-(ジメチルアミノ)ヘキサンアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミドを、4-(ジメチルアミノ)ヘキサン酸を使用して、スキーム 39 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.27 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.55 - 4.42 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.82 - 3.55 (m, 4H), 3.25 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.80 (d, J = 5.5 Hz, 6H), 2.37 - 2.17 (m, 2H), 2.03 (td, J = 13.2, 6.0 Hz, 2H), 1.69 (dd, J = 15.5, 7.8 Hz, 5H).

10

【1047】

【化365】



20

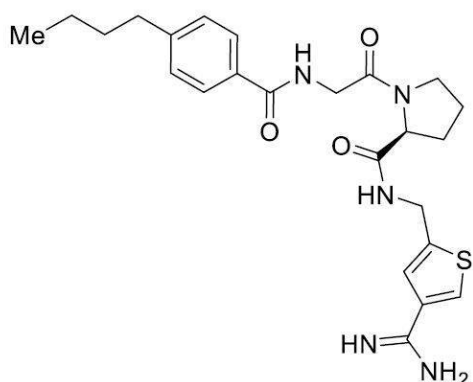
(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[4-プロピルフェニル]ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 72) : (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[4-プロピルフェニル]ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミドを、4-プロピル安息香酸を使用して、スキーム 39 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.29 - 8.17 (m, 1H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.54 - 7.38 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 7.7, 5.3 Hz, 2H), 4.69 - 4.43 (m, 3H), 4.31 - 3.88 (m, 2H), 3.85 - 3.54 (m, 2H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 2.06 (td, J = 14.1, 13.5, 6.4 Hz, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 0.5H), 1.68 (dt, J = 14.7, 7.5 Hz, 2H), 1.25 - 1.15 (m, 0.5H), 0.97 (td, J = 7.4, 2.4 Hz, 3H).

30

【1048】

40

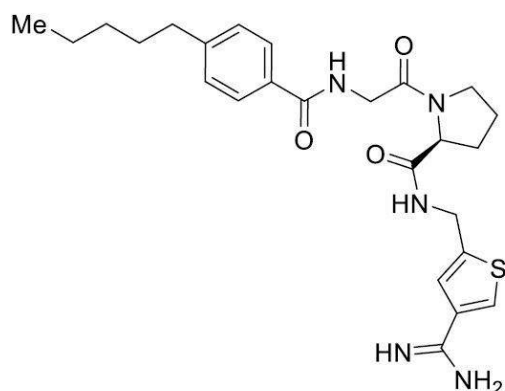
【化 3 6 6】



(2S)-1-{2-[(4-ブチルフェニル)ホルムアミド]アセチル}-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 73): (2S)-1-{2-[(4-ブチルフェニル)ホルムアミド]アセチル}-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドを、4-ブチル安息香酸を使用して、スキーム 39 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.29 - 8.17 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.38 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 7.7, 5.1 Hz, 2H), 4.70 - 4.40 (m, 3H), 4.26 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.24 - 3.95 (m, 1H), 3.85 - 3.69 (m, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 1H), 2.70 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.06 (td, J = 13.3, 6.3 Hz, 2H), 2.00 - 1.87 (m, 0.5H), 1.64 (tt, J = 7.9, 6.4 Hz, 2H), 1.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.41 - 1.29 (m, 1H), 1.25 - 1.15 (m, 0.5H), 0.96 (td, J = 7.4, 1.7 Hz, 3H).

【1049】

【化 3 6 7】

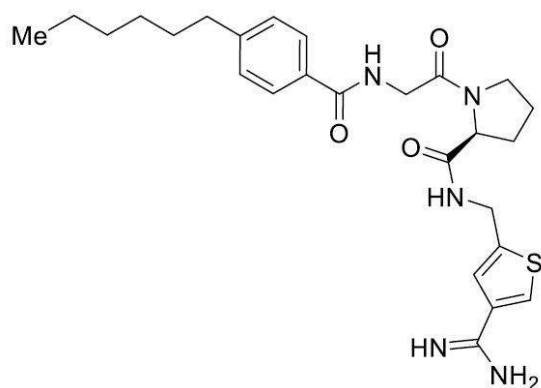


(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[(4-ペンチルフェニル)ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 74): (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[(4-ペンチルフェニル)ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミドを、4-ペンチル安息香酸を使用して、スキーム 39 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.29 - 8.17 (m, 1H), 7.78 (dd, J = 8.4, 2.2

Hz, 2H), 7.54 – 7.38 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 7.6, 5.2 Hz, 2H), 4.67 – 4.43 (m, 3H), 4.31 – 3.88 (m, 2H), 3.85 – 3.54 (m, 2H), 2.69 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.31 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.94 (dt, J = 10.4, 7.6 Hz, 0.5H), 1.67 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.46 – 1.29 (m, 4H), 1.20 (dd, J = 13.6, 7.0 Hz, 0.5H), 1.05 – 0.88 (m, 3H).

【1050】

【化368】



10

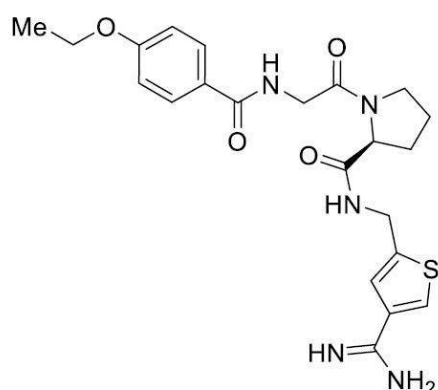
20

(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[(4-ヘキシルフェニル)ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物75): (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[(4-ヘキシルフェニル)ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミドを、4-ヘキシル安息香酸を使用して、スキーム39に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 (s, 1H), 8.24 (dd, J = 18.3, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 7.54 – 7.40 (m, 1H), 7.30 (dd, J = 7.7, 4.9 Hz, 2H), 4.65 – 4.47 (m, 3H), 4.29 – 3.90 (m, 2H), 3.85 – 3.56 (m, 2H), 2.69 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.31 – 2.17 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.98 – 1.91 (m, 0.5H), 1.66 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.43 – 1.29 (m, 6H), 1.20 (dd, J = 13.5, 7.0 Hz, 0.5H), 1.01 – 0.87 (m, 3H).

30

【1051】

【化369】



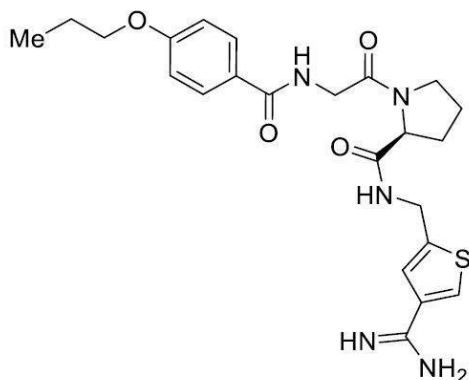
40

50

(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[(4-エトキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物76): (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[(4-エトキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミドを、p-エトキシ安息香酸を使用して、スキーム39に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.29 - 8.19 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 2H), 7.51 - 7.42 (m, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 4.62 (dd, J = 18.8, 4.1 Hz, 2H), 4.57 - 4.47 (m, 1H), 4.25 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 3H), 3.86 - 3.54 (m, 2H), 2.26 (tt, J = 10.3, 5.1 Hz, 0.65H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.91 (m, 0.35H), 1.47 - 1.34 (m, 4H).

[1052]

[化370]



(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[(4-プロポキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物77): (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-{2-[(4-プロポキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミドを、p-プロポキシ安息香酸を使用して、スキーム39に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.30 - 8.16 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 9.1, 2.6 Hz, 2H), 7.54 - 7.39 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 4.62 (dd, J = 18.9, 3.7 Hz, 2H), 4.59 - 4.47 (m, 1H), 4.32 - 4.06 (m, 1H), 4.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (dt, J = 9.6, 5.9 Hz, 1H), 3.76 - 3.55 (m, 1H), 2.26 (tt, J = 10.3, 5.1 Hz, 0.7H), 2.14 - 1.99 (m, 2H), 1.94 (d, J = 7.9 Hz, 0.3H), 1.84 (h, J = 7.1 Hz, 2H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

[1053]

10

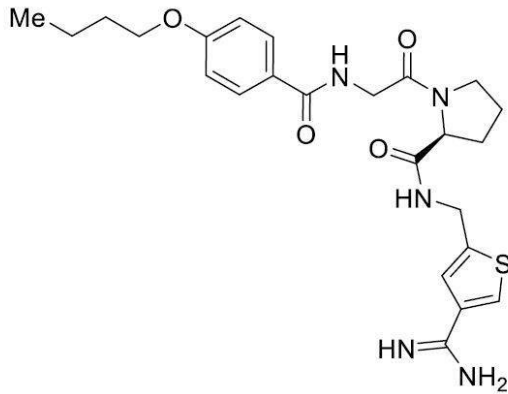
20

30

40

50

【化 3 7 1】



10

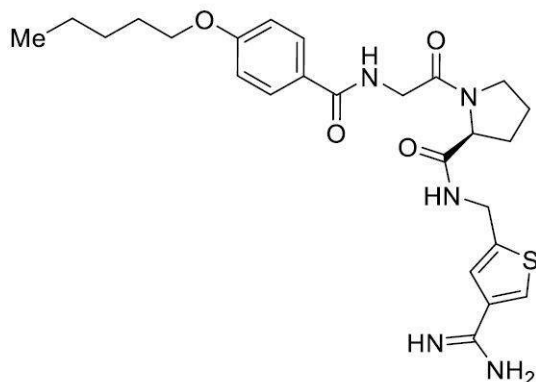
(2S)-1-{2-[(4-ブトキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 78): (2S)-1-{2-[(4-ブトキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]ピロリジン-2-カルボキサミドを、p-ブトキシ安息香酸を使用して、スキーム 39 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.30 - 8.18 (m, 1H), 7.82 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 2H), 7.54 - 7.40 (m, 1H), 7.03 - 6.93 (m, 2H), 4.61 (dd, J = 19.0, 3.8 Hz, 2H), 4.52 (td, J = 9.6, 8.3, 4.7 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.28 - 4.11 (m, 1H), 4.06 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (dt, J = 9.7, 5.9 Hz, 1H), 3.76 - 3.58 (m, 1H), 2.26 (tt, J = 10.2, 5.1 Hz, 0.6H), 2.06 (dq, J = 13.0, 6.5 Hz, 2H), 1.93 (s, 0.4H), 1.80 (dq, J = 8.3, 6.5 Hz, 2H), 1.54 (h, J = 7.4 Hz, 2H), 1.01 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

20

30

【1054】

【化 3 7 2】



40

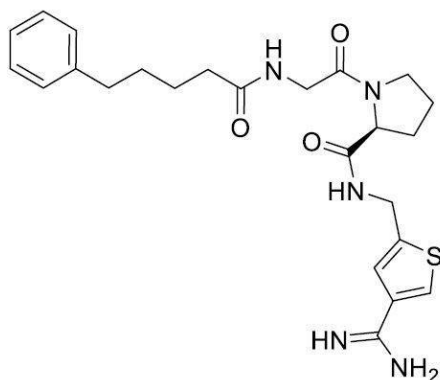
(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-(2-{[4-(ペンチルオキシ)フェニル]ホルムアミド}アセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 79): (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-(2-{[4-(ペンチルオキシ)フェニル]ホルムアミド}アセチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを、4-(ペンチルオキシ)安息香酸を使用して、スキーム 39 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.29 - 8.17 (m, 1H), 7.82 (d

50

d, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.03 – 6.93 (m, 2H), 4.66 – 4.48 (m, 2H), 4.29 – 4.14 (m, 1H), 4.06 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.80 (dt, $J = 9.4, 5.8$ Hz, 1H), 3.76 – 3.58 (m, 1H), 2.31 – 2.17 (m, 0.7H), 2.06 (dq, $J = 11.5, 5.7, 4.6$ Hz, 3H), 1.95 (s, 0.3H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.55 – 1.36 (m, 4H), 0.97 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H).

【1055】

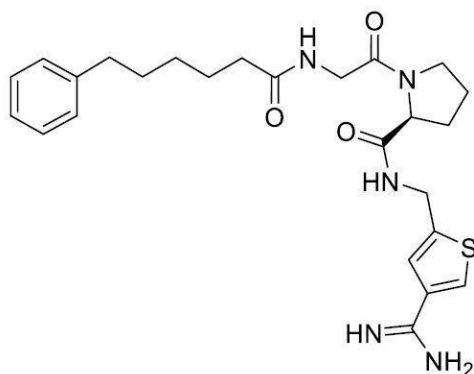
【化373】



(2S)-N-[(4-carbamimidoylthiophen-2-yl)methyl]-1-[2-(5-phenylpentanamide)acetyl]pyrrolidine-2-carboxamide (化合物80): (2S)-N-[(4-carbamimidoylthiophen-2-yl)methyl]-1-[2-(5-phenylpentanamide)acetyl]pyrrolidine-2-carboxamideを、5-フェニル吉草酸を使用して、スキーム39に従って調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.40 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 1H), 7.25 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J = 17.0, 7.7$ Hz, 3H), 4.2 – 4.42 (m, 3H), 4.12 – 3.87 (m, 2H), 3.80 – 3.57 (m, 2H), 2.64 (t, $J = 4.4$ Hz, 2H), 2.35 – 2.14 (m, 3H), 2.04 (h, $J = 6.4, 5.8$ Hz, 3H), 1.67 (p, $J = 3.6$ Hz, 4H).

【1056】

【化374】

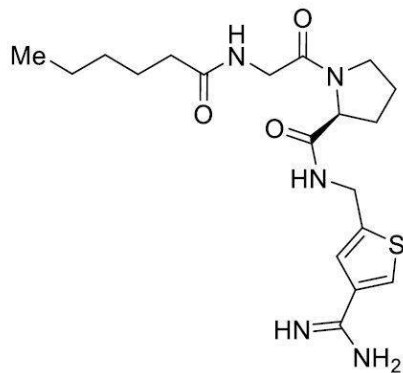


(2S)-N-[(4-carbamimidoylthiophen-2-yl)methyl]-1-[2-(6-phenylhexanamide)acetyl]pyrrolidine-2-carboxamide (化合物81): (2S)-N-[(4-carbamimidoylthiophen-2-yl)methyl]-1-[2-(6-phenylhexanamide)acetyl]pyrrolidine-2-carboxamideを、

6-フェニルカプロン酸を使用して、スキーム39に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.40 (m, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 3H), 4.66 – 4.53 (m, 2H), 4.49 (ddd, J = 20.0, 8.3, 2.8 Hz, 1H), 4.12 – 3.85 (m, 2H), 3.79 – 3.64 (m, 1H), 3.62 (dt, J = 9.2, 6.4 Hz, 1H), 2.62 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.32 – 2.14 (m, 3H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 4H), 1.45 – 1.29 (m, 2H).

【1057】

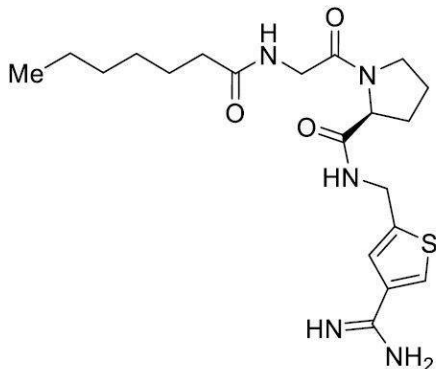
【化375】



(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-(2-ヘキサンアミドアセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物82) : (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-(2-ヘキサンアミドアセチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを、ヘキサン酸を使用して、スキーム39に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.26 (dd, J = 3.8, 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 1H), 4.66 – 4.54 (m, 2H), 4.56 – 4.43 (m, 1H), 4.12 – 3.85 (m, 2H), 3.80 – 3.54 (m, 2H), 2.34 – 2.17 (m, 2.7H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 0.3H), 1.63 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.40 – 1.28 (m, 5H), 1.05 – 0.88 (m, 4H).

【1058】

【化376】

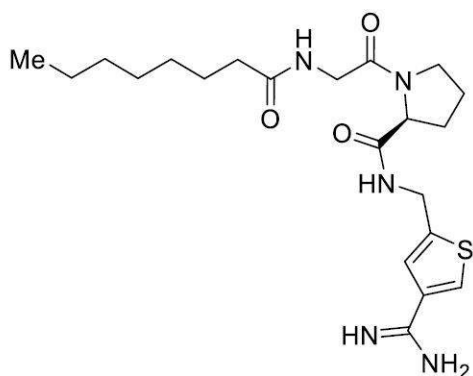


(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-(2-

ヘプタンアミドアセチル) ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 83) : (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル]-1-(2-ヘプタンアミドアセチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを、ヘプタン酸を使用して、スキーム 39 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.29 – 8.24 (m, 1H), 7.52 – 7.41 (m, 1H), 4.68 – 4.52 (m, 2H), 4.50 (ddd, J = 20.6, 8.2, 2.6 Hz, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 4.03 – 3.85 (m, 1H), 3.80 – 3.52 (m, 2H), 2.36 – 2.15 (m, 2.7H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 0.3H), 1.62 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.44 – 1.29 (m, 6H), 1.05 – 0.88 (m, 4H).

【1059】

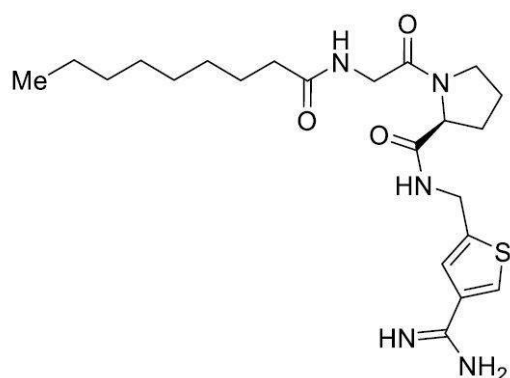
【化377】



(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル]-1-(2-オクタンアミドアセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 84) : (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル]-1-(2-オクタンアミドアセチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを、カプリル酸を使用して、スキーム 39 に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.57 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 4.64 – 4.44 (m, 2H), 4.50 (ddd, J = 21.1, 8.2, 2.7 Hz, 1H), 4.11 – 3.90 (m, 2H), 3.80 – 3.54 (m, 3H), 2.34 – 2.12 (m, 2.7H), 2.11 – 1.96 (m, 3H), 1.93 (dd, J = 12.2, 6.7 Hz, 0.3H), 1.63 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.39 – 1.28 (m, 8H), 1.01 – 0.88 (m, 4H).

【1060】

【化378】



10

20

30

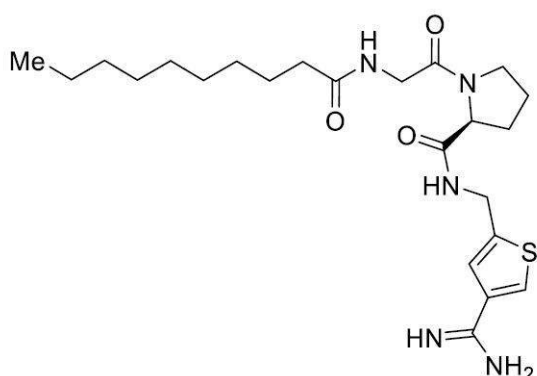
40

50

(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-(2-ノナンアミドアセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物85): (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-(2-ノナンアミドアセチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを、ノナン酸を使用して、スキーム39に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 4.64 – 4.44 (m, 2H), 4.50 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.12 – 3.88 (m, 2H), 3.80 – 3.55 (m, 2H), 2.34 – 2.17 (m, 2.65H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.93 (dd, J = 12.1, 6.6 Hz, 0.35H), 1.63 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.33 (t, J = 6.4 Hz, 10H), 1.01 – 0.88 (m, 4H).

[1061]

[化379]



(2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-(2-デカンアミドアセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物86): (2S)-N-[(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-1-(2-デカンアミドアセチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを、カプリン酸を使用して、スキーム39に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.58 (s, 1H), 8.25 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 4.64 – 4.44 (m, 2H), 4.50 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 4.12 – 3.95 (m, 2H), 3.80 – 3.55 (m, 2H), 2.32 – 2.17 (m, 2.7H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.91 (s, .03H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.32 (d, J = 6.7 Hz, 12H), 1.05 – 0.88 (m, 4H).

[1062]

スキーム40. (ベンジル=(2-((S)-8-(((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)カルバモイル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-2-オキソエチル)((2S,3S,4S,5S)-2,3,4,5-テトラキス(ベンジルオキシ)ヘキシル)カルバメート(化合物87)の合成

10

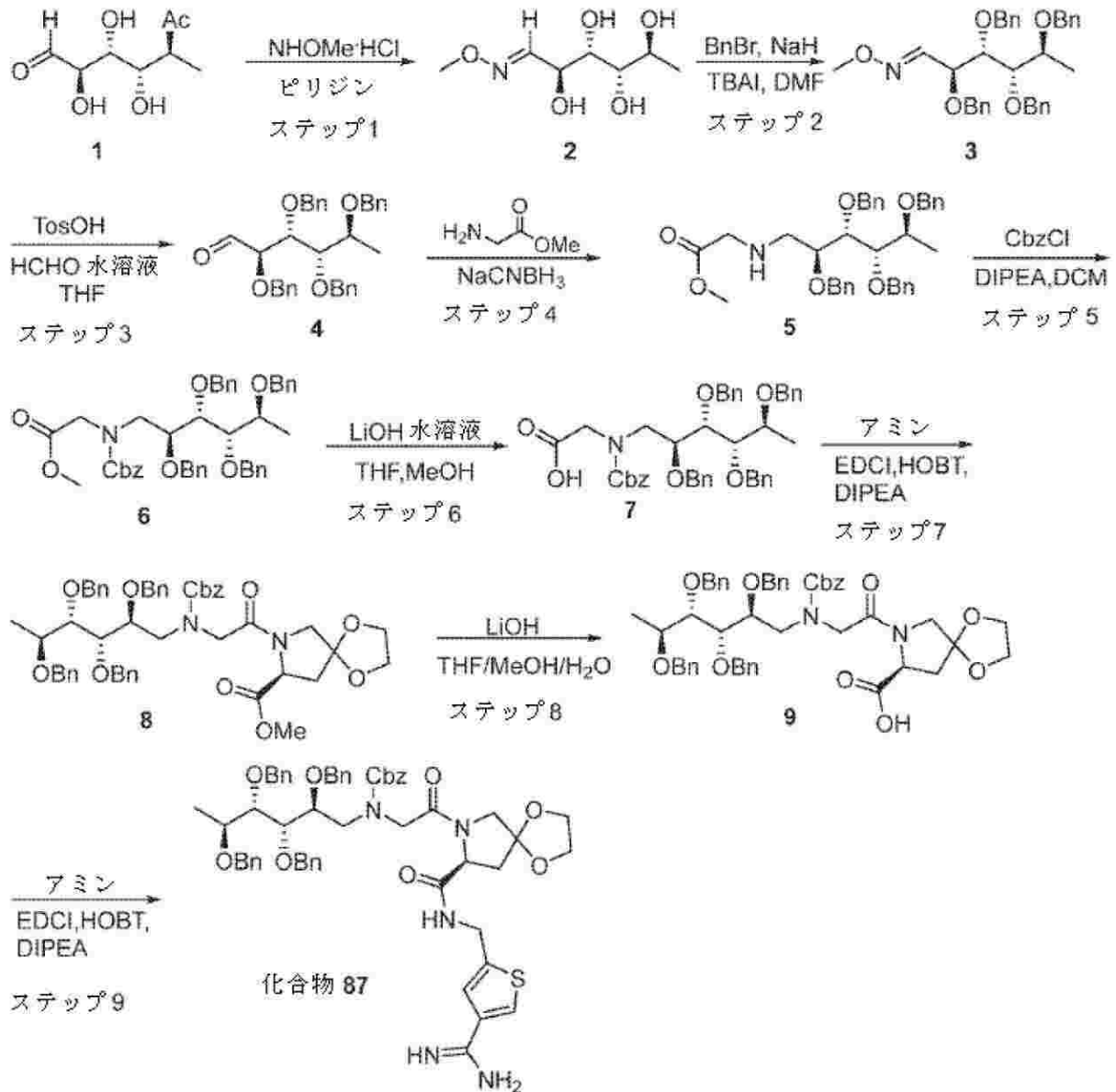
20

30

40

50

【化 3 8 0】



ステップ1：ピリジン（50 mL）中の中間体1（5.00 g、33.3 mmol）及びO-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（3.3 g、24 mmol）の溶液をN₂雰囲気下にて70℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、8グラムの粗製中間体2を無色の油状物として得、次のステップに直接使用した。

【1063】

ステップ2：0℃のDMF（250 mL）中の上記粗製中間体2の攪拌溶液にNaH（55%鉱油分散、10.2 g、233 mmol）を数回に分けて加え、混合物をN₂雰囲気下にて1時間攪拌した。得られた混合物を0℃まで冷却した後、BnBr（23.75 mL、200 mmol）及びBu₄NI（TBAI）（1.23 g、3.33 mmol）を加えた。室温で18時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣をAcOEt（500 mL）で溶解し、混合物を水（2×500 mL）及びブライン（2×500 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：AcOEt＝15：1）によって精製して、中間体3（8.3 g、2ステップでの収率55%）を淡黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z： 554（M+H）⁺。

【1064】

ステップ3：室温のTHF及び36～38% HCHO（2.5：1、65 mL）の中

間体3 (3.5 g、6.5 mmol) の攪拌溶液に $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.23 g、6.56 mmol) を加えた。混合物を室温で12時間攪拌した後、反応物を飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチした。得られた混合物を AcOEt (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機相を H_2O (2×100 mL) 及びブライン (2×100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。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 (ヘキサン： AcOEt = 20 : 1) によって精製して、中間体4 (2.9 g、収率88%) を淡黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 525 (M+H)⁺.

【1065】

ステップ4：中間体4 (1 g、2 mmol) 及びグリシン酸メチル (170 mg、2 mmol) を THF (50 mL) 中に溶解し、室温で1時間攪拌した後、 NaCNBH_3 (140 mg、2.22 mmol) を加え、混合物を一晩攪拌した。反応物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。得られた混合物を AcOEt (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機相を H_2O (2×100 mL) 及びブライン (2×100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。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 (ヘキサン： AcOEt = 20 : 1) によって精製して、中間体5 (620 mg、収率55%) を淡黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 598 (M+H)⁺.

【1066】

ステップ5：DCM (20 mL) 中の中間体5 (620 mg、1.03 mmol) の溶液にカルボノクロリド酸ベンジル (176 mg、1.03 mmol) をゆっくりと加え、続いて、0.5 mL の DIPEA を 0℃ で加えた。反応物を1時間で室温まで温め、更に6時間攪拌した後、飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチした。得られた混合物を AcOEt (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機相を H_2O (2×100 mL) 及びブライン (2×100 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。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 (ヘキサン： AcOEt = 10 : 1) によって精製して、中間体6 (700 mg、収率93%) を淡黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 732 (M+H)⁺.

【1067】

ステップ6：MeOH (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の中間体6 (250 mg、0.34 mmol) の溶液に水酸化リチウム一水和物 (40 mg、1.695 mmol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、1/5 の体積に濃縮し、水で希釈し、MTBE で2回で洗浄した。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、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (DCM：MeOH = 30 : 1) によって精製して、中間体7 (230 mg、収率94%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 718 (M+H)⁺.

【1068】

ステップ7：DMF (5 mL) 中の中間体7 (220 mg、0.30 mmol) 及び (S)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ [4.4] ノナン-8-カルボン酸メチル塩酸塩 (67 mg、0.30 mmol) の混合物に EDCI (58 mg、0.3 mmol) 及び HOBt (41 mg、0.3 mmol)、続いて、DIPEA (273 mg、2.12 mmol) を 0℃ で加えた。混合物を 25℃ で16時間攪拌した後、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た。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE： EtOAc = 50 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、化合物8 (300 mg、収率100%) を薄黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) (m/z) : 887 (M+H)⁺.

【1069】

ステップ8：MeOH (5 mL)、水 (1 mL)、及び THF 中の中間体8 (110 mg、0.12 mmol) の溶液に水酸化リチウム一水和物 (40 mg、1.695 mmol)

l)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌した後、1/5の体積に濃縮し、水で希釈し、MTBEで2回で洗浄した。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Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー(DCM:MeOH=30:1)によって精製して、中間体9(100mg、収率95%)を白色固体として得た。LC/MS (ESI) (m/z): 873 (M+H)⁺.

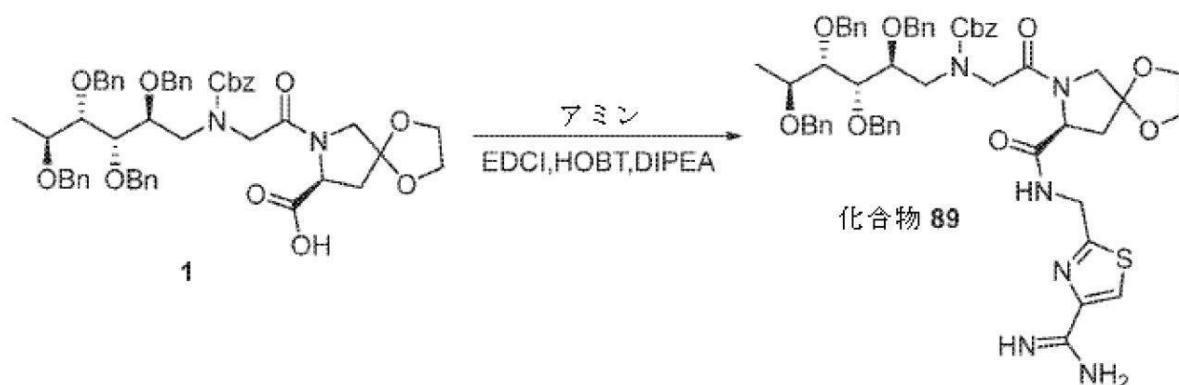
【1070】

ステップ9: DMF (5mL) 中の中間体9 (50mg、0.06mmol) 及び5-(アミノメチル)チオフェン-3-カルボキシミジアミド(9.3mg、0.06mmol)の混合物にEDCI(12mg、0.06mmol)及びHOBT(8mg、0.06mmol)、続いて、DIPEA(136mg、1mmol)を0℃で加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した後、DCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物87(40mg、収率66%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 – 7.18 (m, 25H), 5.07 – 4.91 (m, 2H), 4.75 – 4.21 (m, 12H), 3.97 – 3.51 (m, 14H), 2.68 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 1.20 – 1.14 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.3 Hz, 2H). LC/MS (ESI) (m/z): 1010 (M+H)⁺.

【1071】

スキーム41. ベンジル = (2 - ((S) - 8 - (((4 - カルバミミドイルチアゾール - 2 - イル) メチル) カルバモイル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4.4] ノナン - 7 - イル) - 2 - オキソエチル) ((2S, 3S, 4S, 5S) - 2, 3, 4, 5 - テトラキス (ベンジルオキシ) ヘキシル) カルバメート (化合物89) の合成

【化381】



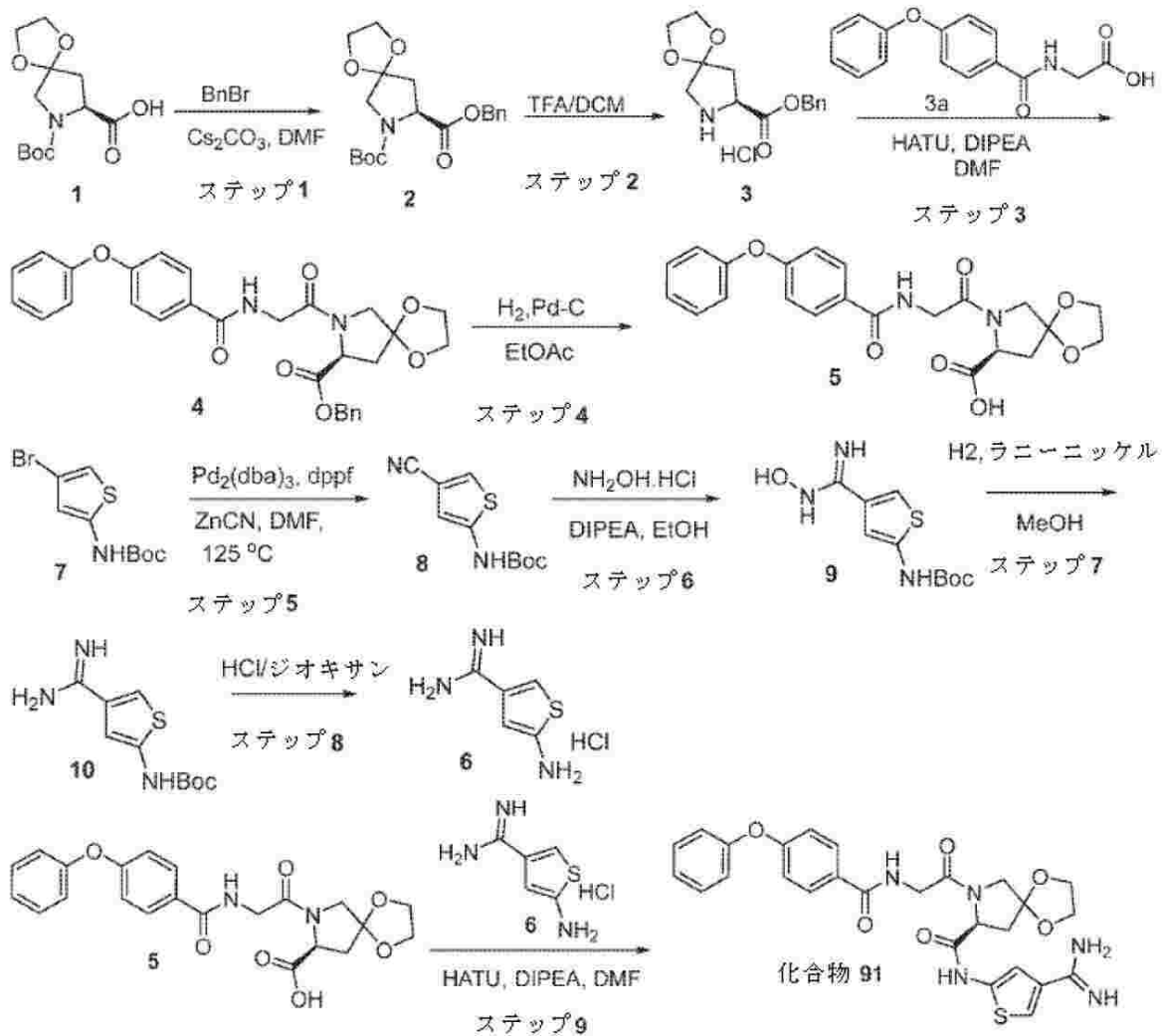
ステップ1: DMF (5mL) 中の中間体1 (50mg、0.06mmol) 及び2-(アミノメチル)チアゾール-4-カルボキシミジアミド(9.3mg、0.06mmol)の混合物にEDCI(12mg、0.06mmol)及びHOBT(8mg、0.06mmol)、続いて、DIPEA(136mg、1mmol)を0℃で加えた。混合物を25℃で16時間攪拌した後、DCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物89(25mg、収率41%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.39 – 7.22 (m, 25H), 5.07 – 4.96 (m, 2H), 4.74 – 4.23 (m, 14H), 4.04 – 3.49 (m, 18H), 2.38 – 2.14 (m, 1H), 2.02

(s, 1H), 1.13 (dd, J = 47.1, 5.7 Hz, 3H). LC/MS (ESI) (m/z): 1011 (M+H)⁺.

【1072】

スキーム42. (8S)-N-(4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサー-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド(化合物91)の合成

【化382】



ステップ1: DMF (50 mL) 中の中間体1 (5 g、18.30 mmol) の溶液に炭酸セシウム (8.94 g、27.44 mmol、1.5当量) をアルゴン雰囲気下にて0℃で加えた。BnBr (2.61 mL、21.96 mmol、1.2当量) を滴加し、反応物を室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。2つの層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、淡黄色の固体を得た。固体をヘキサンでトリチュレートして、中間体2 (6.5 g、17.89 mmol、収率97.76%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 365 (M+H)⁺.

【1073】

ステップ2: ジクロロメタン (100 mL) 中の中間体2 (6.5 g、17.89 mmol、1当量) の溶液にトリフルオロ酢酸 (13.69 mL、178.86 mmol、10当量) を室温で加えた。反応物を3時間攪拌し、次いで、濃縮乾固した。CombiFlash (登録商標); 80 g カラム; 溶媒A=ヘキサン、溶媒B=EtOAc; 100% A~30% Bによる精製により、中間体3 (4.56 g、17.32 mmol、収率9

6.83%)を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 265 (M+H)⁺.

【1074】

ステップ3: ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の4-フェノキシフェニルホルムアミド酢酸、3a (0.31 g、1.13 mmol、1当量)、中間体3 (0.33 g、1.24 mmol、1.1当量)、及びN-エチルジイソプロピルアミン (0.79 mL、4.50 mmol、4当量)の溶液に2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (0.64 g、1.69 mmol、1.5当量)を加えた。反応物を室温で30分間攪拌した。水 (2 mL)を加え、沈殿物を濾過して、(0.5 g、0.97 mmol、収率86.0%)の中間体4を茶色の固体として得た。この固体を更に精製することなく、次のステップに使用した。LC/MS (ESI) m/z : 517 (M+H)⁺.

10

【1075】

ステップ4: 酢酸エチル (10 mL) 中の中間体4 (0.5 g、0.97 mmol、1当量)の溶液にPd/C (0.21 g、0.1 mmol、0.1当量)を加えた。フラスコを排気し、次いで、水素ガスをバルーンで再充填した。反応物を水素下にて室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、セライトパッドに通して濾過し、次いで、濃縮乾固して、中間体5 (0.4 g、0.938 mmol、収率96.91%)を薄黄色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 428 (M+H)⁺.

【1076】

20

ステップ5: DMF (5 mL) 中の中間体7 (1.2 g、4.31 mmol、1当量)、ZnCN ((1.01 g、8.63 mmol、2当量)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.40 g、0.43 mmol、0.1当量)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (0.48 g、0.86 mmol、0.2当量)の溶液を125℃まで加熱し、1.5時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、次いで、水及びEtOAcで希釈した。2つの層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して、茶色の油状物を得た。Combiflash (登録商標); 40 g カラム、溶媒A=CH₂Cl₂、溶媒B=MeOH、100%A~3%Bによる精製により、中間体8 (0.8 g、3.57 mmol、収率82.68%)を茶色の粘着性油状物として得た。

30

【1077】

ステップ6: エタノール (5 mL) 中の中間体8 (0.15 g、0.67 mmol、1当量)及び塩酸ヒドロキシルアミン (0.12 g、1.67 mmol、2.5当量)の混合物にN-エチルジイソプロピルアミン (0.35 mL、2.01 mmol、3当量)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を濃縮乾固し、残渣を水及びCH₂Cl₂で希釈した。2つの層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。Combiflash (登録商標); 12 g カラム; 溶媒A=CH₂Cl₂、溶媒B=MeOH、100%A~5%Bによる精製により、中間体9 (0.15 g、0.58 mmol、収率87.16%)を茶色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 258 (M+H)⁺.

40

【1078】

ステップ7: MeOH (3 mL) 中の中間体9 (0.2 g、0.78 mmol、1当量)の溶液に酢酸 (0.1 mL) 及び50重量%アルミナ担持ニッケル触媒 (0.046 g、0.78 mmol、1当量)を加えた。フラスコを排気し、次いで、水素ガスをバルーンで再充填した。反応物を30℃で2時間攪拌し、セライトパッドに通して濾過し、濃縮して、中間体10 (0.09 g、0.37 mmol、収率47.98%)を黄色の固体として得た。更に精製することなく、次のステップに使用した。LC/MS (ESI) m/z : 242 (M+H)⁺.

【1079】

ステップ8: HCl/1,4-ジオキサン (4 mL、4 M) 中の中間体10 (0.09

50

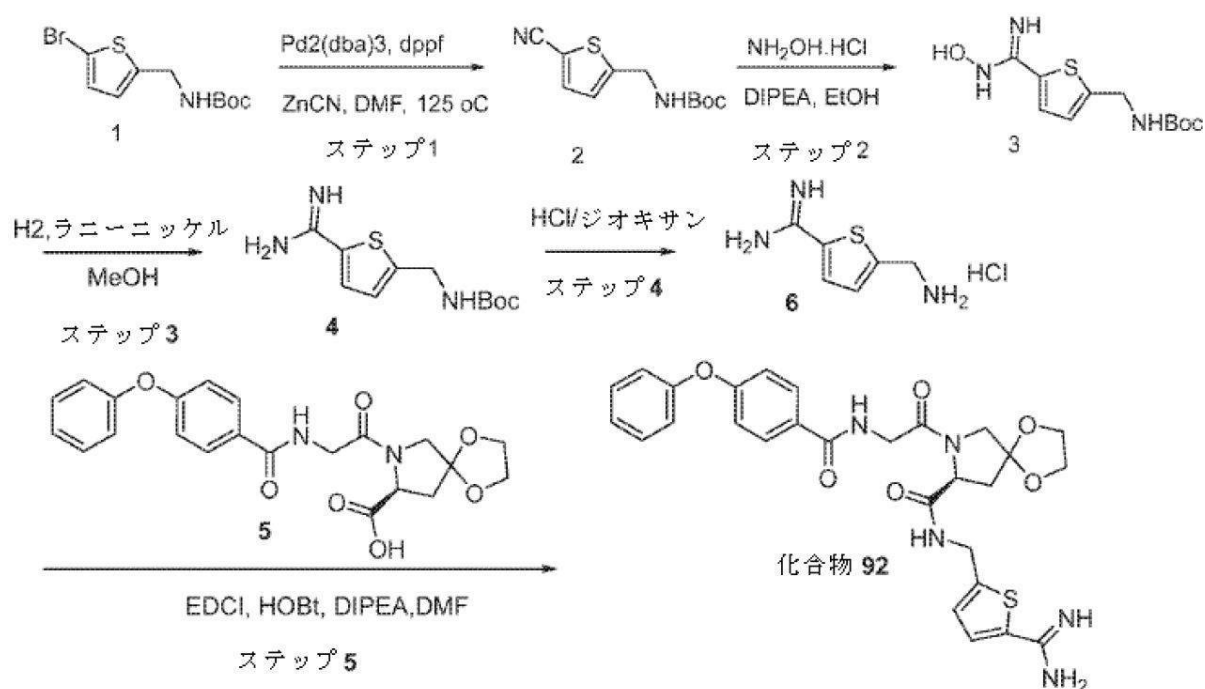
g、0.37 mmol、1当量)の溶液を室温で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固して、化合物6(50 mg、収率95%)を黄色の固体として、得これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) m/z : 142 ($M+H$)⁺.

【1080】

ステップ9: DMF (2 mL) 中の中間体5 (0.04 g、0.094 mmol、1当量) 及び化合物(6) (0.018 g、0.103 mmol、1.1当量)の混合物にHATU (0.054 g、0.141 mmol、1.5当量)、続いて、N-エチルジイソプロピルアミン (0.066 mL、0.375 mmol、4当量)を加えた。反応物を室温で0.5時間攪拌し、次いで、分取HPLCを使用して直接精製して、化合物91 (10 mg、収率10.0%)を茶色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.99 (bs, 1H), 8.55 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.52 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.91 – 7.89 (m, 2H), 7.45 – 7.43 (m, 2H), 7.39 – 7.36 (m, 1H), 7.29 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 – 7.03 (m, 2H), 5.68 (dd, J = 11.2, 11.2 Hz, 1H), 4.43 – 4.38 (m, 1H), 4.74 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.37 – 4.30 (m, 2H), 4.03 (dd, J = 16.8, 16.8 Hz, 1H), 3.95 – 3.80 (m, 2H), 3.77 – 3.61 (m, 2H), 3.59 – 3.48 (m, 1H), 2.30 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.53 – 2.35 (m, 2H), 2.10 – 2.06 (m, 1H). LC/MS (ESI) m/z : 550 ($M+H$)⁺.

【1081】

スキーム43. (8*S*)-N-[(5-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル]-7-{2-[(4-フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド(化合物92)の合成【化383】



ステップ1: ジメチル-ホルムアミド (15 mL) 中の中間体1 (2.8 g、9.58

mmol、1当量)、ZnCN (1.69 g、14.37 mmol、1.5当量)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.88 g、0.96 mmol、0.1当量)、及び1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (1.06 g、1.92 mmol、0.2当量) の混合物を加熱し、アルゴン下にて125℃で3時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、次いで、水及びEtOAcで希釈した。2つの層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮して、茶色の油状物を得た。CombiFlash (登録商標) ; 80 g カラム、溶媒A=CH₂Cl₂、溶媒B=MeOH、100%溶媒A~5%Bによる精製により、中間体2 (1.8 g、7.55 mmol、収率78.82%) を茶色の固体として得た。

10

【1082】

ステップ2: エタノール (25 mL) 中の中間体2 (2.2 g、9.23 mmol、1当量) 及び塩酸ヒドロキシルアミン (1.64 g、23.08 mmol、2.5当量) の混合物にN-エチルジイソプロピルアミン (4.84 mL、27.70 mmol、3当量) を加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を濃縮乾固し、残渣を水及びCH₂Cl₂で希釈した。2つの層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。CombiFlash (登録商標) ; 80 g カラム; 溶媒A=CH₂Cl₂、溶媒B=MeOH、100%A~5%Bによる精製により、中間体3 (1.58 g、5.82 mmol、収率63.08%) を茶色の固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 272 (M+H)⁺。

20

【1083】

ステップ3: MeOH (15 mL) 中の中間体3 (1.2 g、4.42 mmol、1当量) の溶液に酢酸 (0.25 mL) 及び50重量%アルミナ担持ニッケル触媒 (0.52 g、4.42 mmol、1当量) を加えた。フラスコを排気し、次いで、水素ガスをバルーンで再充填した。反応物を30℃で16時間撹拌し、セライトパッドに通して濾過し、濃縮して、中間体4 (1.09 g、4.31 mmol、収率97.41%) を黄色の固体として得た。更に精製することなく、次のステップに使用した。LC/MS (ESI) m/z: 256 (M+H)⁺。

【1084】

ステップ4: HCl/1, 4-ジオキサン (3 mL、4 M) 中の中間体4 (0.1 g、0.37 mmol、1当量) の溶液を室温で3時間撹拌した。反応混合物を濃縮乾固して、中間体6 (60 mg、収率98.7%) を黄色の固体として得、これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) m/z: 156 (M+H)⁺。

30

【1085】

ステップ5: DMF (3 mL) 中の化合物5 (0.02 g、0.047 mmol、1当量)、5、及び中間体6 (0.013 g、0.069 mmol、1.48当量) の混合物に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.016 g、0.083 mmol、1.76当量)、HOBt (0.012 g、0.069 mmol、1.48当量) を加え、次いで、氷浴温度に冷却した。N-エチルジイソプロピルアミン (0.024 g、0.033 mL、0.188 mmol、4当量) を加え、反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を濃縮し、分取HPLCを直接使用して精製して、1 mg の化合物92を得た。LC/MS (ESI) m/z: 564 (M+H)⁺。

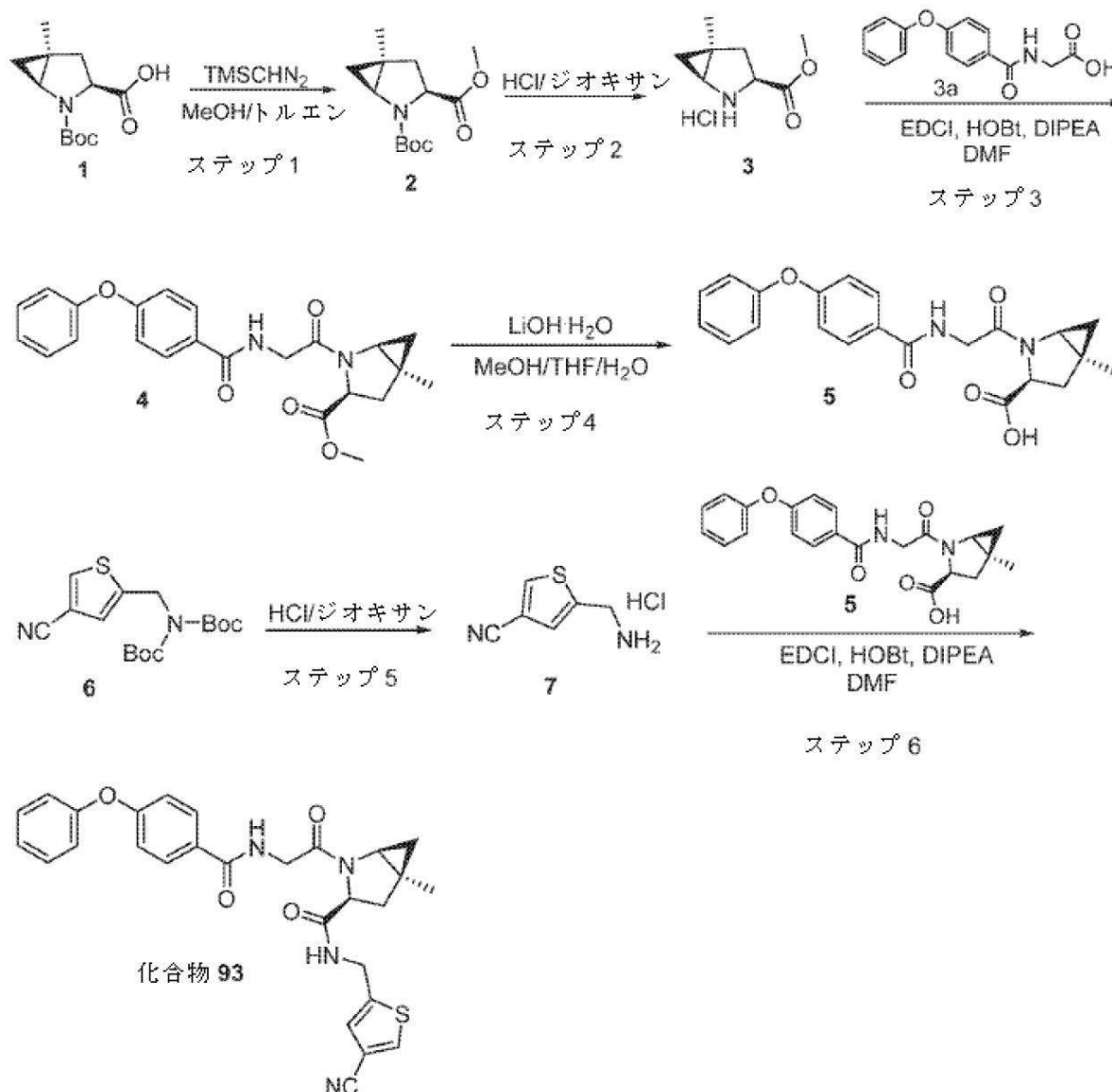
40

【1086】

スキーム44. (1S, 3S, 5S)-N-((4-シアノチオフェン-2-イル)メチル)-5-メチル-2-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-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93) の合成

50

【化 3 8 4】



ステップ 1 : MeOH (1 mL) 及びトルエン (2.5 mL) 中の中間体 1 (100 mg、0.41 mmol) の溶液に TMSCHN₂ (0.41 mL、0.84 mmol、2 M) を N₂ 雰囲気下にて 0℃ で滴加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を AcOH でクエンチし、真空下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 50 : 1 ~ 3 : 1) によって精製して、中間体 2 (100 mg、収率 94.5%) を色の薄い油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 256 (M+H)⁺。

【1087】

ステップ 2 : HCl / 1,4-ジオキサン (2 mL、4 M) 中の中間体 2 (100 mg、0.41 mmol) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をエーテルで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固して、中間体 3 (75 mg、収率 99.9%) を無色の油状物として得た。これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) m/z : 156 (M+H)⁺。

【1088】

ステップ 3 : DMF (3 mL) 中の中間体 3 (75 mg、0.39 mmol) 及び化合物 3a (106 mg、0.39 mmol) の混合物に DIPEA (252 mg、1.95 mmol) を 0℃ で加え、続いて、EDCI (134 mg、0.70 mmol)、HOBT (79 mg、0.59 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混

化合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc＝10：1～2：1）によって精製して、中間体4（120mg、収率75.1%）を黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI）m/z：409（M+H）⁺。

【1089】

ステップ4：THF（1mL）及びMeOH（2mL）中の中間体4（120mg、0.29mmol）の溶液に水（1mL）中の水酸化リチウム（59mg、1.47mmol）の溶液を0℃で加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで2回洗浄した。水層を0.5M HCl水溶液でpH約5に酸性化し、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、中間体5（115mg、収率99.3%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI）m/z：395（M+H）⁺。

【1090】

ステップ5：HCl／1，4－ジオキサン（5mL、4M）中の中間体6（500mg、1.48mmol）の混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、DCMで洗浄し、真空下で乾燥させ、中間体7（200mg、収率98.0%）を黄色の固体として得た。これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS（ESI）m/z：139（M+H）⁺。

【1091】

ステップ6：DMF（3mL）中の化合物5（115mg、0.29mmol）及び中間体7（75mg、0.44mmol）の混合物にDIPEA（187mg、1.45mmol）を0℃で加え、続いて、EDCI（100mg、0.52mmol）及びHOBt（59mg、0.44mmol）を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をEtOAcで希釈し、飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を分取HPLCによって精製して、化合物93（2.3mg、収率1.5%）を白色固体として得た。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 8.70（t，J＝5.6Hz，1H），8.57（t，J＝6.0Hz，1H），8.39（d，J＝1.2Hz，1H），7.91－7.88（m，2H），7.47－7.43（m，2H），7.30（d，J＝0.8Hz，1H），7.22（t，J＝7.4Hz，1H），7.10（d，J＝7.6Hz，2H），7.05－7.02（m，2H），4.66（dd，J＝11.2，11.2Hz，1H），4.43－4.38（m，2H），4.37－4.30（m，1H），4.03（dd，J＝16.8，16.8Hz，1H），3.59－3.48（m，1H），2.30（t，J＝12.4Hz，1H），1.97（dd，J＝13.6，13.6Hz，1H），1.23（s，3H），1.17（dd，J＝4.8，4.8Hz，1H），0.68（t，J＝5.4Hz，1H）。LC/MS（ESI）m/z：515（M+H）⁺。

【1092】

スキーム45.（1S，3S，5S）－N－（（4－（（Z）－N'－ヒドロキシカルバミミドイル）チオフェン－2－イル）メチル）－5－メチル－2－（（4－フェノキシベンゾイル）グリシル）－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94）の合成

10

20

30

40

50

ステップ 1
 ステップ 2

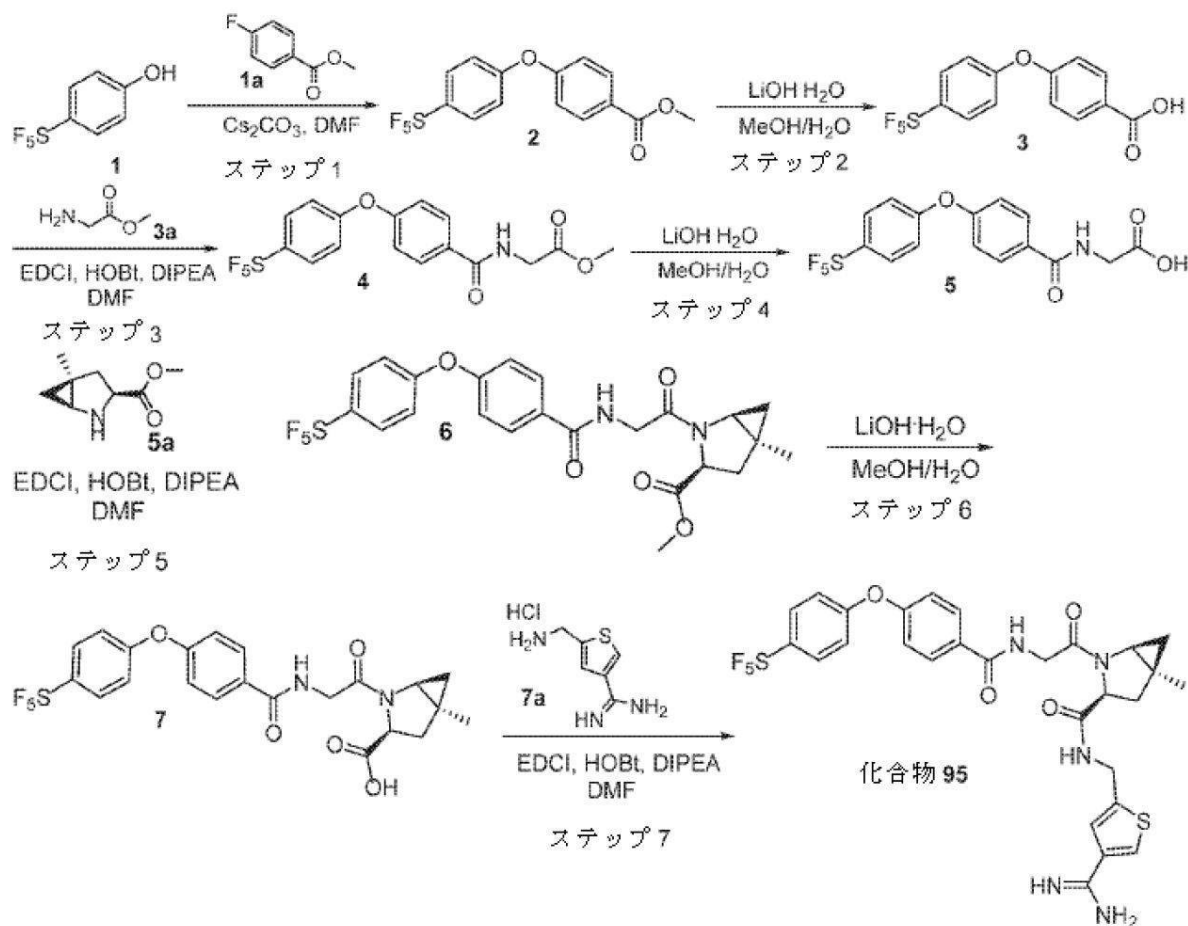
化合物 **94**

20

30

50

【化 3 8 6】



ステップ 1：DMF（5mL）中の中間体 1（260mg、1.18mmol）の溶液に化合物 1a（273mg、1.77mmol）及び Cs_2CO_3 を室温で加えた。混合物を 120°C で 16 時間攪拌した。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。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 9：1）によって精製して、中間体 2（122mg、収率 29.2%）を無色の油状物として得た。LC/MS（ESI）（ m/z ）： 355（ $M+H$ ） $^+$ 。

【1095】

ステップ 2：MeOH（5mL）及び水（1mL）中の中間体 2（122mg、0.34mmol）の溶液に $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ （145mg、3.4mmol）の溶液を 0°C で加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を 1/5 の体積まで濃縮し、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、中間体 3（100mg、収率 85.1%）を黄色の固体として得た。粗生成物を更に精製することなく、次のステップに使用した。LC/MS（ESI）（ m/z ）： 341（ $M+H$ ） $^+$ 。

【1096】

ステップ 3：DMF（5mL）中の中間体 3（100mg、0.29mmol）及び化合物 3a（55mg、0.44mmol）の混合物に DIPEA（0.24mL、1.45mmol）、EDCI（113mg、0.58mmol）及び HOBT（60mg、0.44mmol）を N_2 雰囲気下にて 0°C で加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。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、真空下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（PE：EtOAc = 3：2）によって精製して、中間体 4（80mg、

収率 66.7%) を無色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 412 (M+H)⁺.

【1097】

ステップ4: MeOH (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の中間体4 (81 mg、0.2 mmol) の溶液に LiOH·H₂O (83 mg、2.0 mmol) の溶液を 0℃ で加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を 1/5 の体積まで濃縮し、水で希釈し、MTBE で 2 回洗浄した。水層を 1 N 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 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮乾固して、中間体5 (75 mg、収率 96.2%) を黄色の固体として得た。粗生成物を更に精製することなく、次のステップに使用した。LC/MS (ESI) (m/z): 398 (M+H)⁺.

10

【1098】

ステップ5: DMF (5 mL) 中の中間体5 (75 mg、0.19 mmol) 及び化合物 5a (36 mg、0.23 mmol) の混合物に DIPEA (0.16 mL、0.95 mmol)、EDCI (72 mg、0.38 mmol) 及び HOBT (38 mg、0.29 mmol) を N₂ 雰囲気下にて 0℃ で加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 3:2) によって精製して、中間体6 (80 mg、収率 80.0%) を白色の半固形物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 535 (M+H)⁺.

20

【1099】

ステップ6: MeOH (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の中間体6 (80 mg、0.15 mmol) の溶液に LiOH·H₂O (63 mg、1.5 mmol) の溶液を 0℃ で加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を 1/5 の体積まで濃縮し、水で希釈し、MTBE で 2 回洗浄した。水層を 1 N 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 Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮乾固して、中間体7 (52 mg、収率 66.7%) を白色の半固形物として得た。粗生成物を更に精製することなく、次のステップに使用した。LC/MS (ESI) (m/z): 521 (M+H)⁺.

30

【1100】

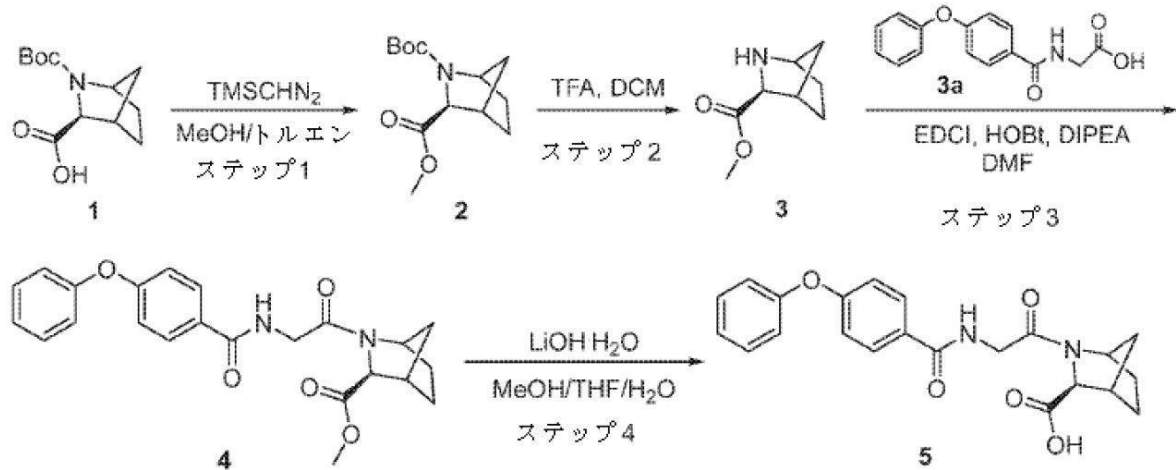
ステップ7: DMF (5 mL) 中の中間体7 (52 mg、0.1 mmol) 及び化合物 7a (38 mg、0.2 mmol) の混合物に DIPEA (0.08 mL、0.5 mmol)、EDCI (38 mg、0.2 mmol) 及び HOBT (20 mg、0.15 mmol) を N₂ 雰囲気下にて 0℃ で加えた。混合物を室温で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM: MeOH = 94:6) によって精製して、化合物 95 (12 mg、粗製) を茶色の固体として得た。生成物を分取 HPLC によって更に精製して、化合物 95 (1.4 mg、収率 2.1%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.49 (s, 1H), 8.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 8.9, 2.1 Hz, 5H), 4.60 – 4.52 (m, 3H), 4.37 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 3.41 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.17 (dt, J = 6.8, 4.2 Hz, 2H), 1.29 (s, 3H), 1.15 (dd, J = 5.8, 2.5 Hz, 1H), 0.80 (t, J = 5.4 Hz, 1H); LC/MS (ESI) m/z : 658 (M+H)⁺.

40

【1101】

50

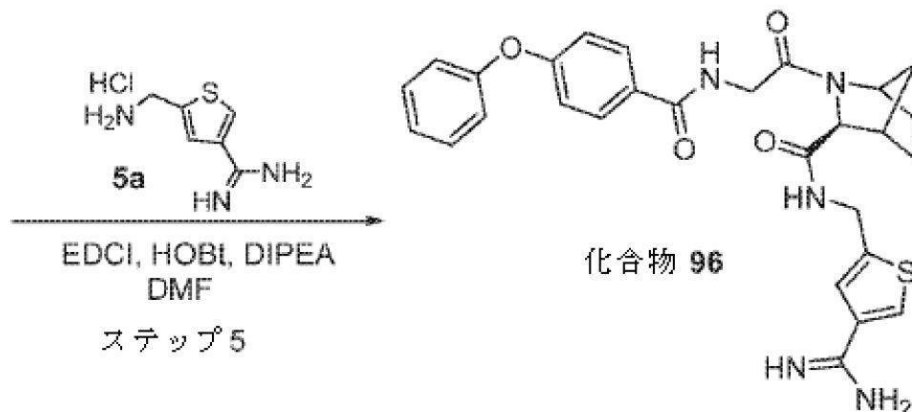
スキーム 47. (1R, 3R, 4S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-2-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド (96) の合成
【化 387】



10

【化 388】

20



30

ステップ 1: MeOH (2 mL) 及びトルエン (5 mL) 中の中間体 1 (500 mg、2.07 mmol) の溶液に TMSCHN₂ を N₂ 雰囲気下にて 0℃ で滴加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を氷酢酸でクエンチし、濾過し、真空下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE: EtOAc = 20:1 ~ 5:1) によって精製して、中間体 2 (517 mg、収率 97.7%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 200 (M-56+H)⁺。

【1102】

40

ステップ 2: DCM (6 mL) 中の中間体 2 (517 mg、2.02 mmol) の溶液に TFA (3 mL) を 0℃ で加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮乾固し、DCM で洗浄し、真空下で乾燥させて、中間体 3 (314 mg、収率 99.9%) を黄色の油状物として得た。これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) m/z: 156 (M+H)⁺。

【1103】

ステップ 3: DMF (5 mL) 中の中間体 3 (139 mg、0.89 mmol) 及び化合物 3a (243 mg、0.89 mmol) の混合物に DIPEA (0.8 mL)、続いて、HOBT (182 mg、1.34 mmol) 及び EDCI (310 mg、1.61 mmol) を N₂ 雰囲気下にて 0℃ で加えた。混合物を 35℃ で 2.5 時間攪拌した。混合

50

物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 100 : 1 ~ 20 : 1) によって精製して、中間体 4 (200 mg、収率 54.6%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 409 (M+H)⁺.

【1104】

ステップ 4 : MeOH (2 mL) 及び THF (1 mL) 中の中間体 4 (195 mg、0.48 mmol) の溶液に H₂O (1 mL) 中の LiOH · H₂O (57 mg、2.39 mmol) の溶液を 0℃ で加えた。混合物を 25℃ で 16 時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc で 2 回抽出した。水層を 2 M HCl 水溶液で酸性化し、EtOAc で 2 回洗浄し、有機層をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体 5 (171 mg、収率 90.8%) を白色固体として得た。これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) m/z : 395 (M+H)⁺.

【1105】

ステップ 5 : DMF (3 mL) 中の中間体 5 (60 mg、0.15 mmol) 及び化合物 5a (118 mg、0.76 mmol) の混合物に DIPEA (0.3 mL、1.52 mmol)、続いて、HOBt (62 mg、0.46 mmol) 及び EDCI (105 mg、0.55 mmol) を N₂ 雰囲気下にて 0℃ で加えた。混合物を 35℃ で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液及びブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (DCM : MeOH = 100 : 1 ~ 20 : 1) によって精製し、分取 HPLC によって更に精製して、化合物 96 (1.2 mg、収率 1.4%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (d, J = 11.4, 4.4 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 7.53 – 7.41 (m, 3H), 7.22 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.55 – 4.35 (m, 3H), 4.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.92 – 3.74 (m, 1H), 3.65 – 3.48 (m, 1H), 2.60 – 2.53 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.74 – 1.70 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 1H), 1.49 – 1.32 (m, 2H). LC/MS (ESI) m/z : 532 (M+H)⁺.

【1106】

一般的な方法

試薬は全て民間の供給元から入手し、精製することなく使用した。クロマトグラフィーは、Teledyne Combiflash (登録商標) Rf⁺ 機器を使用して、Redisep Gold カラムを用いて実施した。薄層クロマトグラフィー (TLC) は、Macherey Nagel SIL G-25 UV₂₅₄ プレートで実施した。展開したクロマトグラムの可視化は、紫外線下または CAM もしくは KMnO₄ で染色することによって行った。¹H NMR スペクトルは、VARIAN 400 MHz スペクトロメーターで記録した。化学シフトは、δ 値で報告し、残留溶媒のシグナルに対して内部参照されている。データは、次のように記録される : s = シングレット、d = ダブルレット、t = トリプレット、q = カルテット、m = マルチプレット、br = ブロード。生成物の相対純度及び質量は、Agilent 多波長検出器及び Agilent 6130 四重極型 MS 検出器を備えた Agilent 1200 HPLC システムにおいて、次の条件 : カラム : Kinetex EVO C18 100 Å、50 × 3.0 mm、2.6 μm を使用する LC/MS によって確認した。移動相 A : 0.1% ギ酸 / H₂O、B : 0.1% ギ酸 ACN。流量 : 1.0 mL / 分。温度 : 40℃。分析時間 : 5 分。特段の記載がない限り

、グラジエント：0～4.5分、10% B～95% B。最終化合物の純度は、Agilent 1200 HPLCシステムにおいて、次の条件：カラム：Kinetex EVO C18 100 Å、150×4.6mm、5 μmを使用して、220及び254 nmで決定し、254 nmで報告した。移動相A：0.1%ギ酸/H₂O、B：0.1%ギ酸ACN。流量：1.0 ml/分。温度：40℃。分析時間：30分。グラジエント：0～21分、10%～90% B。最終純度は、254 nmで報告した。逆相精製は、Waters分取HPLC-MSシステムにおいて、次の条件を使用して実施した。カラム：Gemini NX C18、150×30mm。移動相A：10 nMギ酸アンモニウム/H₂O、B：ACN。流量：40.0 ml/分。温度：RT。分析時間：9分。グラジエント：35%～55% BまたはBiotage Isolera One機器で、特に明記しない限り、次の条件：カラム：Snap Ultra C18、12 g；移動相A：0.1% FA/H₂O、B：CANを使用。流量：12 ml/分。グラジエント：18分で10～50% B。

【1107】

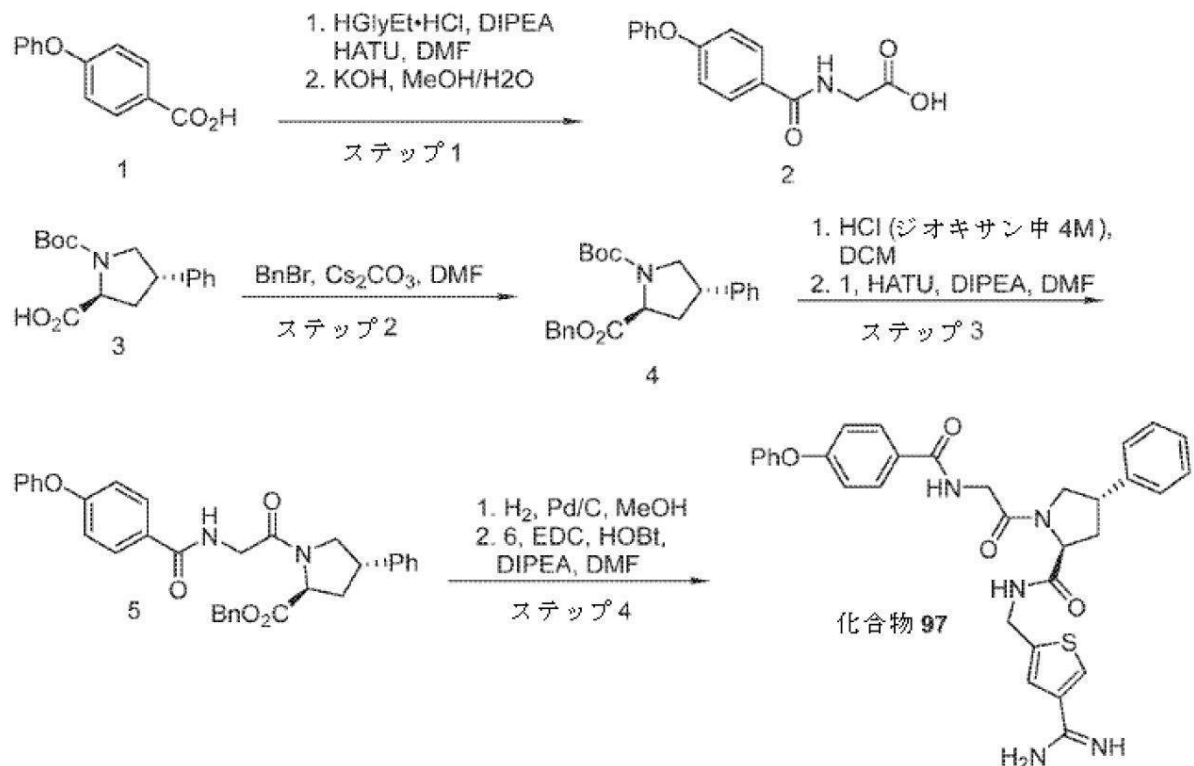
5-(アミノメチル)チオフエン-3-カルボキシミドアミドジヒドロクロリドの合成は、別途記載されている。

【1108】

方法A

スキーム48. (2S, 4S)-N-((4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-4-フェニルピロリジン-2-カルボキサミドヒドロフォルメート (化合物97) の合成

【化389】



ステップ1：磁気攪拌子を備えた100 mL丸底フラスコに、DMF (50 mL) 中に室温で溶解した中間体1 (2 g、9.336 mmol、1当量)、HATU (5.33 g、14.0 mmol、1.5当量)、及びグリシンエチルエステル (1.15 g、11.2 mmol、1.2当量)を導入した。DIPEA (6.03 g、8.13 mL、46.7 mmol、5当量)を同温度で滴加し、攪拌した。LC-MSによって出発物質の消失を確認した後、反応物をMeOH (25 mL) 及び水 (25 mL) で0℃で希釈し、ペレ

ット状の水酸化ナトリウム（4.47 g、187 mmol、20当量）を攪拌混合物に加えた。LC-MSによって出発物質の消失を確認した後、反応物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を集め、水及びブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物をクロロホルム及びエタノール（95：5）の混合物中に懸濁し、再結晶させて、化合物2（2.21 g、8.15 mmol、収率87.3%）を白色固体として得た。HPLC-MS（ESI）（m/z） [M+H]⁺、271.1.

【1109】

ステップ2：28 mLバイアルに、DMF（1.7 mL、0.2 M）中に溶解した中間体3（100 mg、0.343 mmol、1当量）及び炭酸セシウム（145 mg、0.446 mmol、1.3当量）を導入した。次いで、臭化ベンジル（76 mg、0.446 mmol、1.3当量）を加え、LC-MS分析が出発物質の完全な変換を示すまで、反応物を室温で攪拌した。反応物を飽和塩化アンモニウムでクエンチし、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を集め、水及びブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物をヘキサン／酢酸エチル（90：10～60：40）を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、中間体4（127 mg、0.334 mmol、収率97.2%）を白色固体として得た。HPLC-MS（ESI）（m/z） [M+H]⁺： 381.2.

【1110】

ステップ3パート1：磁気攪拌子を備えた20 mLバイアルに、DCM（3 mL、0.2 M）中に溶解した2-中間体4（157 mg、0.412 mmol、1当量）を導入し、混合物を0℃まで冷却した。HCl（117 mg、0.079 mL、1.029 mmol、ジオキサン中4 M、2.5当量）を滴加し、混合物を0℃で一晩攪拌すると、この時点で、LC-MS分析は出発物質の完全な変換を示した。混合物を減圧下で濃縮し、これを更に精製することなく次のステップに使用した。

【1111】

ステップ3パート2：攪拌子を備えた20 mLバイアルに、DMF（2 mL、0.201 M、17.7体積）中に溶解した中間体4（113 mg、0.402 mmol、1当量）及び化合物2（0.131 g、0.482 mmol、1.2当量）を導入した。次いで、HATU（0.229 g、0.602 mmol、1.5当量）を加え、最後にDIPEA（0.26 g、0.35 mL、2.01 mmol、5当量）を溶液に滴加した。溶液は、瞬時に明るい黄色になった。反応物を室温で一晩攪拌した。LC-MSでモニタリングして、反応が完了すると、反応物は、深い茶色に変化していた。混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を集め、水及びブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物をヘキサン／iPrOH（100：0～20：80）を溶離液として使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。生成物の中間体5（128 mg、0.239 mmol、収率59.6%）を固体として得た。HPLC-MS（ESI）（m/z） [M+H]⁺： 534.2.

【1112】

ステップ4パート1：磁気攪拌子を備えた8 mLバイアルに、MeOH（2 mL、0.12 M、15.6体積）中に溶解した中間体5（128 mg、0.239 mmol、1当量）を導入した。混合物を窒素のバブリングによって脱気し、Pd/C（0.239 mmol、1当量）を加えた。最後に、反応混合物を水素雰囲気下に置き、LC-MS分析が出発物質の完全な変換を示すまで攪拌した。混合物を窒素のバブリングによって脱気し、混合物をセライトで濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させ、（2S，4S）-1-〔2-〔（4-フェノキシフェニル）ホルムアミド〕アセチル〕-4-フェニルピロリジン-2-カルボン酸（82 mg、0.184 mmol、収率77.1%）を更に精製することなく後続のステップで使用した。HPLC-MS（ESI）（m/z） [M+H]⁺： 445.2.

【1113】

ステップ4パート2：攪拌子を備えた20mLバイアルに、DMF（0.5mL、0.135M、16.7体積）中に溶解した（2S，4S）-1-〔（4-フェノキシフェニル）ホルムアミド〕アセチル〕-4-フェニルピロリジン-2-カルボン酸（30mg、0.067mmol、1当量）、5-（アミノメチル）チオフエン-3-カルボキシミドアミドHCl塩（11mg、0.067mmol、1当量）、N-（3-ジメチルアミノプロピル）-N-エチルカルボジイミド塩酸塩（19mg、0.101mmol、1.5当量）及びHOBt（14mg、0.101mmol、1.5当量）を導入し、最後に、DIPEA（0.044g、0.059mL、0.337mmol、5当量）を溶液に滴加した。反応物をLC-MSによってモニタリングし、全ての出発物質が消費されたら、粗製混合物をMeCN/H₂O（100：0～50：50）を使用する逆相クロマトグラフィーによって精製した。溶媒を減圧下で除去し、固体をギ酸／ジオキサン溶液でトリチュレートし、濾過し、高真空下で乾燥させて、化合物97（10mg、0.018mmol、収率26.0%、純度94.3%、R_t=7.56分）を白色固体として得た。1H NMR（CD₃OD，400 MHz）：δ H 8.54（1H，s），5.99-5.91（1H，m），4.71（1H，s），4.27（1H，s），4.20（1H，s），4.18（2H，s），4.16-4.14（2H，m），3.85（1H，s），3.66-3.64（2H，m），3.61（1H，s），3.60（1H，s），3.58（1H，s），2.87（5H，t，J = 2.1 Hz），2.22（1H，s），2.11-2.04（2H，m）。HPLC-MS（ESI）（m/z）[M+H]⁺：582.3、R_t=2.65分。

【1114】

スキーム49.（2S，4R）-N-（（4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル）メチル）-1-（（4-フェノキシベンゾイル）グリシル）-4-（トリフルオロメチル）ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩（化合物98）の合成

10

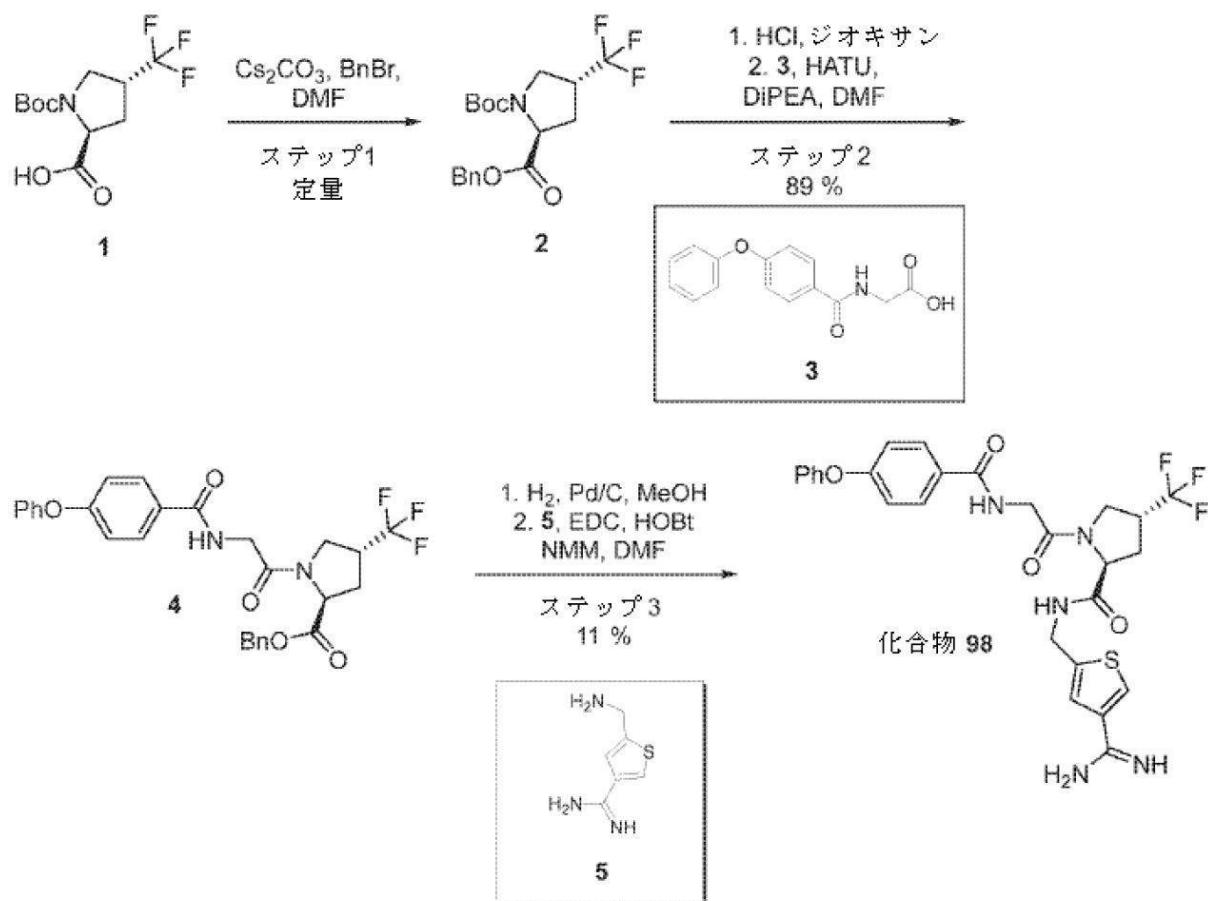
20

30

40

50

【化 3 9 0】



ステップ1：0℃のDMF（0.706mL、0.5M、7.06体積）中の中間体1（0.1g、0.353mmol、1当量）の溶液に炭酸セシウム（0.15g、0.459mmol、1.3当量）、続いて、臭化ベンジル（0.078g、0.055mL、0.459mmol、1.3当量）を加え、得られた不均一な混合物を23℃で16時間攪拌した。反応物を酢酸エチルで希釈し、セライトを懸濁液に加え、混合物をセライト上で濾過した。シリカゲルを加えてドライパックを調製して、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を0～25%酢酸エチル／ヘキサンのシリカゲルで精製して、中間体2（0.128g、0.343mmol、収率97.1%）を無色の油状物として得た。HPLC-MS（m/z）[M+Na]⁺：396、R_t=3.0分。

【1115】

ステップ2パート1：0℃のジオキサン（0.225mL、0.719M、3体積）中の中間体2（0.075g、0.201mmol、1当量）の溶液にジオキサン（1.00mL、4.00mmol、20当量）中の塩酸の4M溶液を加え、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、揮発性物質を減圧下で除去して、ベンジル＝（2S, 4R）-4-（トリフルオロメチル）ピロリジン-2-カルボキシレート塩酸塩（0.071g、粗製）を無色の油状物として得、これを精製することなく、次のステップに直接使用した。HPLC-MS（m/z）[M+H]⁺：274、R_t=1.2分。

【1116】

ステップ2パート2：0℃のDMF（0.35mL）中の化合物3（0.065g、0.241mmol、1.2当量）及び上記で得られたベンジル＝（2S, 4R）-4-（トリフルオロメチル）ピロリジン-2-カルボキシレート塩酸塩（0.071g、0.201mmol、1当量）の溶液にHATU（0.115g、0.302mmol、1.5当量）、続いて、DIPEA（0.13g、0.175mL、1.005mmol、5当

量)を加え、得られた混合物を0℃で攪拌した。水を加えて反応物をクエンチした。混合物を酢酸エチル中に取り、水層を分離し、有機層を水で2回で洗浄した。合わせた水層をEt₂Oで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルを混合物に加え、得られた揮発性物質を減圧下で除去した。次いで、固体残渣を0~100%酢酸エチル/ヘキサンのIscoでクロマトグラフ処理して、ベンジル中間体4(0.094g、0.179mmol、収率88.8%)を無色の油状物として得た。HPLC-MS (m/z) [M+H]⁺: 527、R_t=3.95分。

【1117】

ステップ3パート1:エタノール(1.78mL、0.1M、19.0体積)中の中間体4(0.094g、0.178mmol、1当量)の溶液を脱気した。次いで、Pd/C(0.019g、0.018mmol、0.1当量)を加え、溶液をもう一度バブリングによって脱気した。次いで、水素バルーンを加え、溶液を30秒間直接バブリングした。得られた懸濁液を23℃で1時間攪拌した。混合物を窒素で脱気し、DCMで希釈し、セライトを加え、混合物をセライトパッドで濾過し、DCM、次いで、EtOHですすいだ。揮発性物質を減圧下で除去して、(2S, 4R)-1-{2-[(4-フェノキシフェニル)-ホルムアミド]アセチル}-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.085g、粗製)を無色の固体として得、これを精製することなく、次のステップに直接使用した。HPLC-MS (m/z) [M+H]⁺: 437、R_t=3.2分。

【1118】

ステップ3パート2:0℃の(2S, 4R)-1-{2-[(4-フェノキシフェニル)-ホルムアミド]アセチル}-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.042g、0.096mmol、1当量)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.026g、0.192mmol、2当量)及びN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド塩酸塩(37mg、0.192mmol、2当量)を含むバイアルにDMF(0.962mL、0.1M、22.9体積)を加えた。45分後、化合物5(26mg、0.115mmol、1.2当量)、続いて、4-メチルモルホリン(0.049g、0.053mL、0.481mmol、5当量)を加え、得られた混合物を0℃で30分間攪拌した。水を加えて反応物をクエンチした。NH₄Cl(水溶液)及びHCl10%を加え、混合物をDCMで4回抽出した。合わせた有機層をブライン、次いで、Na₂CO₃(水溶液)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、固体残渣を逆相30~60%アセトニトリル/水のBiotopeでクロマトグラフ処理し、凍結乾燥した。次いで、綿毛様の白色固体をメタノール中に溶解し、メタノール中のHClを加えた。揮発性物質を減圧下で除去し、固体を高真空下で乾燥させて、化合物98(0.006g、0.01mmol、収率10.9%、純度95.8%、R_t=7.42分)を無色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 9.13 (s, 1 H); 8.83 (t, J = 5.7 Hz, 1 H); 8.22-8.26 (m, 1 H); 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2 H); 7.38-7.50 (m, 3 H); 7.20 (t, J = 7.4 Hz, 1 H); 6.98-7.06 (m, 4 H); 4.59-4.67 (m, 3 H); 3.71-4.24 (m, 4 H); 3.28-3.40 (m, 1 H); 2.65-2.81 (m, 1 H); 2.21-2.54 (m, 2 H)。HPLC-MS (m/z) [M+H]⁺: 574、R_t=2.54分。

【1119】

(1S, 3S, 4R)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-2-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-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)

10

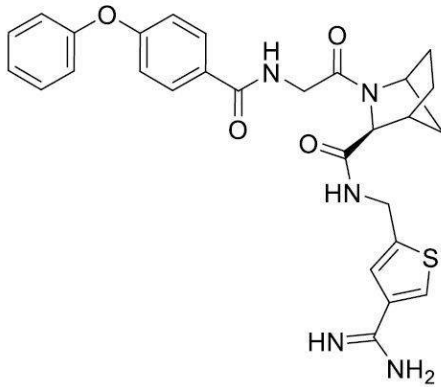
20

30

40

50

【化 3 9 1】

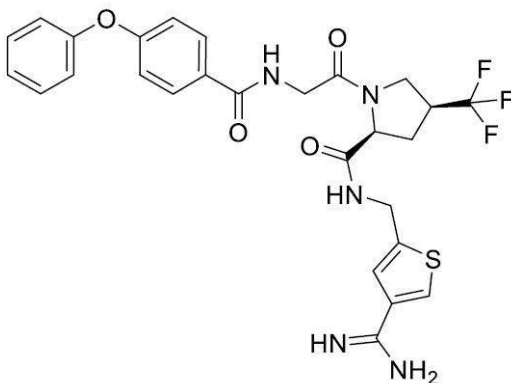


純度>99.0%、 $R_t=6.83$ 分。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : δ 8.20–8.23 (m, 1 H); 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H); 7.39–7.43 (m, 3 H); 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H); 7.03 (dd, $J = 22.2, 8.0$ Hz, 4 H); 4.63 (s, 1 H); 4.56 (s, 3 H); 4.49 (s, 1 H); 4.34 (d, $J = 16.7$ Hz, 1 H); 4.12 (d, $J = 17.3$ Hz, 1 H); 3.98 (s, 1 H); 2.73 (s, 1 H); 2.00 (d, $J = 10.3$ Hz, 1 H); 1.85 (s, 3 H); 1.54 (t, $J = 13.5$ Hz, 1 H). HPLC-MS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 532.2、 $R_t=2.35$ 分。

【1120】

(2S, 4S)-N-((4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (化合物100)

【化 3 9 2】

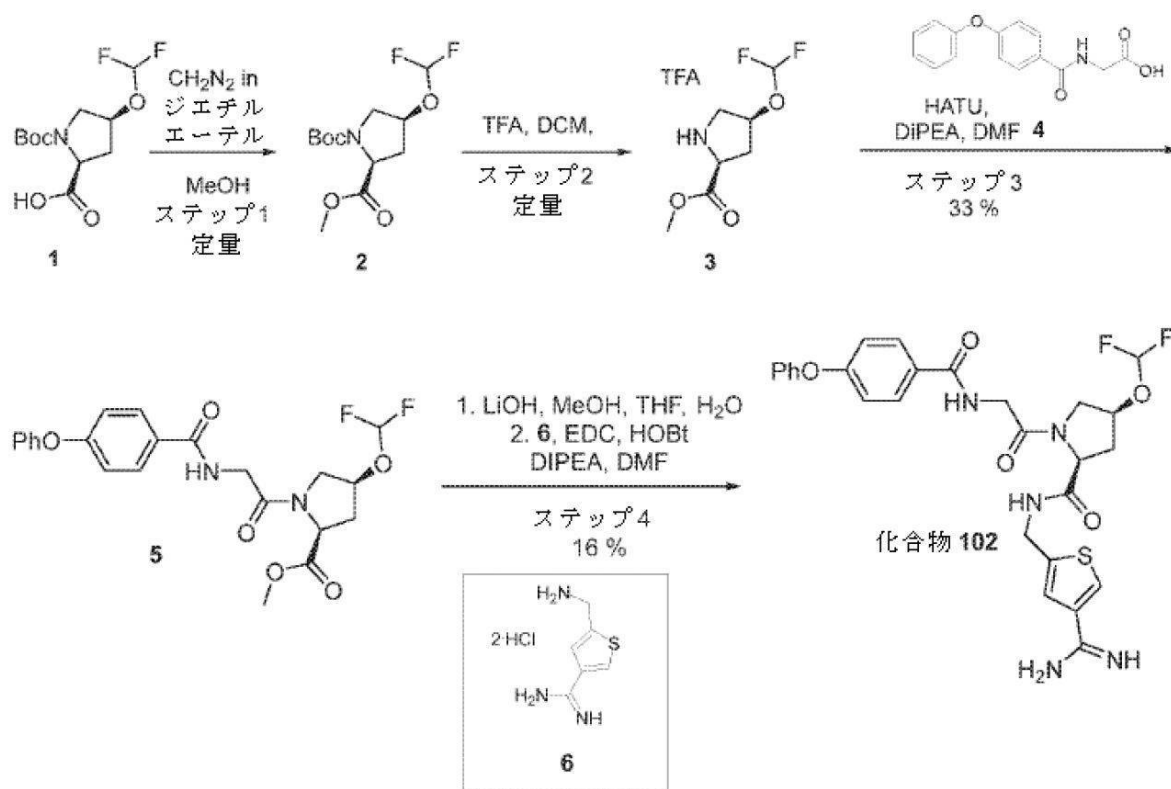


純度>99.0%、 $R_t=7.31$ 分。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) : δ 9.13–9.13 (m, 1 H); 8.82 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H); 8.19–8.24 (m, 1 H); 7.82–7.85 (m, 2 H); 7.38–7.49 (m, 3 H); 7.18–7.22 (m, 1 H); 7.03 (dd, $J = 23.2, 8.2$ Hz, 4 H); 4.52–4.65 (m, 3 H); 3.97–4.33 (m, 3 H); 3.69–3.75 (m, 1 H); 3.43–3.49 (m, 1 H); 2.57–2.64 (m, 1 H); 2.00–2.14 (m, 2 H). HPLC-MS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$: 574.2、 $R_t=2.49$ 分。

【1121】

方法 B

スキーム 50. (2S, 4R) - N - ((4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル) - 4 - (ジフルオロメトキシ) - 1 - ((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 101) の合成
【化 393】



ステップ 1: 磁気攪拌子を備えた 50 mL コニカル底プラスチックフラスコにアルゴン雰囲気下にて中間体 1 (0.150 g、0.549 mmol、1 当量) ジエチルエーテル (5 mL) 及びメタノール (1 mL) を導入した。混合物を 0℃まで冷却し、ジエチルエーテル中のジアゾメタン (0.4 M) の溶液を、プラスチックピペットを使用して明るい黄色が持続するまで加えた。反応物を -10℃で更に 30 分間攪拌し、次いで、アルゴンを反応物中に 30 分間以上バブリングした。最後に、反応物をガラス丸底フラスコに移し、溶媒を減圧下で除去した。中間体 2 を更に精製することなく使用した。HPLC-MS (ESI) (m/z) [M+Na]⁺: 318.2.

【1122】

ステップ 2: 0℃の DCM (0.5 mL、0.53 M、6.4 体積) 中の中間体 2 (78 mg、0.265 mmol、1 当量) の溶液に TFA (0.507 mL、6.63 mmol、25 当量) を加えた。反応物を 20 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。ヘキサンを加え、反応物を濃縮し、これを 2 回以上繰り返した。反応物を高真空下に 16 時間置き、次のステップにそのまま使用した。HPLC-MS (ESI) (m/z) [M+Na]⁺: 196.0、Rt=0.27 分。グラジエント: 0~1 分 2% B; 1~4.5 分、2~95% B。

【1123】

ステップ 3: 0℃の DMF (2 mL、0.113 M、32.0 体積) 中の中間体 3 (0.083 g、0.269 mmol、1 当量) の溶液に化合物 4 (0.081 g、0.299 mmol、1.11 当量)、続いて、HATU (0.133 g、0.35 mmol、1.3 当量) を加え、DIPEA (0.141 mL、0.808 mmol、3 当量) を滴加した。反応物を攪拌しながら一晩、室温まで温めた。反応物に水、次いで、EA 及び NaHCO₃ 飽和溶液を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせ

た有機層をブライン／水（１／１）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物質をEA／ヘキサンのグラジエント（０～１００％）を使用するRedise pゴールドカラム（１２ｇ）で精製した。合わせたチューブをDCM／DCM-MeOH １０％（０～４０％）のグラジエントを使用するRedise pゴールドカラム（１２ｇ）で再精製した。中間体５（０．０４０ｇ、０．０８９mmol、収率３３．１％）を得た。HPLC-MS（ESI）（ m/z ） $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：４４９．０、 $R_t=3.77$ 分。

【１１２４】

ステップ４パート１：０℃のMeOH（０．２mL）、THF（０．２mL）及び水（０．２mL）中の中間体５（０．０４０ｇ、０．０８９mmol、１当量）の溶液にLiOH・H₂O（４．０mg、０．１０７mmol、１．２当量）を加えた。これを一晩かけて２０時間攪拌した。１N HCl（０．１０７mL、０．１０７mmol、１．２当量）を加えた。トルエンを加え、反応物を減圧下で濃縮した。これをトルエンで２回以上繰り返し、この物質を精製することなく次のステップに直接使用した。HPLC-MS（ESI）（ m/z ） $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：４３４．９、 $R_t=3.54$ 分。

【１１２５】

ステップ４パート２：０℃のDMF（０．８mL、０．１１１M、２０．８体積）中の（２S，４S）－４－（ジフルオロメトキシ）－１－{２－[(４－フェノキシフェニル)ホルムアミド]アセチル}ピロリジン－２－カルボン酸（０．０３８ｇ、０．０８９mmol、１当量）にEDC（０．０３４ｇ、０．１７７mmol、２当量）及びHOBT（０．０２４ｇ、０．１７７mmol、２当量）、続いて、DIPEA（０．０１５mL、０．０８９mmol、１当量）を加えた。これを１０分間攪拌した。化合物６（０．０２４ｇ、０．１０６mmol、１．２当量）、次いで、DIPEA（０．０３１mL、０．１７７mmol、２当量）を加え、反応物を１６時間攪拌した。反応物に水、続いて、酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで３回抽出した。合わせた有機層をブライン／水（１／１）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、残渣を逆相で精製して、凍結乾燥後に化合物１０１（０．００７ｇ、０．０１２mmol、収率１５．５％、純度９６．９％、 $R_t=6.69$ 分）を白色固体として得た。¹H NMR（４００ MHz，CD₃OD）：回転異性体 δ ８．５６（br s，１H）；８．２４及び８．２０（s，１H）；７．８３（d， $J=8.3$ Hz，２H）；７．５１及び７．４２（s，１H）；７．４１（t， $J=7.6$ Hz，２H）；７．１９（t， $J=7.4$ Hz，１H）；７．０５（d， $J=8.0$ Hz，２H）；６．９９（d， $J=8.3$ Hz，２H）；６．５０及び６．４６（t， $J=74.4$ Hz，１H）；４．９９（s，１H）；４．５７（m，３H）；４．０７－４．２３（m，２H）；３．８５－３．９８（m，２H）；３．７３（dd， $J=12.8$ ，４．７ Hz，０．２H）；２．５９－２．６５及び２．４３－２．４９（m，１H）；２．３２－２．３８及び２．１８－２．２５（m，１H）．（m）、及び３．５５－３．５８（m，２H）；２．７０及び２．５５－２．５８（m，２H）；２．０８及び２．０４（s，３H）．HPLC-MS（ESI）： m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ：５７２．２、 $R_t=2.42$ 分。

【１１２６】

（２S，３aS，７aS）－N－（（４－カルバミミドイルチオフエン－２－イル）メチル）－１－（（４－フェノキシベンゾイル）グリシル）オクタヒドロ－１H－インドール－２－カルボキサミドヒドロフォルメート（化合物１０２）

10

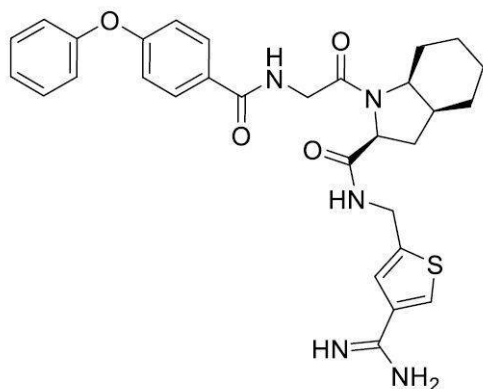
20

30

40

50

【化 3 9 4】



純度 97.3%、Rt = 7.62 分。¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ 8.54 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.43–7.39 (3H, m), 7.20 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.02 (4H, dd, J = 25.6, 8.2 Hz), 4.63–4.53 (2H, m), 4.44 (1H, t, J = 9.0 Hz), 4.30 (1H, d, J = 16.4 Hz), 4.14–4.04 (2H, m), 2.45 (1H, s), 2.21–2.02 (3H, m), 1.77 (3H, d, J = 18.1 Hz), 1.63 (1H, d, J = 13.4 Hz), 1.55–1.28 (7H, m). HPLC-MS (m/z) [M+H]⁺: 560.2、Rt = 2.34 分。

【 1 1 2 7 】

方法 C.

スキーム 51. (4S)-N-(4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル
-4-(4-フルオロフェノキシ)-1-(4-フェノキシベンゾイル)グリシル
ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩(化合物103)の合成

10

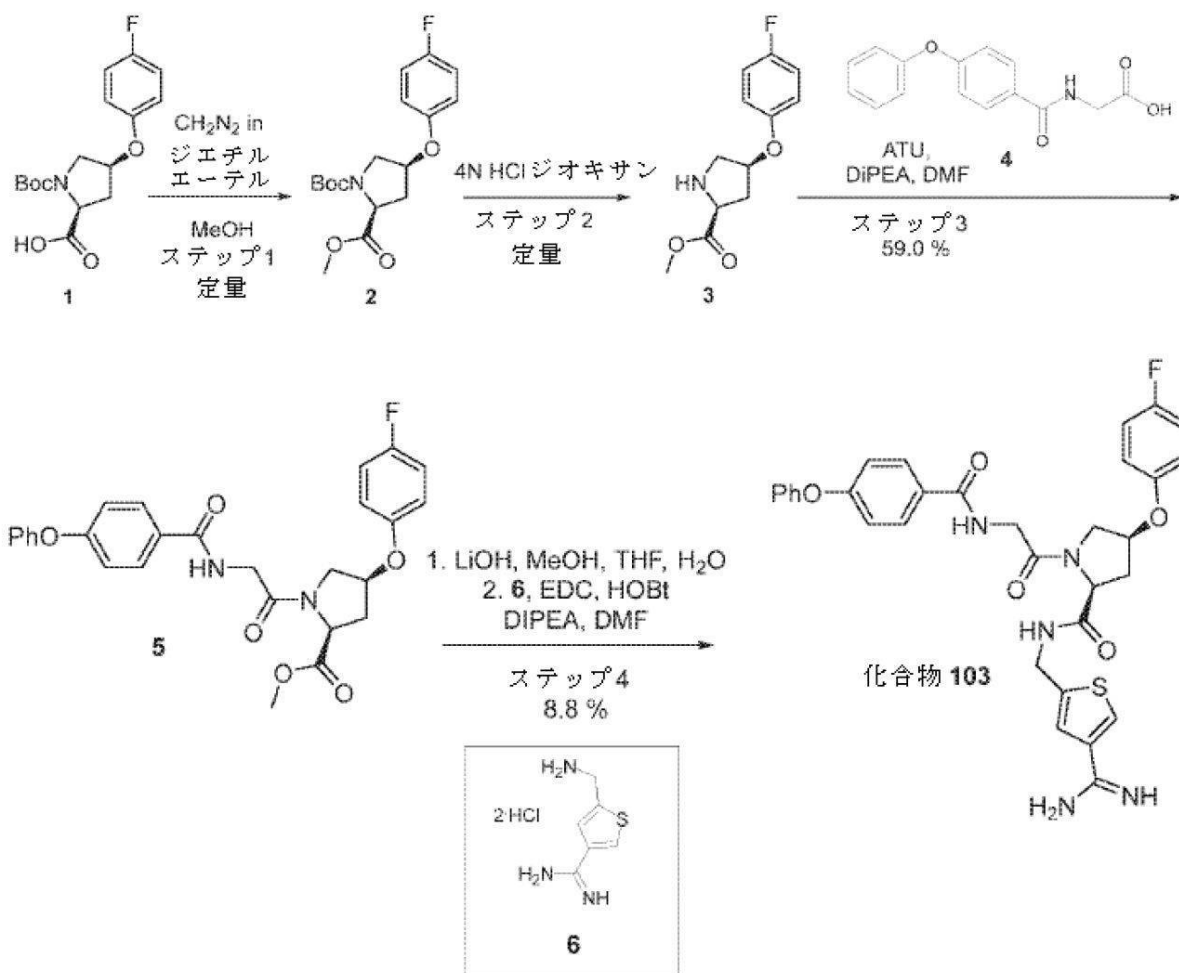
20

30

40

50

【化 3 9 5】



ステップ 1：磁気攪拌子を備えた 50 mL コニカル底プラスチックフラスコにアルゴン雰囲気下にて中間体 1 (0.150 g、0.461 mmol、1 当量) ジエチルエーテル (5 mL) 及びメタノール (1 mL) を導入した。混合物を 0℃まで冷却し、ジエチルエーテル中のジアゾメタン (0.4 M) の溶液を、プラスチックピペットを使用して明るい黄色が持続するまで加えた。反応物を -10℃で更に 30 分間攪拌し、次いで、アルゴンを反応物中に 30 分間以上バブリングした。最後に、反応物をガラス丸底フラスコに移し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を更に精製することなく使用した。HPLC-MS (ESI)： (m/z) [M+Na]⁺： 362.1、R_t=3.57 分。

【1128】

ステップ 2：0℃のジオキサン (1 mL、0.231 M、12.8 体積) 中の中間体 2 (0.078 g、0.231 mmol、1 当量) の溶液にジオキサン (0.173 mL、0.692 mmol、3 当量) 中の 4 N HCl を加えた。これを 20 時間攪拌した。反応物を濃縮し、次のステップにそのまま使用した。

【1129】

ステップ 3：0℃の DMF (2 mL、0.113 M、32.0 体積) 中の中間体 3 (0.062 g、0.226 mmol、1 当量) の溶液に化合物 4 (0.068 g、0.251 mmol、1.11 当量)、続いて、HATU (0.111 g、0.294 mmol、1.3 当量) を加え、DIPEA (0.118 mL、0.679 mmol、3 当量) を滴加した。反応物を攪拌しながら一晩、室温まで温めた。反応物に水、続いて、酢酸エチル及び NaHCO₃ 飽和溶液を加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブライン/水 (1/1) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製物質を EA/ヘキサンのグラジエント (0~100%) を使用

するRedisepegゴールドカラム（12 g）で精製した。合わせたチューンをDCM中のMeOH/DCM10%（0～40%）のグラジエントを使用するRedisepegゴールドカラム（12 g）で再び精製した。中間体5（0.066 g、0.134 mmol、収率59.0%）を得た。HPLC-MS（ESI）（m/z）[M+H]⁺：493.2、Rt=3.61分。

【1130】

ステップ4パート1：0℃のMeOH（0.3 mL）、THF（0.3 mL）及びH₂O（0.3 mL）中の中間体5（0.063 g、0.129 mmol、1当量）の溶液に水酸化リチウム一水和物（0.006 g、0.142 mmol、1.1当量）を加えた。これを一晩かけて20時間攪拌し、次いで、1N HCl（0.142 mL、0.142 mmol、1.1当量）を加えた。反応物を濃縮した。トルエンを物質に加え、溶媒を減圧下で除去した。これを2回以上繰り返した。この物質を高真空下に3時間置き、これを更に精製することなく、次のステップに使用した。

【1131】

ステップ4パート2：0℃のDMF（1 mL、0.129 M、16.207体積）中の中間体5（0.062 g、0.129 mmol、1当量）の溶液にEDC（0.037 g、0.193 mmol、1.5当量）、続いて、DIPEA（0.034 mL、0.193 mmol、1.5当量）を加えた。これを10分間攪拌し、次いで、化合物6（0.035 g、0.155 mmol、1.2当量）、次いで、DIPEA（0.079 mL、0.451 mmol、3.5当量）を加え、反応物を16時間攪拌した。反応物に水、続いて、酢酸エチルを加えた。有機層を分離し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブライン/水（1/1）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。次いで、残渣をbiotageを使用する逆相で精製し、凍結乾燥した。この物質をDCM中に溶解した。4Nジオキサンを加え、混合物を濃縮した。固体を減圧下で乾燥させて、化合物103（0.007 g、0.011 mmol、収率8.8%、純度92.9%、Rt=7.58分）を得た。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）：回転異性体8.97及び8.67（t，J=6.0 Hz，1 H）；8.21及び8.18（d，J=1.6 Hz，1 H）；7.86及び7.83（d，J=8.6 Hz，2 H）；7.39-7.49（m，3 H）；7.21（t，J=7.4 Hz，1 H）；7.06（d，J=8.0 Hz，2 H）；6.92-7.02（m，4 H）；6.68-6.76（m，2 H）；5.07（s，1 H）；4.69（dd，J=6.9，4.4 Hz，1 H）；4.60-4.64（m，1 H）；4.57及び4.54（d，J=5.2 Hz，1 H）；4.31（d，J=16.6 Hz，1 H）；4.05（m，4 H）；3.55-3.90（m，3 H）；2.49（m，2 H）。HPLC-MS（ESI⁺）：m/z [M+H]⁺：616.3、Rt=2.59分。

【1132】

（2S，4S）-N-（（4-カルバミドイルチオフエン-2-イル）メチル）-1-（（4-フェノキシベンゾイル）グリシル）-4-（m-トリルオキシ）ピロリジン-2-カルボキサミド（化合物104）

10

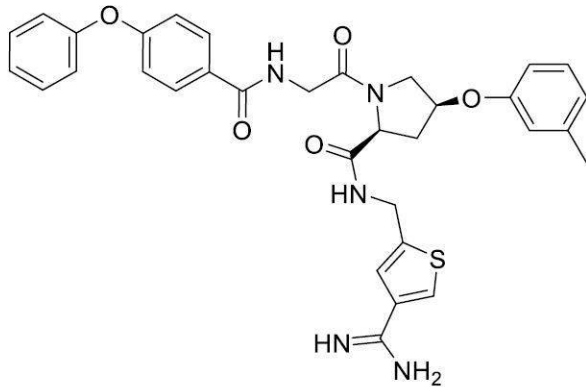
20

30

40

50

【化 3 9 6】

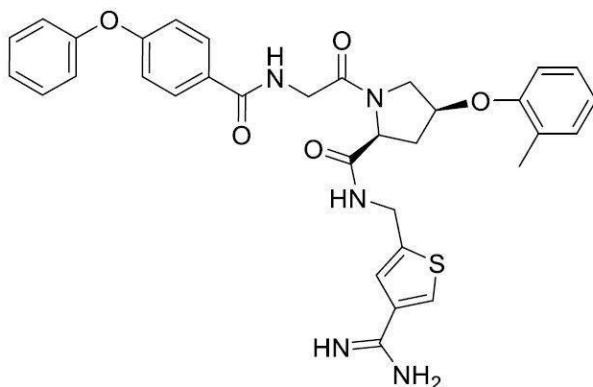


純度 98.5%、 $R_t = 7.39$ 分。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 回転異性体 δ 8.54 (br s, 1 H); 8.21 及び 8.17 (d, $J = 1.7$ Hz, 1 H); 7.85 及び 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); 7.37–7.48 (m, 3 H); 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H); 7.10 (t, $J = 7.7$ Hz, 1 H); 7.01–7.06 (m, 2 H); 6.99 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); 6.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H); 6.49–6.57 (m, 2 H); 5.11 (s, 1 H); 4.55–4.73 (m, 3 H); 4.28–4.32 (m, 1 H); 3.98–4.09 (m, 3 H); 2.45–2.60 (m, 2 H); 2.27 (s, 3 H). HPLC-MS (m/z) $[M+H]^+$: 612.3、 $R_t = 2.67$ 分。

【1133】

(2S, 4S)-N-(4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-4-(オトリルオキシ)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (化合物 105)

【化 3 9 7】



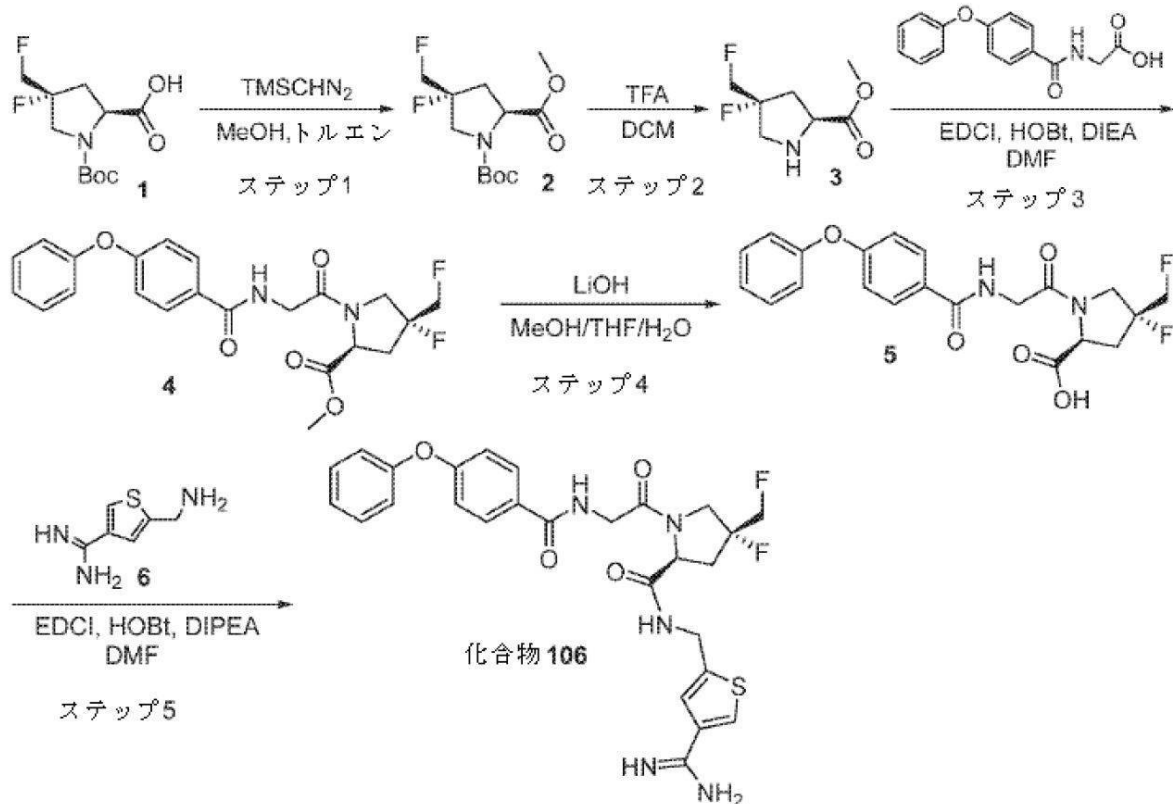
純度 > 99%、 $R_t = 8.14$ 分。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): 回転異性体 δ 9.01 及び 8.69 (t, $J = 6.1$ Hz, 1 H); 8.16 及び 8.13 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H); 7.85 及び 7.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2 H); 7.36–7.46 (m, 3 H); 7.20 (t, $J = 7.4$ Hz, 1 H); 7.01–7.14 (m, 4 H); 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H); 6.81–6.86 (m, 2 H); 5.11 及び 5.00 (s, 1 H); 4.68–4.75 (m, 2 H); 4.51 (d, $J = 15.5$ Hz), 4.41 (d, $J = 15.7$ Hz) 及び 4.30 (d, $J = 16.6$ Hz, 2 H); 3.96–4.14 (m,

3 H) ; 3.82 (d, $J = 13.3$ Hz), 3.73 (m), 3.65 (m)、及び 3.55–3.58 (m, 2 H) ; 2.70 及び 2.55–2.58 (m, 2 H) ; 2.08 及び 2.04 (s, 3 H). HPLC-MS (m/z) (ESI+) $[M+H]^+$: 612.3、 $R_t = 2.65$ 分。

【1134】

スキーム 52。(2S, 4R)-N-(4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル-4-フルオロ-4-(フルオロメチル)-1-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物 106)の合成

【化 398】



ステップ 1 : MeOH (1.2 mL) 及びトルエン (3 mL) 中の中間体 1 (134 mg、0.5 mmol) の溶液に TMSCHN₂ (0.5 mL、2 M、1 mmol) を N₂ 雰囲気下にて 0℃ で滴加した。混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。混合物を氷酢酸でクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー (PE : EtOAc = 20 : 1 ~ 5 : 1) によって精製して、中間体 2 (111 mg、収率 78.7%) を黄色の油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 280 ($M+H$)⁺。

【1135】

ステップ 2 : DCM (2 mL) 中の中間体 2 (111 mg、0.4 mmol) の溶液に TFA (1 mL) を 0℃ で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固し、残渣を DCM 中に再溶解した。混合物を再び減圧下で濃縮して、残余の TFA を除去し、真空中で乾燥させて、中間体 3 (71 mg、収率 98.6%) を黄色の油状物として得た。これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS (ESI) m/z : 180 ($M+H$)⁺。

【1136】

ステップ 3 : DMF (4 mL) 中の中間体 3 (71 mg、0.4 mmol) 及び (4-フェノキシベンゾイル)グリシン (108 mg、0.4 mmol) の混合物に N₂ 雰囲気下にて 0℃ で DIPEA (0.3 mL) を加え、続いて、HOBT (81 mg、0.6 mmol) 及び EDCI (138 mg、0.72 mmol) を加えた。混合物を 35℃ で 1

2時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAcで希釈した。有機層を飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝100：1～20：1）によって精製して、中間体4（138mg、収率79.8%）を黄色の油状物として得た。LC/MS（ESI）m/z：433（M+H）⁺。

【1137】

ステップ4：MeOH（2mL）及びTHF（1mL）中の中間体4（100mg、0.23mmol）の溶液にH₂O（1mL）中のLiOH・H₂O（48mg、1.15mmol）を0℃で加えた。混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出した。水層を2M HCl水溶液でpH＝3に酸性化し、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、中間体5（70mg、収率72.9%）を白色固体として得た。これを更に精製することなく、次のステップに直接使用した。LC/MS（ESI）m/z：419（M+H）⁺。

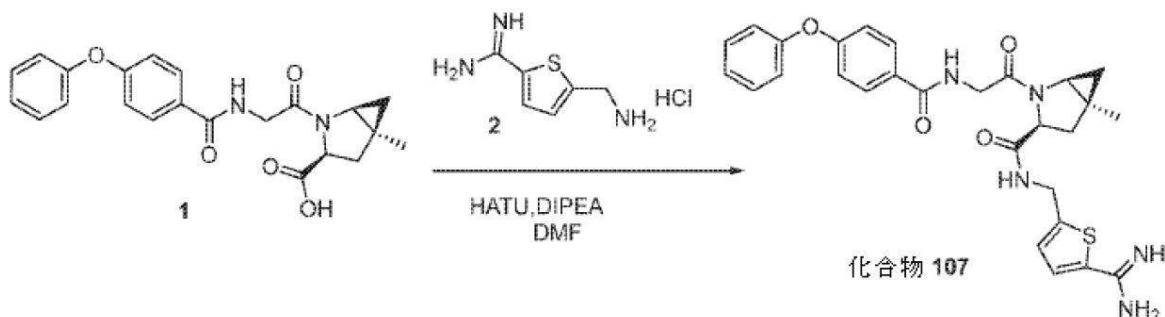
【1138】

ステップ5：DMF（3mL）中の中間体5（40mg、0.1mmol）及び化合物6（47mg、0.3mmol）の混合物にN₂雰囲気下にて0℃でDIPEA（0.2mL、1mmol）を加え、続いて、HOBt（20mg、0.15mmol）及びEDCI（35mg、0.18mmol）を加えた。混合物を35℃で16時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAcで希釈した。有機層を飽和NH₄Cl水溶液及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル上でのカラムクロマトグラフィー（DCM：MeOH＝100：1～20：1）によって精製し、分取HPLCによって更に精製して、化合物106（1.8mg、収率3.2%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz，CD₃OD）δ 8.53（s，1H），8.21（s，1H），7.85（d，J＝8.8 Hz，2H），7.46－7.37（m，3H），7.21（t，J＝7.4 Hz，1H），7.06（d，J＝8.0 Hz，2H），7.01（d，J＝8.4 Hz，2H），4.79－4.58（m，5H），4.28－4.08（m，3H），4.00－3.89（m，1H），2.83－2.50（m，1H），2.30－2.13（m，1H）；LC/MS（ESI）m/z：556（M+H）⁺。

【1139】

スキーム53.（（1S，3S，5S）-N-〔（5-カルバミミドイルチオフエン-2-イル）メチル]-5-メチル-2-〔2-〔（4-フェノキシフェニル）ホルムアミド]アセチル]-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）の合成。

【化399】



DMF（1mL）中の中間体1（20mg、0.046mmol、1当量）及び5-アミノチオフエン-3-カルボキシミドアミド（2）（10mg、0.05mmol、1.

1 当量) の混合物に H A T U (2 6 m g 、 0 . 0 6 9 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 続いて、
 N - エチルジイソプロピルアミン (0 . 0 3 2 m L 、 0 . 0 1 8 3 m m o l 、 4 当量) を
 加えた。反応物を室温で 0 . 5 時間攪拌し、次いで、分取 H P L C を使用して直接精製し
 て、化合物 1 0 7 (1 6 m g 、 収率 6 2 . 0 %) を粘着性の白色固体として得た。¹ H
 N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ 9 . 8 4 (b s , 1 H) , 8 . 6 3
 (b s , 1 H) , 8 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 2 9 (b s , 1 H) , 7 . 8
 4 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 2 (s , 1 H) , 7 . 3 1 (t
 , J = 6 . 0 H z , 2 H) , 7 . 1 3 (1 , m , 1 H) , 6 . 9 3 (d
 , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 8 7 (d , J = 8 . 4 1 H z , 1 H) ,
 6 . 7 5 (s , 1 H) , 4 . 7 5 - 4 . 7 2 (m , 2 H) , 4 . 5 4 - 4
 . 5 1 (m , 1 H) , 4 . 1 4 (d , J = 1 2 . 8 H z , 1 H) , 3 . 9
 3 (d , J = 1 2 . 8 H z , 1 H) , 3 . 6 6 - 3 . 6 4 (m , 1 H) 3
 . 3 2 (s , 1 H) , 3 . 0 8 (m , 1 H) , 2 . 4 1 (t , J = 8 . 4
 0 H z , 1 H) , 2 . 1 6 (d , J = 1 3 . 2 H z , 1 H) , 1 . 4 7 -
 1 . 4 4 (m , 1 H) , 1 . 4 2 (d , J = 3 . 4 H z , 1 H) , 1 .
 2 8 - 1 . 2 6 (m , 1 H) , 1 . 2 3 (s , 3 H) . L C / M S (E S I)
 m / z : 5 3 2 (M + H) ⁺ .

【 1 1 4 0 】

実施例 3 . 本開示の化合物の非限定的な例

表 1 は、例示的な補体経路と特性データを示す。実施例 4 のアッセイを使用して、化合
 物の I C ₅₀ を決定した。他の標準的な補体アッセイも利用可能である。3 つの*** は
 、 I C ₅₀ が 1 0 0 ナノモル未満の化合物を示すために使用し、2 つの** は、 I C ₅₀ が
 1 0 0 ナノモルを超え 1 ミクロモル未満の化合物を示し、1 つの* は、 I C ₅₀ が 1 ミク
 ロモルを超える化合物を示す。

【 1 1 4 1 】

表 1 . 本開示の化合物の非限定的な例

【表 1 - 1】

#	構造及び名称	C 1 s プロテ	R T 時 間	MS (M +

10

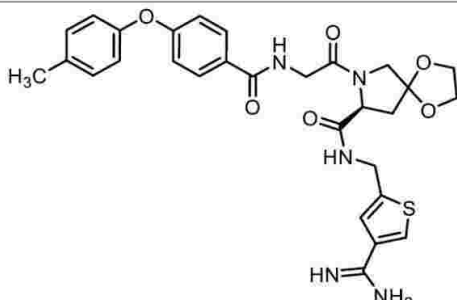
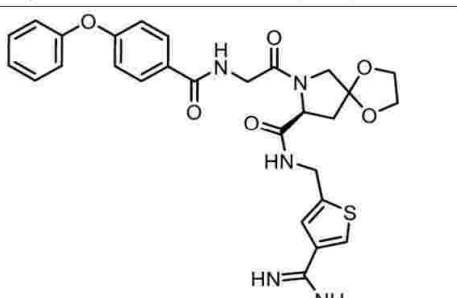
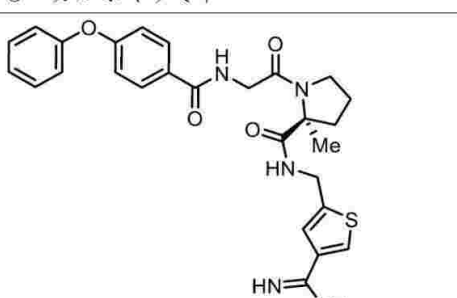
20

30

40

50

【表 1-2】

		アーゼ 活性	(分) (方法 A また はB)	1)
1	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-7-((4-(p-トリロキシ)ベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド	***	1 . 9 8 (A)	578
2	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-7-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド	***	1 . 8 2 (A)	564
3	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-2-メチル-1-((4-(p-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド	***	1 . 8 7 (A)	520

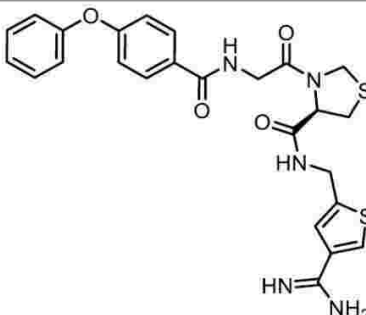
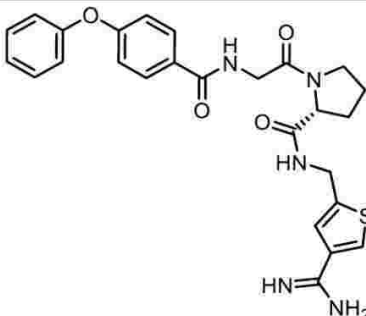
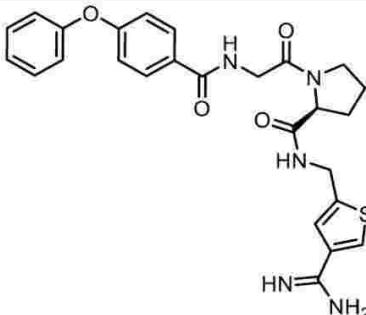
10

20

30

40

【表 1 - 3】

	— ((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド			
4	 (R)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-3-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)チアゾリジン-4-カルボキサミド	***	1 . 2 8 (A)	5 2 4
5	 (R)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	*	1 . 2 2 (A)	5 0 6
6	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-4-メチレン-1-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	***	1 . 3 4 (A)	5 1 8

10

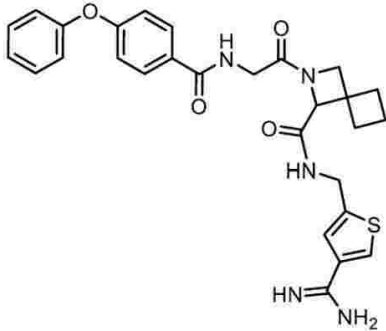
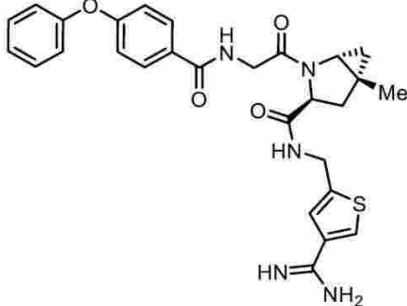
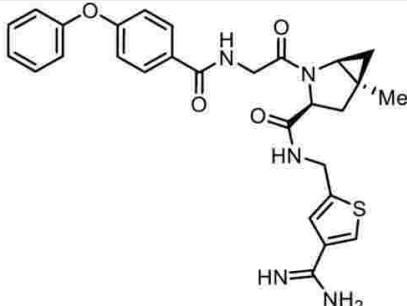
20

30

40

50

【表 1 - 4】

7	 N-((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-2-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-カルボキサミド	***	1 . 4 1 (A)	5 3 2
8	 (1R, 3S, 5R)-N-((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-5-メチル-2-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-2-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***	1 . 4 3 (A)	5 3 2
9	 (1S, 3S, 5S)-N-((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-5-メチル-2-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-2-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***	1 . 3 8 (A)	5 3 2

10

20

30

40

50

10

20

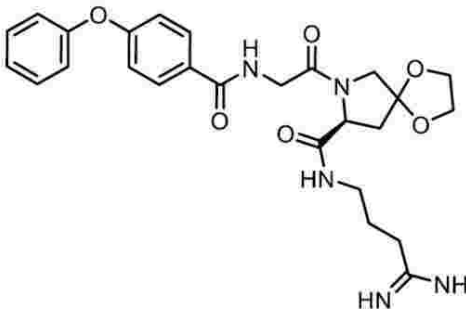
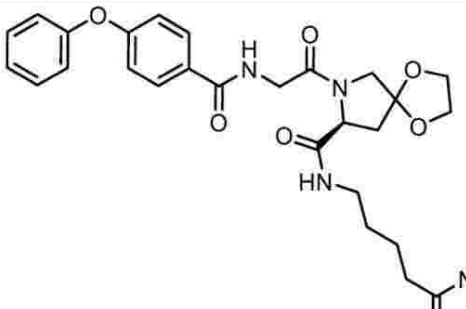
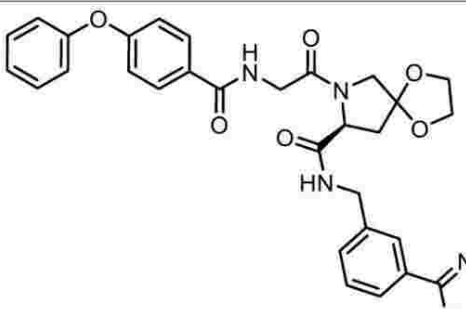
30

40

【表 1 - 6】

13	N-((4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-2-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-2-アザスピロ[4.5]デカン-3-カルボキサミド	*	1 . 5 9 (A)	574
14	(S)-N-((4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)アジリジン-2-カルボキサミド	**	1 . 1 9 (A)	478
15	(S)-N-((4-カルバミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-4-オキソ-1-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	***	1 . 1 8 (A)	520

【表 1 - 7】

16	 (S)-N-(4-アミノ-4-イミノブチル)-7-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド	*	1 . 1 7 (A)	5 1 0
17	 (S)-N-(5-アミノ-5-イミノペンチル)-7-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド	*	1 . 1 8 (A)	5 2 5
18	 (S)-N-(3-カルバミドイルベンジル)-7-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド	*	1 . 2 6 (A)	5 5 8

10

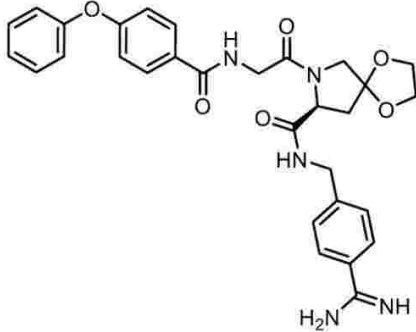
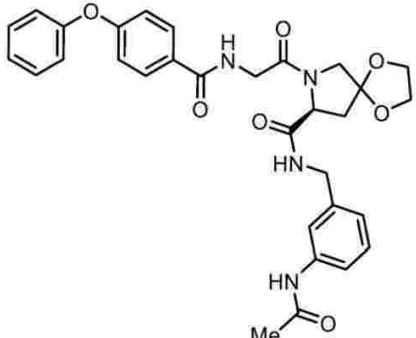
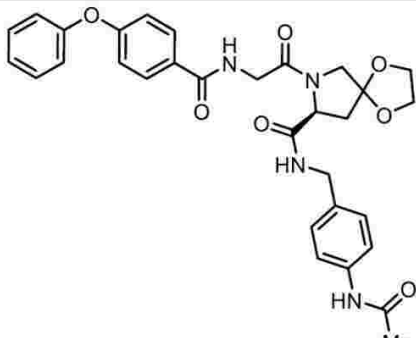
20

30

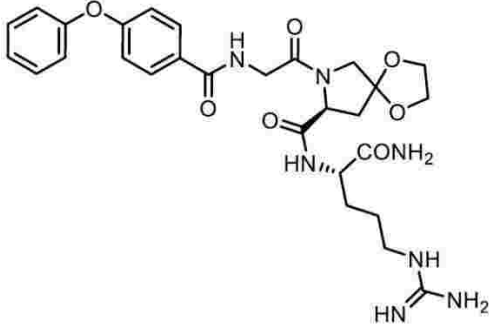
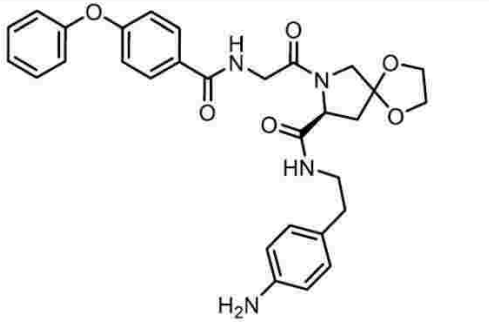
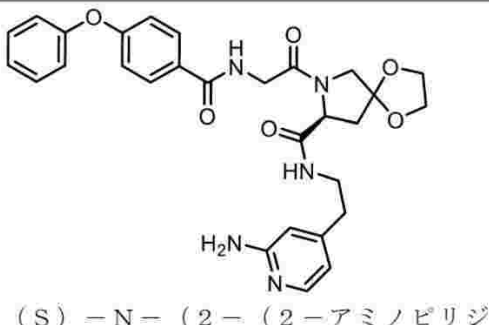
40

50

【表 1-8】

19	 (S)-N-(4-(4-カルバミドイルベンジル)-7-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド	***	1, 2 3 (A)	558
20	 (S)-N-(3-アセトアミドベンジル)-7-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド	*	1, 6 9 (A)	573
21	 (S)-N-(4-アセトアミドベンジル)-7-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド	*	1, 6 3 (A)	573

【表 1 - 9】

2 2	 (S) - N - ((S) - 1 - アミノ - 5 - グアニジノ - 1 - オキソペンタン - 2 - イル) - 7 - ((4 - フェノキシベンゾイル) グリシル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 8 - カルボキサミド	*	1 . 1 1 (A)	5 8 2
2 3	 (S) - N - (4 - アミノフェネチル) - 7 - ((4 - フェノキシベンゾイル) グリシル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 8 - カルボキサミド	*	1 . 3 0 (A)	5 4 5
2 4	 (S) - N - (2 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) エチル) - 7 - ((4 - フェノキシベンゾイル) グリシル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 8 - カルボキサミド	*	1 . 1 9 (A)	5 4 6

10

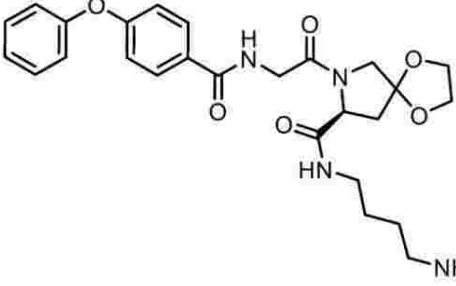
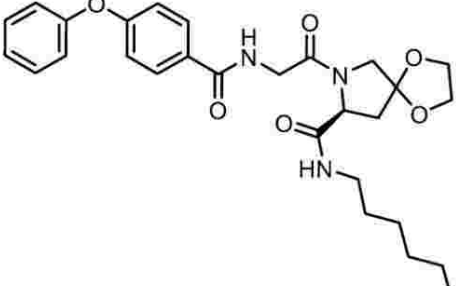
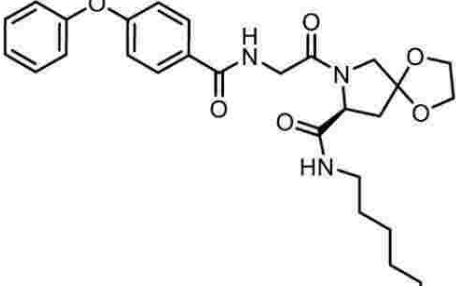
20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

25	 (S)-N-(4-アミノブチル)-7-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド	*	1 . 1 2 (A)	497
26	 (S)-N-(5-アミノペンチル)-7-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド	*	1 . 1 6 (A)	511
27	 (S)-N-(6-アミノヘキシル)-7-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド	*	1 . 2 2 (A)	526

10

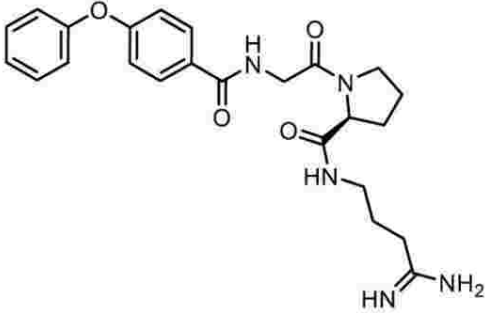
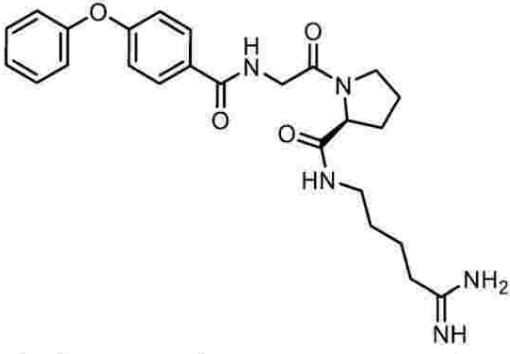
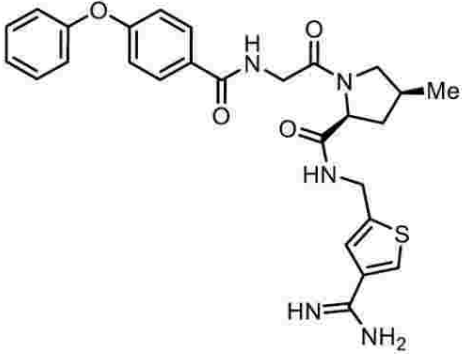
20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

28	 (S)-N-((4-アミノ-4-イミノブチル)-1-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	*		
29	 (S)-N-((5-アミノ-5-イミノペンチル)-1-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	*		
30	 (2S,4S)-N-((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-4-メチル-1-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	***	1, 3 1 (A)	520

10

20

30

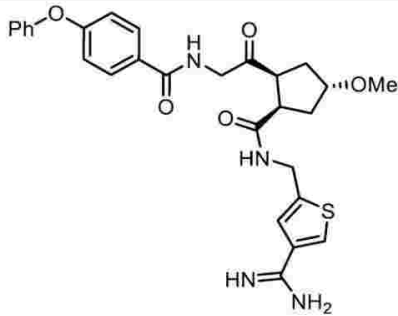
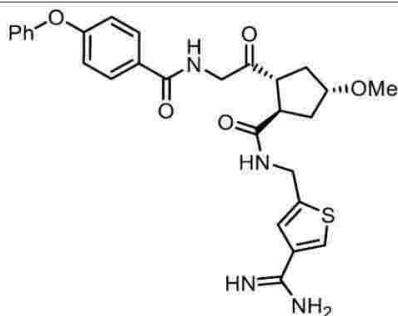
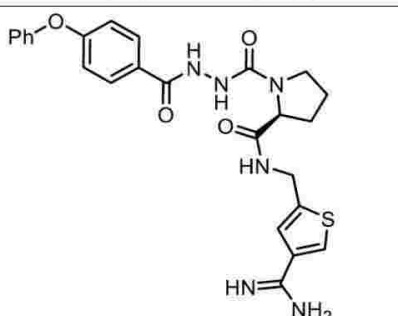
40

50

10

40

【表 1 - 1 3】

3 4	 N - (2 - ((1 S , 2 R , 4 S) - 2 - (((4 - カルバミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) カルバモイル) - 4 - メトキシシクロペンチル) - 2 - オキソエチル) - 4 - フェノキシベンズアミド	*	2 . 2 9 (B)	5 3 5
3 5	 N - (2 - ((1 R , 2 R , 4 S) - 2 - (((4 - カルバミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) カルバモイル) - 4 - メトキシシクロペンチル) - 2 - オキソエチル) - 4 - フェノキシベンズアミド	**	2 . 8 5 (B)	5 3 5
3 6	 (S) - N - ((4 - カルバミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) - 1 - (2 - (4 - フェノキシベンゾイル) ヒドラジン - 1 - カルボニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	**	3 . 8 1 (B)	5 0 7

【 1 1 4 2 】

表 2 . 本開示の化合物の更なる非限定的な例

10

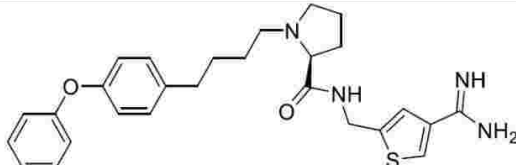
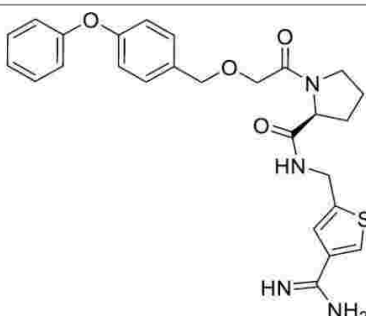
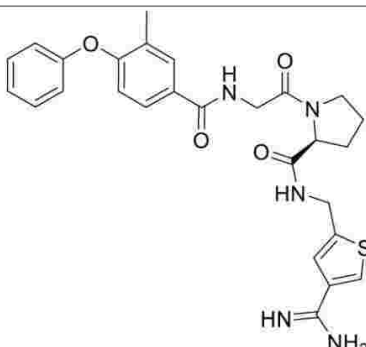
20

30

40

50

【表 2-1】

#	構造	C1sプロテアーゼ活性	R T 時間 (分) (方法 A また はB)	MS (M + 1)
37	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-(4-(4-フェノキシフェニル)ブチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	*	2.2 (B)	477
38	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-(2-((4-フェノキシベンジル)オキシ)アセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	**	2.7 4 (B)	493
39	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-((3-メチルー4-フェノキシベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	***	2.5 6 (B)	520

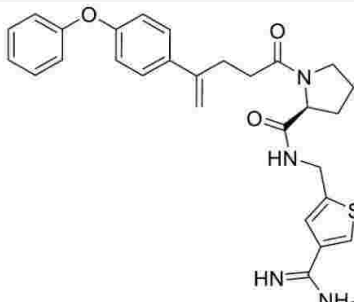
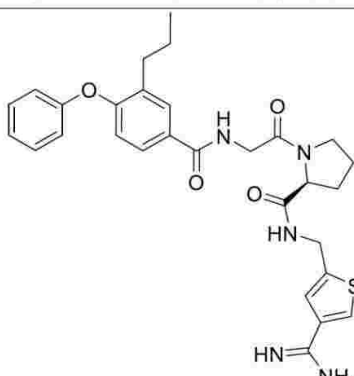
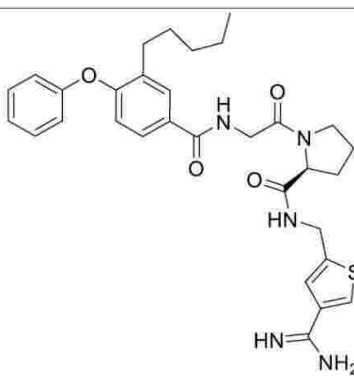
10

20

30

40

【表 2-2】

40	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) - 1 - (4 - (4 - フェノキシフェニル) ペンター 4 - エノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	**	3 . 2 4 (B)	503
41	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((4 - フェノキシ - 3 - プロピルベンゾイル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	3 . 6 8 (B)	549
42	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((3 - ペンチル - 4 - フェノキシベンゾイル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	3 . 6 1 (B)	576

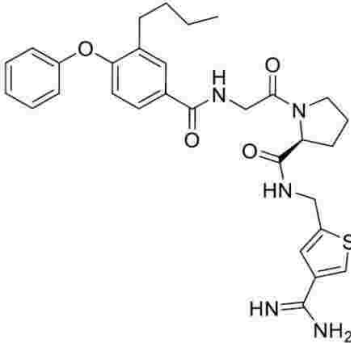
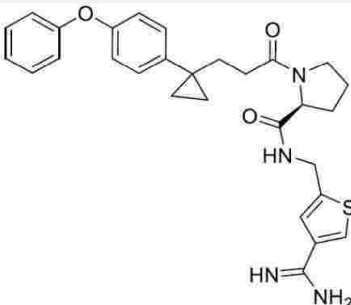
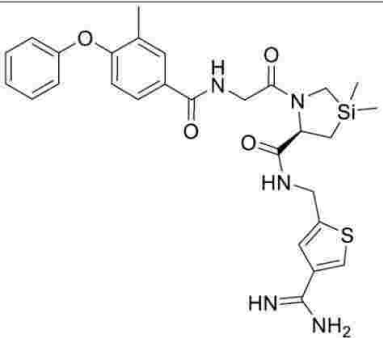
10

20

30

40

【表 2 - 3】

4 3	 (S) - 1 - ((3 - プチル - 4 - フェノキシベンゾイル) グリシル) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	3 . 5 9 (B)	5 6 2
4 4	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) - 1 - (3 - (1 - (4 - フェノキシフェニル) シクロプロピル) プロパノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	*	1 . 6 1 (A)	5 1 7
4 5	 (R) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - ((3 - メチル - 4 - フェノキシベンゾイル) グリシル) - 1, 3 - アザシロリジン - 5 - カルボキサミド	***	1 . 4 6 (A)	5 6 4

10

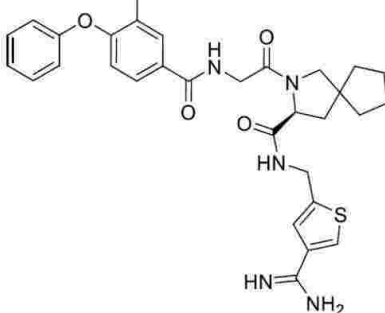
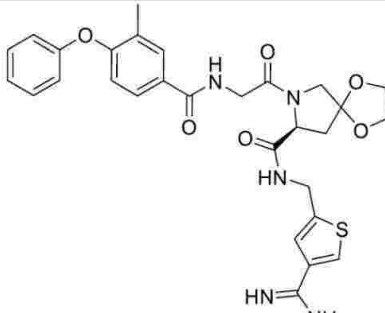
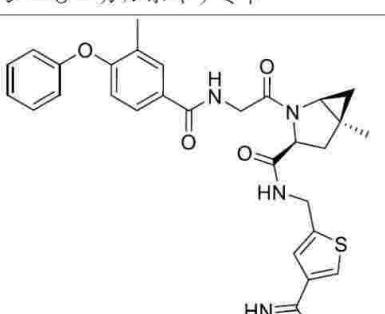
20

30

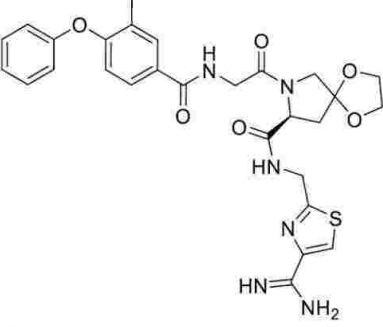
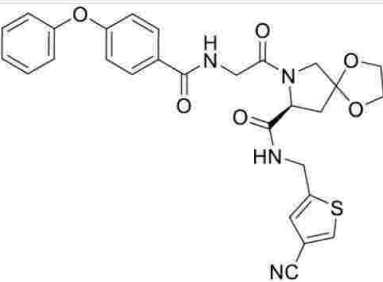
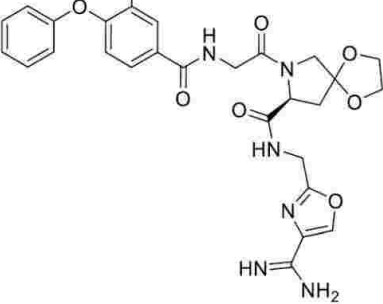
40

50

【表 4-4】

46	 (S)-N-((4-(4-(4-((3-メチル-4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-2-アザスピロ[4.4]ノナシ-3-カルボキサミド	***	1 . 6 0 (A)	574
47	 (S)-N-((4-(4-(4-((3-メチル-4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナシ-8-カルボキサミド	***	2 . 9 9 (B)	578
48	 (1S, 3S, 5S)-N-((4-(4-(4-((3-メチル-4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-2-アザピシクロ	***	3 . 0 4 (B)	546

【表 2 - 5】

	[3 , 1 , 0] ヘキサン-3-カルボキサミド			
4 9	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチアゾール-2-イル) メチル) - 7 - ((3 - メチル-4-フェノキシベンゾイル) グリシル) - 1 , 4 - ジオキサー-7-アザスピロ [4 , 4] ノナン-8-カルボキサミド	***	2 . 1 9 (B)	5 7 9
5 0	 (S) - N - ((4 - シアノチオフェン-2-イル) メチル) - 7 - ((4 - フェノキシベンゾイル) グリシル) - 1 , 4 - ジオキサー-7-アザスピロ [4 , 4] ノナン-8-カルボキサミド	*	3 . 1 6 (B)	5 4 7
5 1	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルオキサゾール-2-イル) メチル) - 7 - ((3 - メチル-4-フェノキシベンゾイル) グリシル) -	***	2 . 5 4 (B)	5 6 3

10

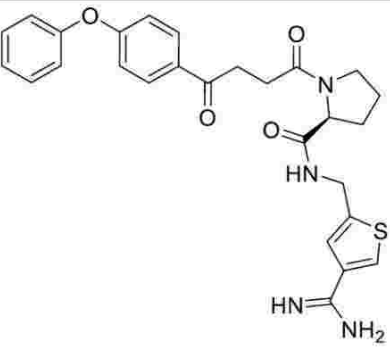
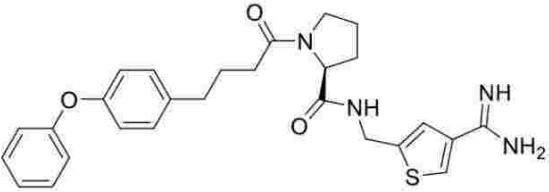
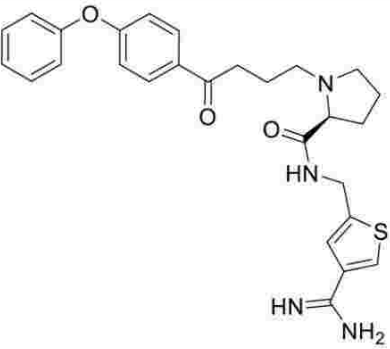
20

30

40

50

【表 2 - 6】

	1, 4-ジオキサー-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-8-カルボキサミド			
5 2	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエ ン-2-イル)メチル)-1-(4-オキソ- 4-(4-フェノキシフェニル)ブタノイル) ピロリジン-2-カルボキサミド	***	2 . 8 4 (B)	5 0 5
5 3	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエ ン-2-イル)メチル)-1-(4-(4-フ ェノキシフェニル)ブタノイル)ピロリジン- 2-カルボキサミド	***	3 . 1 2 (B)	4 9 1
5 4	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエ ン-2-イル)メチル)-1-(4-オキソ- 4-(4-フェノキシフェニル)ブチル)ピロ リジン-2-カルボキサミド	*	2 . 6 7 (B)	4 9 1

10

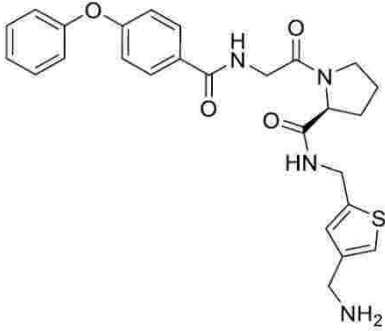
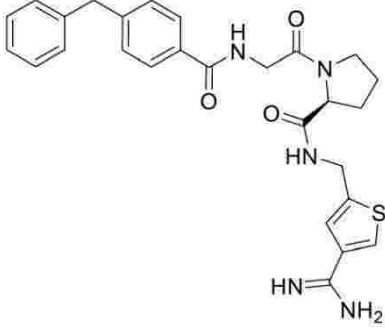
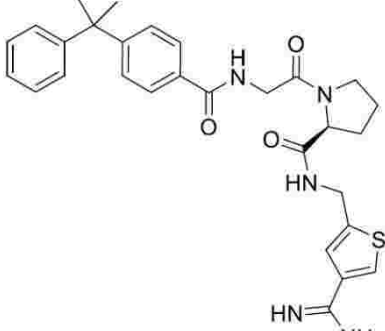
20

30

40

50

【表 2 - 7】

5 5	 (S) - N - ((4 - (アミノメチル) チオフェン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((4 - フェノキシベンゾイル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	*	4 . 1 6 (B)	4 9 4
5 6	 (S) - 1 - ((4 - ベンジルベンゾイル) グリシル) - N - ((4 - カルバミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	3 . 0 1 (B)	5 0 4
5 7	 (S) - N - ((4 - カルバミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((4 - (2 - フェニルプロパン - 2 - イル) ベンゾイル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	2 . 8 5 (B)	5 3 2

10

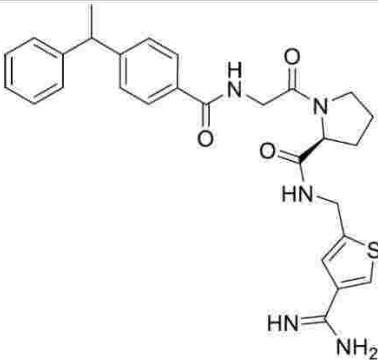
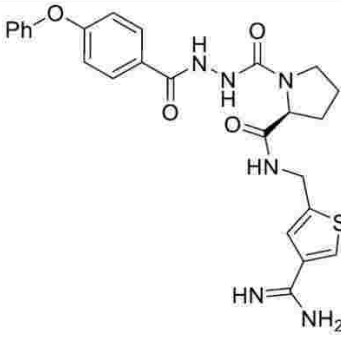
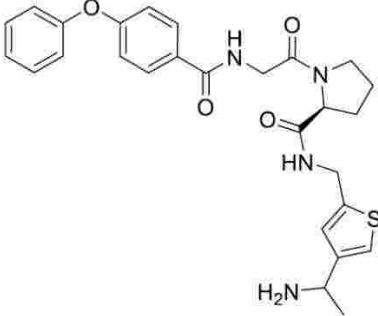
20

30

40

50

【表 2 - 8】

58	 (2S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエニ-2-イル)メチル)-1-((4-(1-フェニルエチル)ベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	***	3 . 8 4 (B)	518
59	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエニ-2-イル)メチル)-1-(2-(4-フェノキシベンゾイル)ヒドラジン-1-カルボニル)ピロリジン-2-カルボキサミド	**	3 . 8 1 (B)	507
60	 (2S)-N-((4-(1-((4-(1-phenylethyl)benzoyl)glycyl)pyrrolidin-2-yl)carbamoyl)methyl)-1-((4-(1-フェニルエチル)ベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	*	2 . 3 4 (B)	507

10

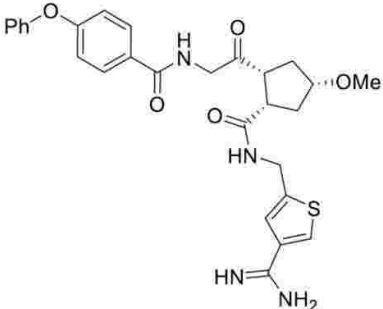
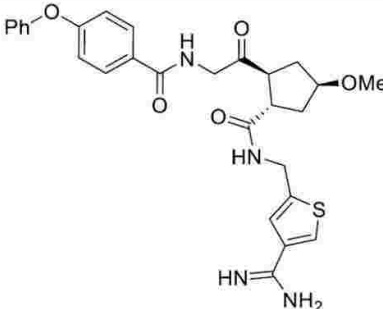
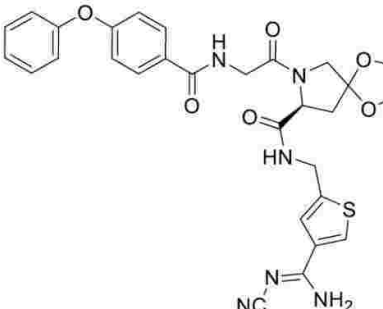
20

30

40

50

【表 2 - 9】

6 1	 N-（2-（（1 R， 2 S， 4 S）-2-（（4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル）メチル）カルバモイル）-4-メトキシシクロペンチル）-2-オキソエチル）-4-フェノキシベンズアミド	*	2 . 4 0 (B)	5 3 5
6 2	 N-（2-（（1 S， 2 S， 4 R）-2-（（4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル）メチル）カルバモイル）-4-メトキシシクロペンチル）-2-オキソエチル）-4-フェノキシベンズアミド	*	2 . 8 7 (B)	5 3 5
6 3	 (S， Z)-N-（（4-（N'-シアノカルバミミドイル）チオフエン-2-イル）メチル）-7-（（4-フェノキシベンゾイル）グリシル）-1， 4-ジオキサ-7-アザスピロ[4． 4]ノナン-8-カルボキサミド	***	1 . 6 9 (A)	5 8 9

10

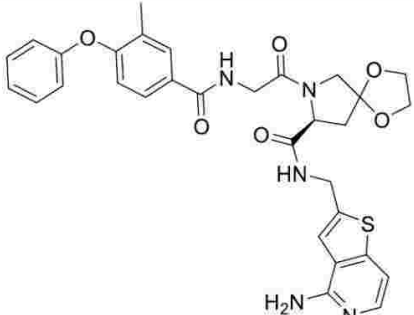
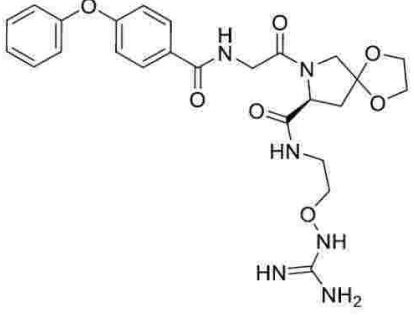
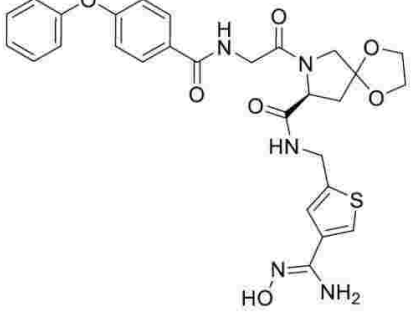
20

30

40

50

【表 2 - 1 0】

6 4	 (S)-N-((4-アミノチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)メチル)-7-((3-メチル-4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド	**	2 . 6 6 (B)	6 0 2
6 5	 (S)-N-(2-(グアニジノオキシ)エチル)-7-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド	*	3 . 1 5 (B)	5 2 8
6 6	 (S, Z)-N-((4-(N'-ヒドロキシカルバミドイル)チオフェン-2-イル)メチル)-7-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボキサミド	***	3 . 4 5 (B)	5 8 0

10

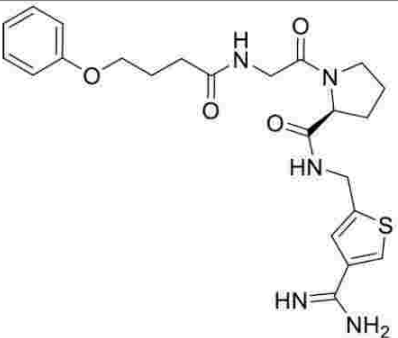
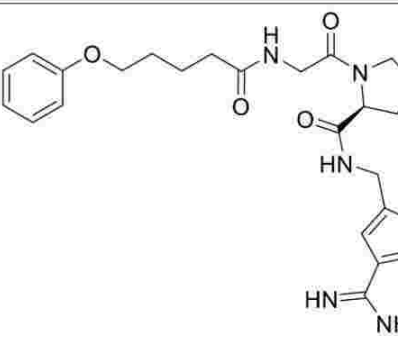
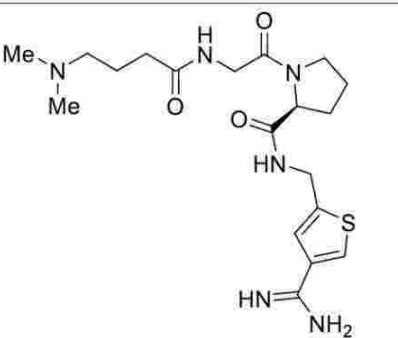
20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

6 7	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-((4-フェノキシプタノイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	***	0 . 8 3 (A)	4 7 2
6 8	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-((5-フェノキシペンタノイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	***	0 . 9 7 (A)	4 8 6
6 9	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-((4-(ジメチルアミノ)プタノイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	*	0 . 1 8 (A)	4 2 3

10

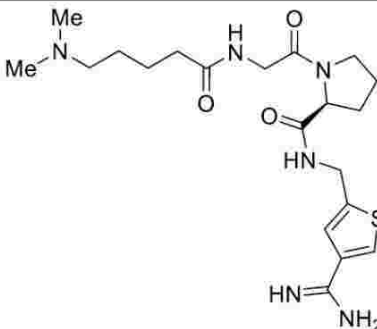
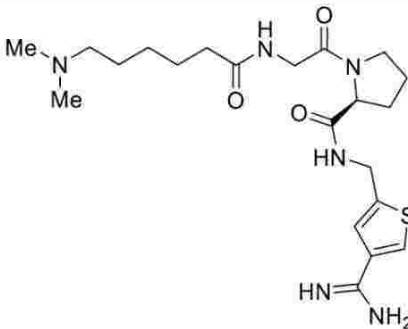
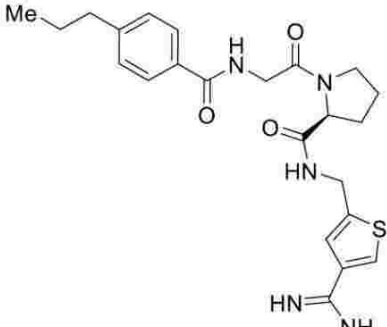
20

30

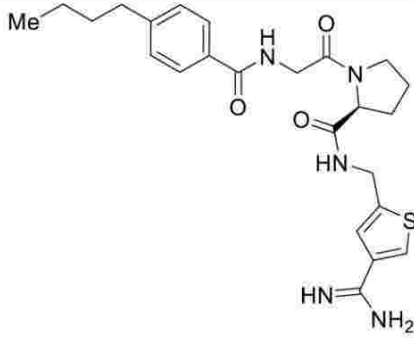
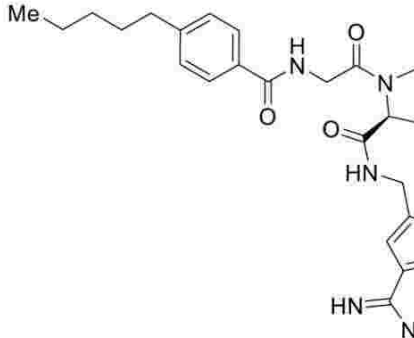
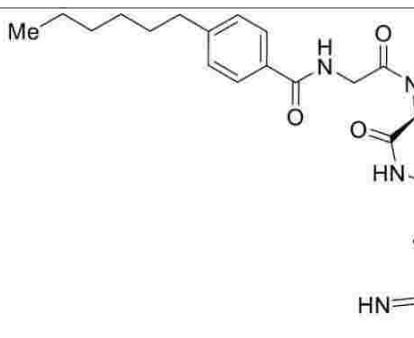
40

50

【表 2-12】

70	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-1-((5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	*	0.18 (A)	437
71	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-1-((6-(ジメチルアミノ)ヘキサノイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	*	0.18 (A)	451
72	 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-1-((4-プロピルベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	***	1.05 (A)	456

【表 2 - 1 3】

7 3	 (S) - 1 - ((4 - ブチルベンゾイル) グリシル) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1 . 2 5 (A)	4 7 0
7 4	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((4 - ペンチルベンゾイル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1 . 4 3 (A)	4 8 4
7 5	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((4 - ヘキシルベンゾイル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1 . 6 2 (A)	4 9 8

10

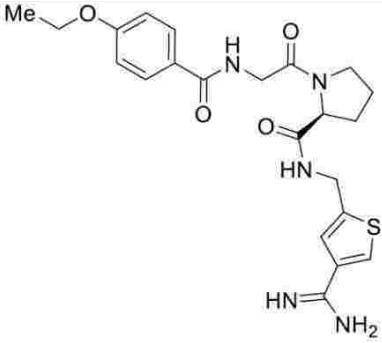
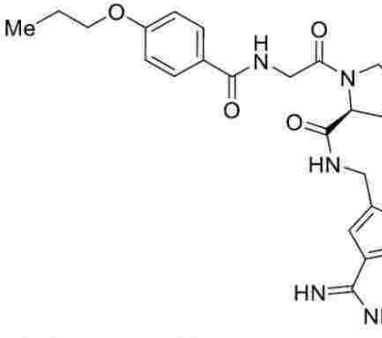
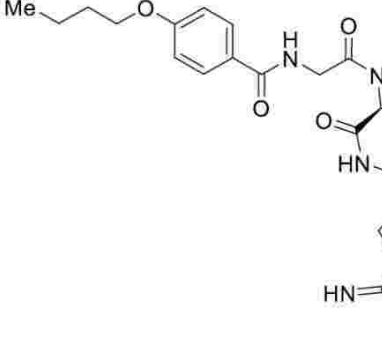
20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

7 6	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエ ン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((4 - エトキシ ベンゾイル) グリシル) ピロリジン - 2 - カル ボキサミド	**	0 . 7 1 (A)	4 5 8
7 7	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエ ン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((4 - プロポキ シベンゾイル) グリシル) ピロリジン - 2 - カ ルボキサミド	***	0 . 9 4 (A)	4 7 2
7 8	 (S) - 1 - ((4 - プトキシベンゾイル) グリ シル) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエ ン - 2 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - カル ボキサミド	***	1 . 1 9 (A)	4 8 6

10

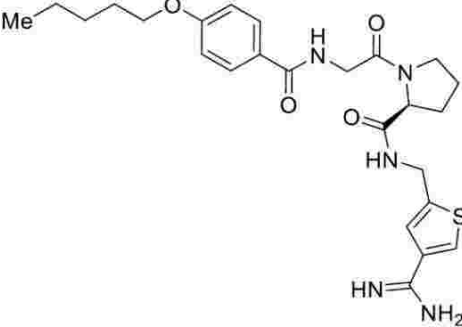
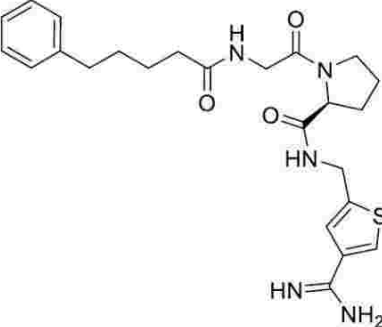
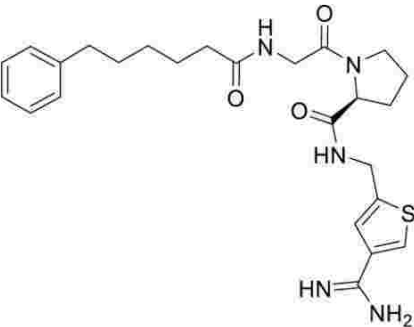
20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

7 9	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((4 - (ペンチルオキシ) ベンゾイル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1 . 3 9 (A)	5 0 0
8 0	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((5 - フェニルペンタノイル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1 . 0 2 (A)	4 7 0
8 1	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((6 - フェニルヘキサノイル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1 . 1 5 (A)	4 8 4

10

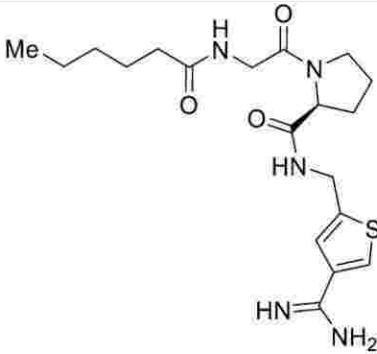
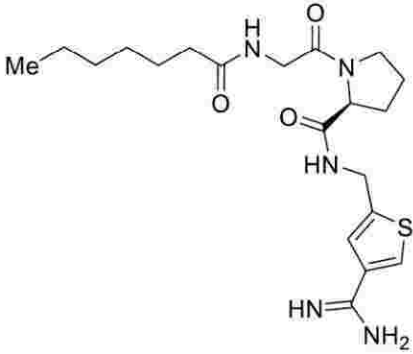
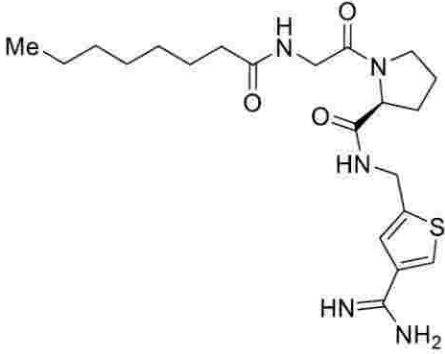
20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

8 2	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) - 1 - (ヘキサノイルグリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	**	0 , 5 7 (A)	4 0 8
8 3	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) - 1 - (ヘプタノイルグリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	**	0 , 8 5 (A)	4 2 2
8 4	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) - 1 - (オクタノイルグリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1 , 0 6 (A)	4 3 6

10

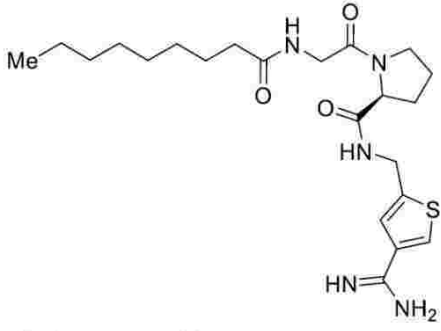
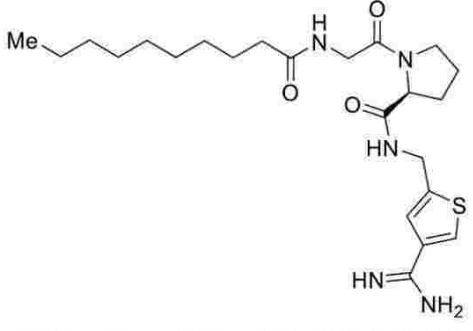
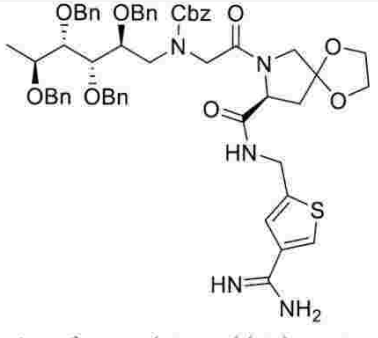
20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

8 5	 (S) - N - ((4 - カルバミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) - 1 - (ノナノイルグリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1 . 2 4 (A)	4 5 0
8 6	 (S) - N - ((4 - カルバミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) - 1 - (デカノイルグリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1 . 4 5 (A)	4 6 4
8 7	 ベンジル = (2 - ((S) - 8 - (((4 - カルバミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) カルバモイル) - 1, 4 - ジオキサー - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) - 2 - オキソエチル) ((2 S, 3 S, 4 S, 5 S) - 2, 3, 4, 5 - テトラキス (ベンジルオキシ) ヘキシル) カルバメート	*	2 . 5 0 (A)	1 0 1 1

10

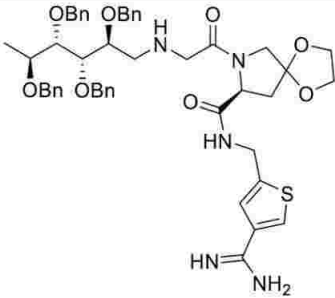
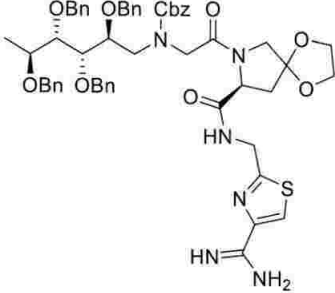
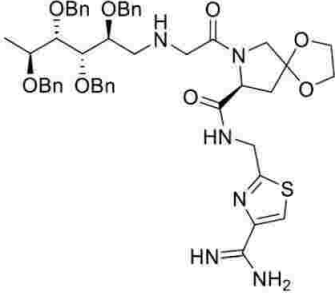
20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

8 8	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) - 7 - (((2 S, 3 S, 4 S, 5 S) - 2, 3, 4, 5 - テトラキス (ベンジルオキシ) ヘキシル) グリシル) - 1, 4 - ジオキサー 7 - アザスピロ [4, 4] ノナン - 8 - カルボキサミド			
8 9	 ベンジル = (2 - ((S) - 8 - (((4 - カルバミミドイルチアゾール - 2 - イル) メチル) カルバモイル) - 1, 4 - ジオキサー 7 - アザスピロ [4, 4] ノナン - 7 - イル) - 2 - オキソエチル) ((2 S, 3 S, 4 S, 5 S) - 2, 3, 4, 5 - テトラキス (ベンジルオキシ) ヘキシル) カルバメート	*	2 . 4 7 (A)	1 0 1 2
9 0	 (S) - N - ((4 - カルバミミドイルチアゾール - 2 - イル) メチル) - 7 - (((2 S, 3 S, 4 S, 5 S) - 2, 3, 4, 5 - テトラキス (ベンジルオキシ) ヘキシル) グリシル) -			

【表 2 - 1 9】

	1, 4 - ジオキサー 7 - アザスピロ [4, 4] ノナン - 8 - カルボキサミド			

【1 1 4 3】

表 3 . 本開示の化合物の更なる非限定的な例

10

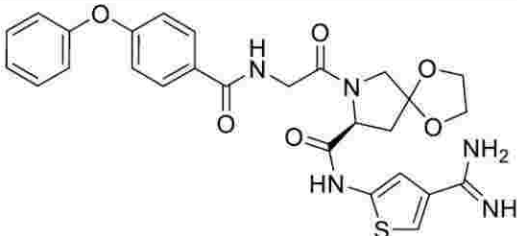
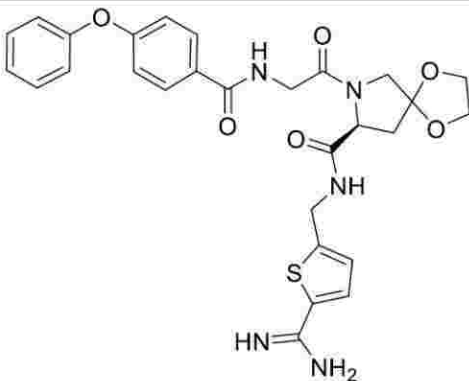
20

30

40

50

【表 3 - 1】

#	構造	C 1 s プ ロ テ ア ー ゼ 活性	R T 時 間 (分) (方 法 A また は B)	MS (M + 1)
9 1	 (S) - N - (4 - カルバミミドイルチオフェン - 2 - イル) - 7 - ((4 - フェノキシベンゾイル) グリシル) - 1 , 4 - ジオキサー 7 - アザスピロ [4 , 4] ノナン - 8 - カルボキサミド	*	1 . 2 5 (A)	5 5 0
9 2	 (S) - N - ((5 - カルバミミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) - 7 - ((4 - フェノキシベンゾイル) グリシル) - 1 , 4 - ジオキサー 7 - アザスピロ [4 , 4] ノナン - 8 - カルボキサミド	***	1 . 1 6 (A)	5 6 4

10

20

30

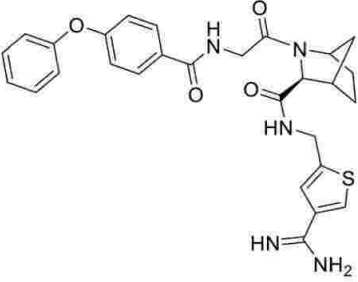
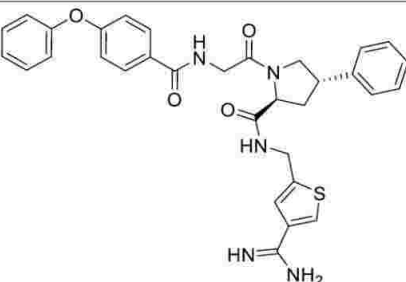
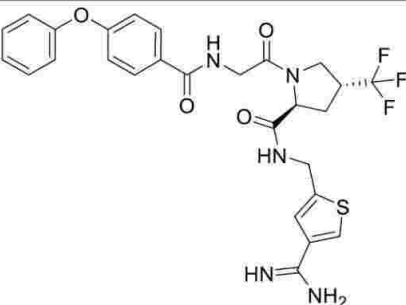
40

50

【表 3-2】

93	(1S, 3S, 5S)-N-((4-シアノチオフェン-2-イル)メチル)-5-メチルー2-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	*	2 . 0 5 (A)	515
94	(1S, 3S, 5S)-N-((4-((Z)-N'-ヒドロキシカルバミミドイル)チオフェン-2-イル)メチル)-5-メチルー2-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	*	1 . 3 0 (A)	548
95	(1S, 3S, 5S)-N-((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-5-メチルー2-((4-(4-(ペンタフルオロ-16-スルファネイル)フェノキシ)ベンゾイル)グリシル)-2-アザビシクロ[3.	***	1 . 6 4 (A)	656

【表 3 - 3】

	1. 0] ヘキサシ-3-カルボキサミド			
9 6	 (1 R, 3 R, 4 S) -N- ((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル) メチル) -2- ((4-フェノキシベンゾイル) グリシル) -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-カルボキサミド	***	1 . 1 7 (A)	5 3 2
9 7	 (2 S, 4 S) -N- ((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル) メチル) -1- ((4-フェノキシベンゾイル) グリシル) -4-フェニルピロリジン-2-カルボキサミド	***	1 . 4 8 (A)	5 8 2
9 8	 (2 S, 4 R) -N- ((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル) メチル) -1- ((4-フェノキシベンゾイル) グリシル) -4- (トリフルオロメチル) ピロリジン-2-カルボキサミド	***	1 . 3 1 (A)	5 7 4

10

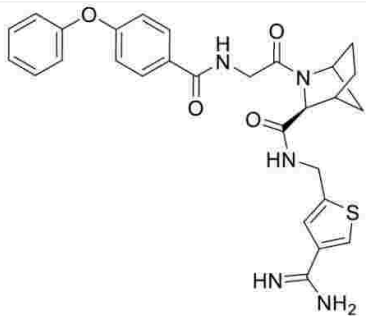
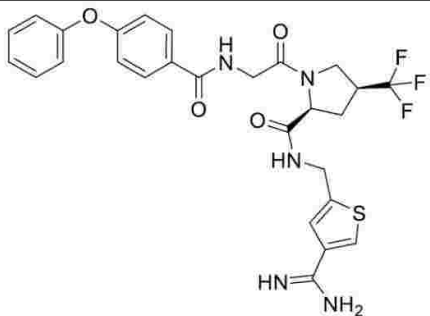
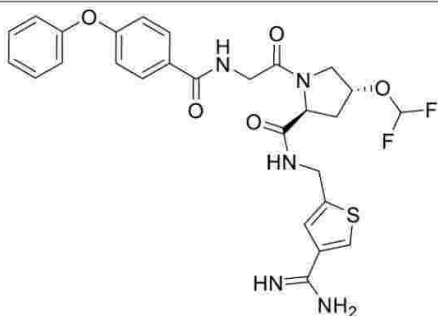
20

30

40

50

【表 3 - 4】

99	 (3S)-N-((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-2-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボキサミド	***	1 . 1 8 (A)	5 3 2
100	 (2S, 4S)-N-((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-1-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	***	1 . 2 7 (A)	5 7 4
101	 (2S, 4R)-N-((4-カルバミミドイルチオフェン-2-イル)メチル)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)ピロリジン-2-カルボキサミド	***	1 . 2 2 (A)	5 7 2

10

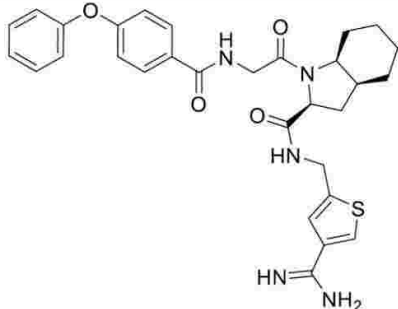
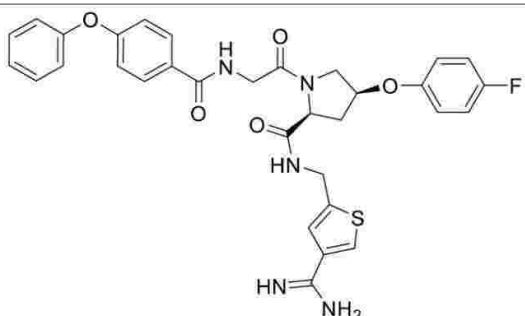
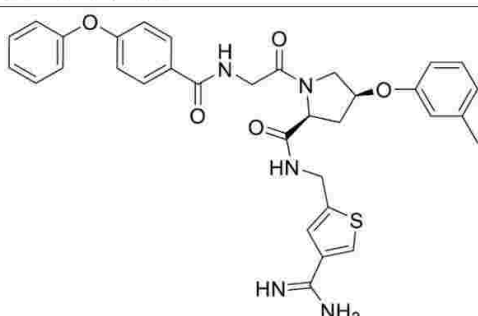
20

30

40

50

【表 3 - 5】

102	 (2S, 3aS, 7aS) -N- ((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル) メチル) -1- ((4-フェノキシベンゾイル) グリシル) オクタヒドロ-1H-インドール-2-カルボキサミド	***	1 . 4 0 (A)	560
103	 (2S, 4S) -N- ((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル) メチル) -4- (4-フルオロフェノキシ) -1- ((4-フェノキシベンゾイル) グリシル) ピロリジン-2-カルボキサミド	***	1 . 3 8 (A)	616
104	 (2S, 4S) -N- ((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル) メチル) -1- ((4-フェノキシベンゾイル) グリシル) -4- (m-トリルオキシ) ピロリジン-2-カルボキサミド	***	1 . 4 8 (A)	612

10

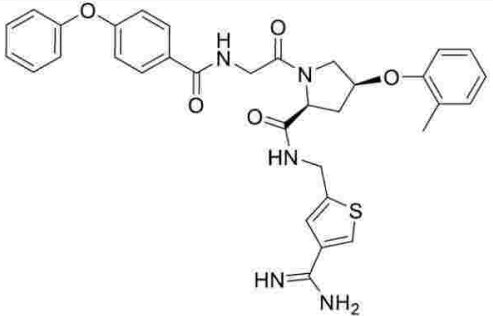
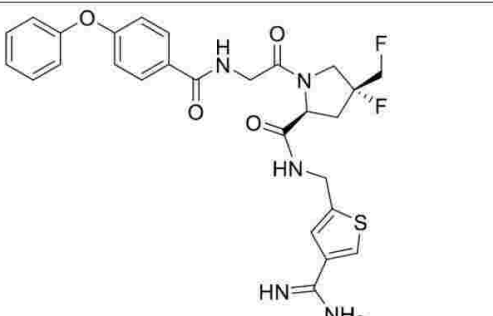
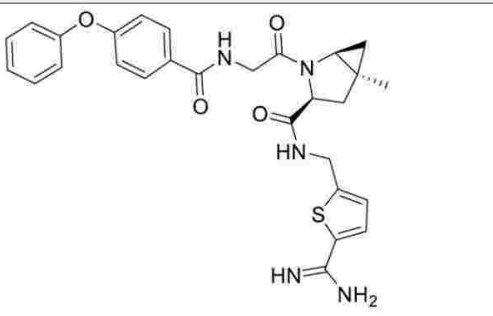
20

30

40

50

【表 3 - 6】

105	 (2S, 4S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((4 - フェノキシベンゾイル) グリシル) - 4 - (o - トリルオキシ) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1 . 5 0 (A)	6 1 2
106	 (2S, 4R) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - フルオロ - 4 - (フルオロメチル) - 1 - ((4 - フェノキシベンゾイル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1 . 1 9 (A)	5 5 6
107	 (1S, 3S, 5S) - N - ((5 - カルバミミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) - 5 - メチル - 2 - ((4 - フェノキシベンゾイル) グリシル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - カルボキサミド	***	1 . 3 3 (A)	5 3 2

10

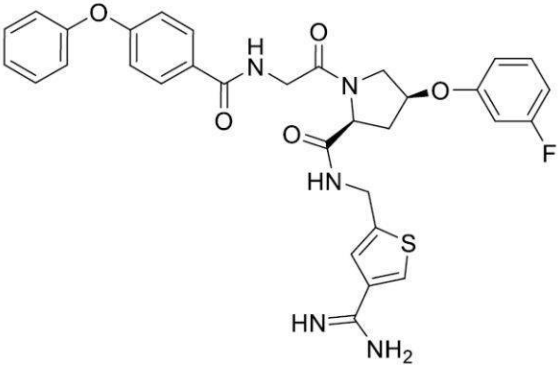
20

30

40

50

【表 3 - 7】

108	 (2S, 4S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) - 4 - (3 - フルオロフェノキシ) - 1 - ((4 - フェノキシベンゾイル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1 . 4 0 (A)	6 1 6

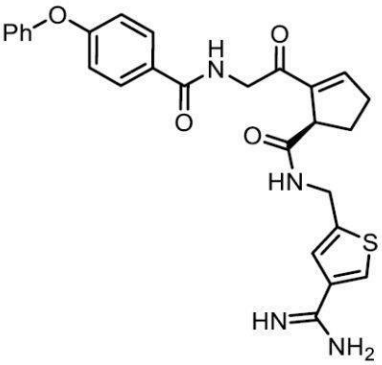
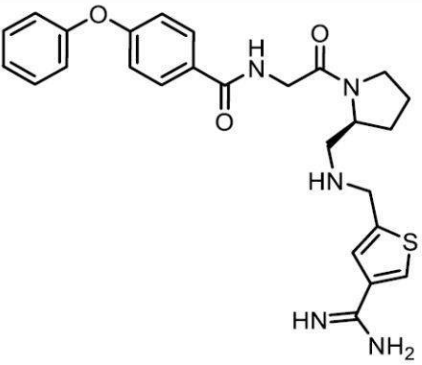
10

【1144】

本開示の更なる化合物には、以下が含まれる：

20

【表 6 - 1】

 (R) - N - (2 - (5 - (((4 - カルバミミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) カルバモイル) シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 4 - フェノキシベンズアミド	 (S) - N - (2 - (2 - (((4 - カルバミミドイルチオフェン - 2 - イル) メチル) アミノ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 4 - フェノキシベンズアミド

30

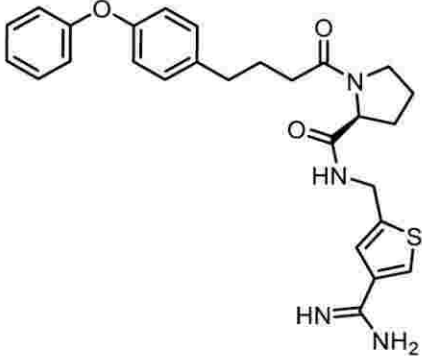
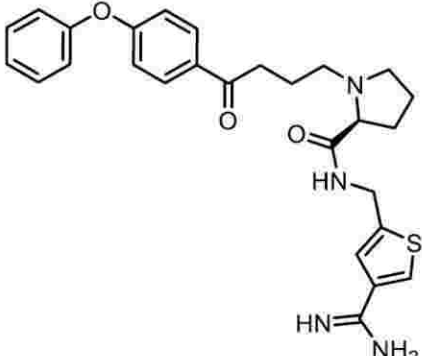
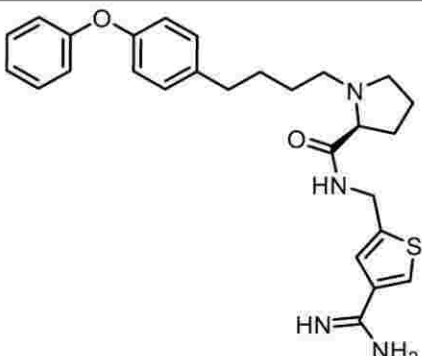
40

50

【表 6 - 2】

	(S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) - 1 - (2 - (4 - フェノキシベンズアミド) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	10
	(S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) - 1 - ((4 - フェノキシベンジル) グリシル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	20
	(S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) - 1 - (2 - ((4 - フェノキシベンジル) オキシ) アセチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	30
	(S) - N - ((4 - カルバミミドイルチオフエン - 2 - イル) メチル) - 1 - (4 -	40

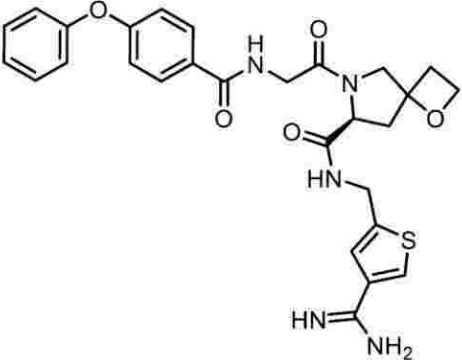
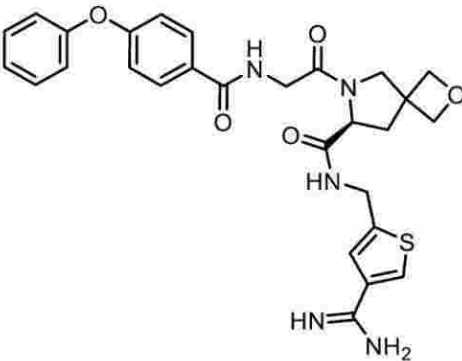
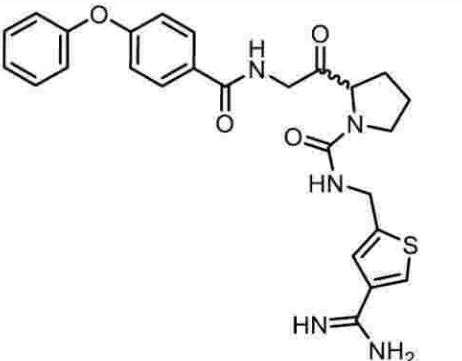
【表 6 - 3】

オキソ-4-（4-フェノキシフェニル）ブタノイル）ピロリジン-2-カルボキサミド		
(S)-N-(((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-(4- (4-フェノキシフェニル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド		
(S)-N-(((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-(4- オキソ-4-（4-フェノキシフェニル）ブチル）ピロリジン-2-カルボキサミド		
(S)-N-(((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-1-(4- (4-フェノキシフェニル)ブチル)ピロリジン-2-カルボキサミド		

40

50

【表 6 - 4】

 (7S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-6-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-1-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-7-カルボキサミド	10
 (S)-N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-6-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-7-カルボキサミド	20
 N-((4-カルバミミドイルチオフエン-2-イル)メチル)-2-((4-フェノキシベンゾイル)グリシル)ピロリジン-1-カルボキサミド	30

40

【1145】

実施例 4. ヒト C1 酵素アッセイ

最終濃度 1.16 nM のヒト補体 C1s 酵素 (ヒト血清から精製、Complement Technology, Inc.) を、50 mM Tris、1 M NaCl、pH 7.5 中、様々な濃度の試験化合物と室温で 5 分間インキュベートした。合成基質 Z-Lys-SBzl 及び DTNB (エルマン試薬) を、それぞれ最終濃度 100 μM になるよう加えた。405 nm (A405) での吸光度は、マイクロプレート分光光度計を使用して、30 秒間隔で 30 分間記録する。IC50 値は、補体 C1s 反応速度と試験化合物濃度との相関として非線形回帰により算出する。

【1146】

50

実施例 5 . 溶血アッセイ

溶血アッセイについては、Dodds, A. W. and Sim, R. B. (1997) ; Morgan, B. P. (2000) に先に記載されている。アッセイに先立ち、抗体感作ヒツジ赤血球 (EA) の100%溶解を達成するのに必要な正常ヒト血清 (NHS) の最適な濃度を滴定によって決定する。EAは、ウサギIgM抗ヒツジ赤血球抗体が表面に結合したヒツジ赤血球である。このアッセイにおいて、NHS (Complement Technology) をGVB++Buffer (0.1%ゼラチン、5mM Veronal、145mM NaCl、0.025%NaN₃、pH7.3、0.15mM塩化カルシウム及び0.5mM塩化マグネシウム、Complement Technology) で希釈し、様々な濃度の試験化合物と室温で2分間インキュベートする。GVB++中に新たに懸濁したEA (Complement Technology) を、最終濃度が 1×10^8 細胞/mLになるように加え、反応物を37℃で60分間インキュベートした。陽性対照反応 (100%溶解) は、NHS及びEAを含むが試験化合物を含まないGVB++からなり、陰性対照反応 (0%溶解) は、EAのみを含むGVB++からなる。サンプルを2000gで3分間遠心分離し、上清を収集する。マイクロプレート分光光度計を使用して、405nm (A405) での吸光度を記録する。IC50値を溶血のパーセンテージから試験化合物の濃度との相関として非線形回帰により算出する。

【1147】

本明細書について、様々な特定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、特許請求の範囲に記載される本発明の範囲から逸脱することなく、様々な改変及び変更を行うことができることを認識するであろう。したがって、本明細書は、制限的な意味ではなく、例示的な意味で捉えられるものとし、そのような全ての改変は、特許請求される発明の範囲内に含まれることが意図される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

10

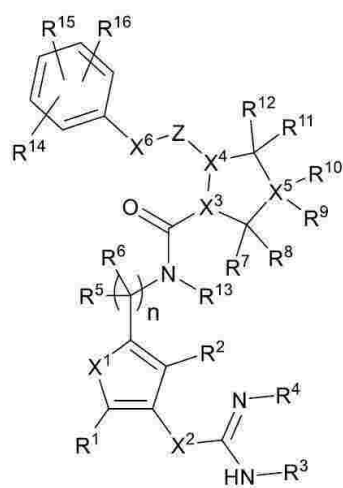
20

30

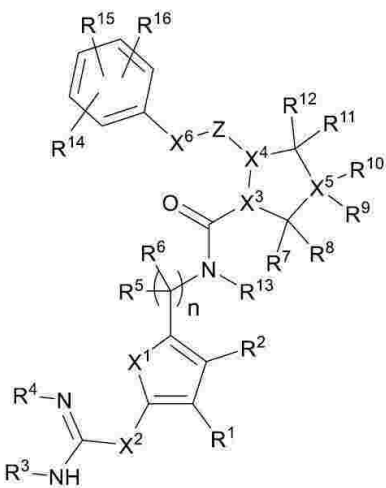
40

50

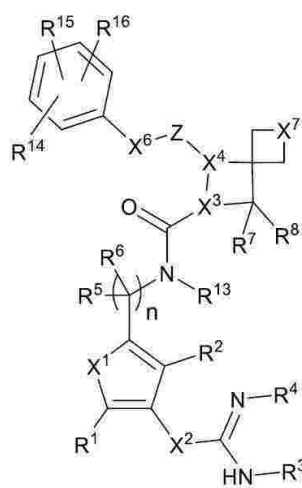
【化 4 0 0】



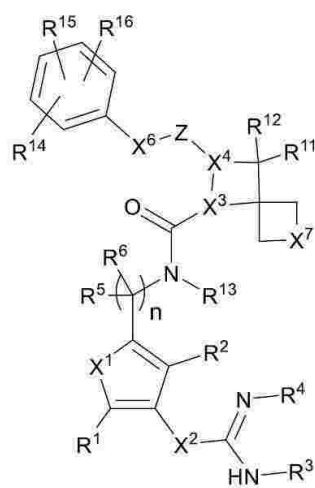
(I)、



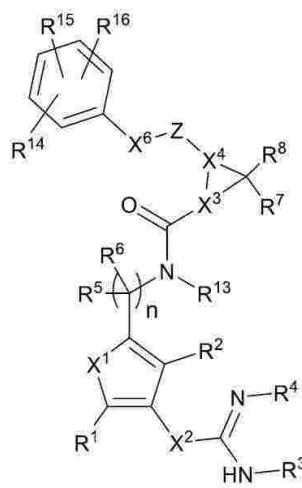
(II)、



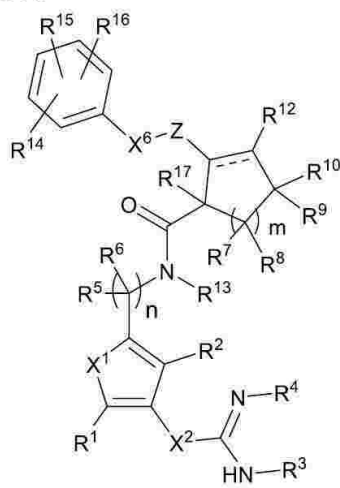
(III)、



(IV)、



(V)、



(VI)、

10

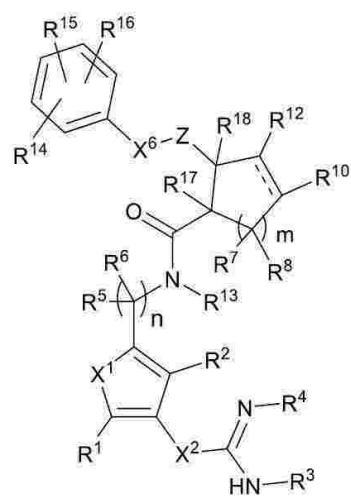
20

30

40

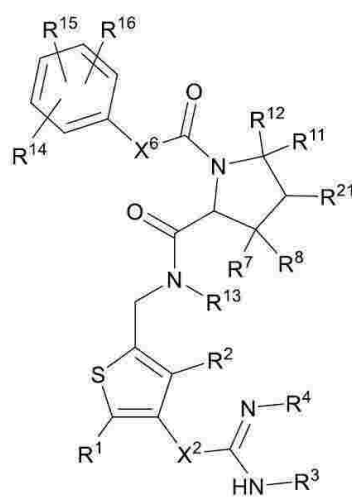
50

(V I I),

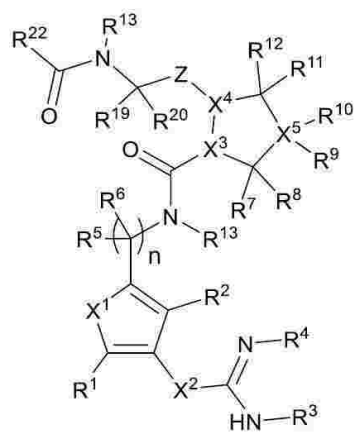


(V I I I),

10

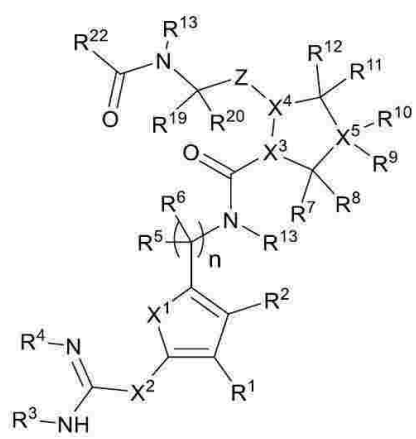


(IX),

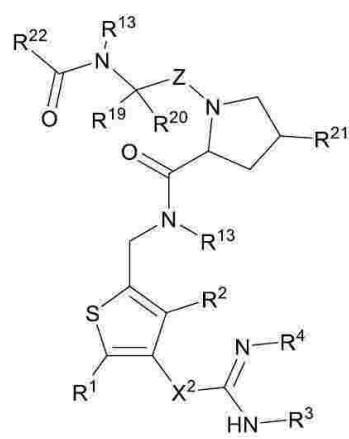


(X)、

20



(X I)、

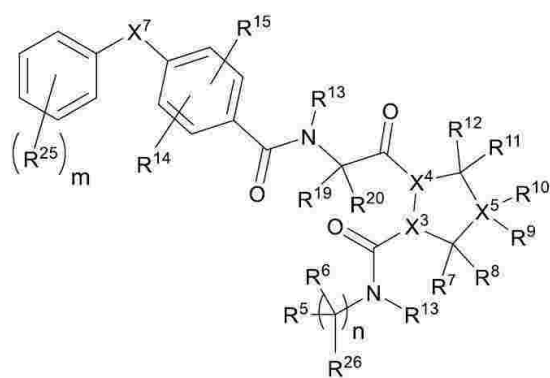


(X I I)、

30

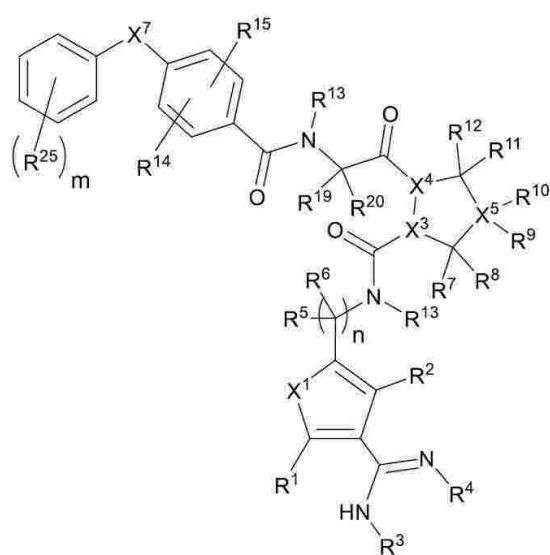
40

【化 4 0 2】



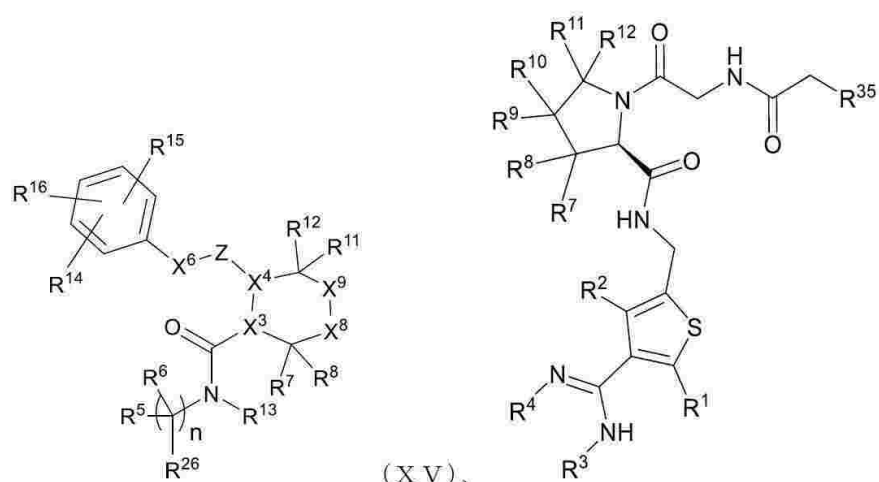
(XIII)、

10



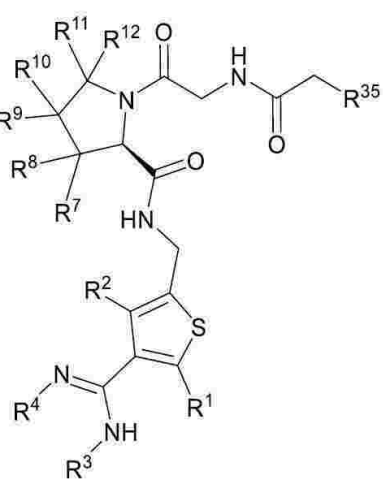
(XIV)、

20



(XV)、

30

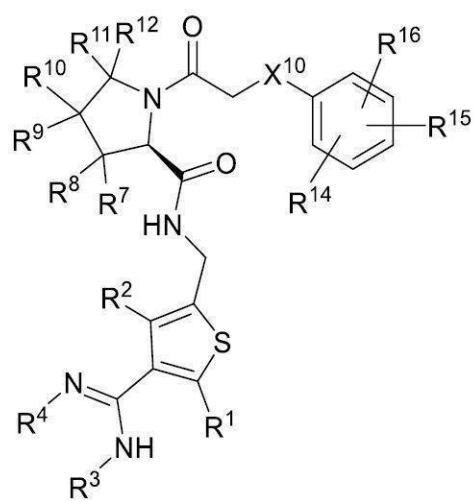


(XVI)、

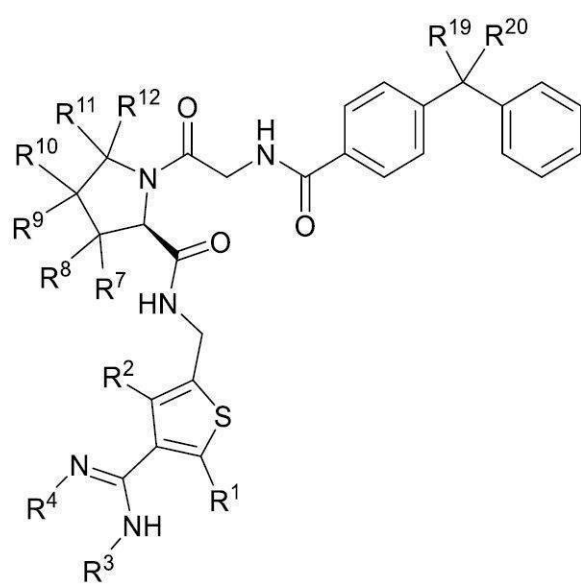
40

50

【化 4 0 3】



(XVII)、



(XVIII)、

10

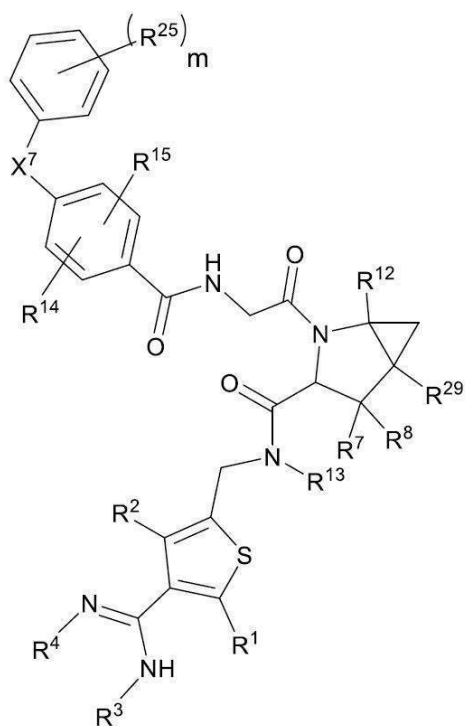
20

30

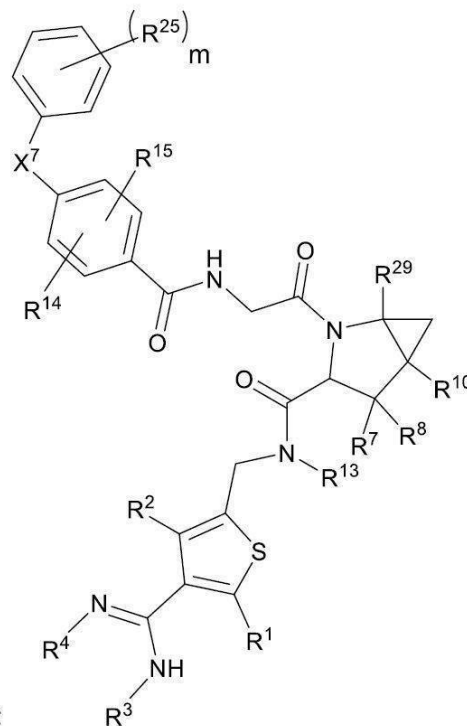
40

50

【化 4 0 4】



(XIX) 及び



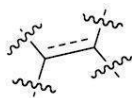
(XX)、

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、同位体類似体、プロドラッグ、もしくは単離された異性体

(式中、

各 n は、独立して、1、2、または3であり、各 m は、独立して、0、1、2、または3であり、 o は、0、1、または2であり、

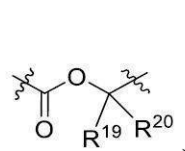
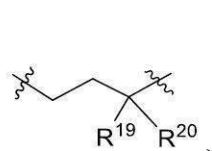
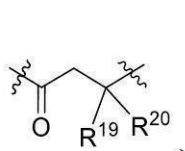
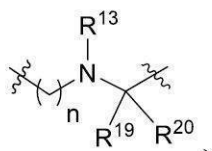
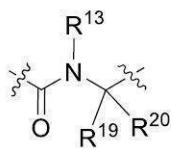
【化 4 0 5】



は、単結合または二重結合のいずれかであり、

 Z は、 CH_2 、 $C(CH_2)$ 、または $C(O)$ であり、 X^1 は、 S 、 O 、及び $N(R^{30})$ から選択され、 X^2 は、結合、 $N(R^{30})$ 、及び $-O-N(R^{30})-$ から選択され、 X^3 は、 N 及び $C(R^{17})$ から選択され、 X^4 は、 N 及び $C(R^{18})$ から選択され、ここで、 X^3 及び X^4 は、一方のみが N であり得、 X^5 は、 C または Si であり、 X^6 は、

【化 4 0 6】



10

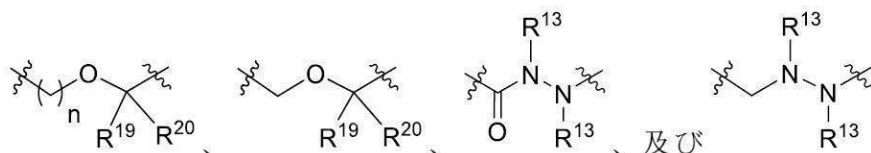
20

30

40

50

【化 4 0 7】



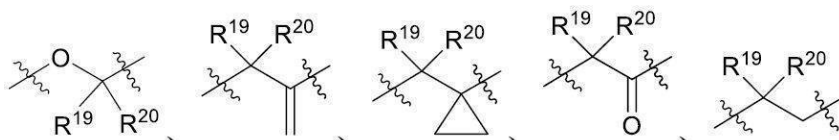
から選択され、

X^7 は、O、S、N (R^{30})、及び CR^5R^6 から選択され、

各 X^8 及び X^9 は、O、S、 NR^{30} 、 CR^9R^{10} 、 CR^5R^6 及び CH_2 から独立して選択され、ここで、 X^8 及び X^9 は、両方とも同じ基ではあり得ず、

X^{10} は、

【化 4 0 8】



から選択され、

X^{11} は、N 及び CR^1 から選択され、

X^{12} は、N 及び CR^2 から選択され、

R^1 及び R^2 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^1 基及び R^2 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換され、

R^3 及び R^4 は、水素、CN、 $C(O)R^{31}$ 、 $-SR^{30}$ 、及び $-OR^{30}$ から独立して選択されるか、

あるいは、 R^3 及び R^4 は、代わりに結合して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及びオキソから独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で任意選択により置換されるオキサジアゾールを形成し、

各 R^5 及び R^6 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から独立して選択され、ここで、 R^5 基及び R^6 基は、互いに隣接する炭素上にある場合、炭素-炭素二重結合によって任意選択により置き換えられてもよく、

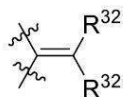
R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択され、水素及びハロゲン以外の R^7 基、 R^8 基、 R^9 基、 R^{10} 基、 R^{11} 基、及び R^{12} 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換されるか、

あるいは、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原

子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環を形成し得るか、

あるいは、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒に、

【化 4 0 9】

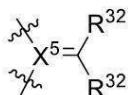


またはカルボニルを形成し得るか、

あるいは、 R^9 及び R^{10} は、それらが結合している原子と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環を形成し得るか、

あるいは、 R^9 及び R^{10} は、それらが結合している原子と一緒に、

【化 4 1 0】

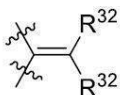


またはカルボニルを形成し得るか、

あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環を形成し得るか、

あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒に、

【化 4 1 1】



またはカルボニルを形成し得るか、

あるいは、 R^7 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒に、3～8 員の炭素環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～8 員の複素環を形成するか、

あるいは、 R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、3～8 員の炭素環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～8 員の複素環を形成するか、

あるいは、 R^7 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、1 または 2 つの炭素架橋を形成し、

各 R^{13} は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、

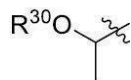
R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} は、水素、ハロゲン、 SF_5 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} 基のそれぞれは、 SF_5 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換され、

R^{17} 及び R^{18} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から独立して選択されるか、

あるいは、 R^{17} 及び R^{18} は、それらが結合している炭素と一緒に、二重結合を

形成し、

R^{19} 及び R^{20} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式炭素環、 $C_4 \sim C_6$ 複素環、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(CH_2)_n-R^{33}$ 、及び
【化 4 1 2】



から独立して選択され、

R^{21} は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、 $-O$ -アリール、ヘテロアリール、または $-O$ -ヘテロアリールから選択され、 R^{21} 基のそれぞれは、 SF_5 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換され、

R^{22} は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- R^{23} 、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル- R^{23} 、 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル- R^{23} 及び二環式シクロアルキル- R^{23} から選択され、 R^{22} のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換され、

R^{23} は、水素、糖、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、及び $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ から選択され、

各 R^{25} は、水素、 SF_5 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^{25} 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換され、

R^{26} は、

10

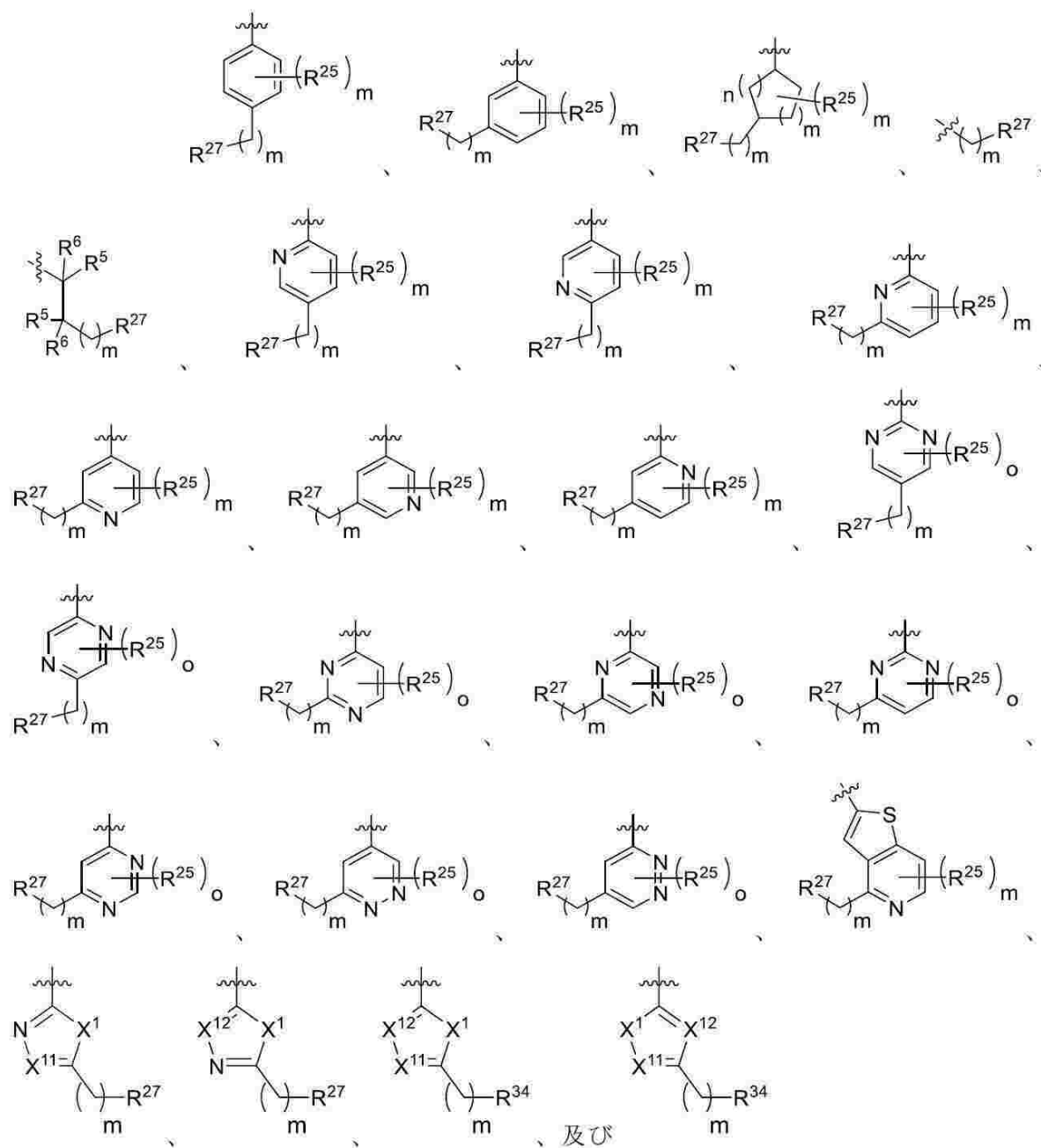
20

30

40

50

【化 4 1 3】



から選択され、
R²⁷は、

10

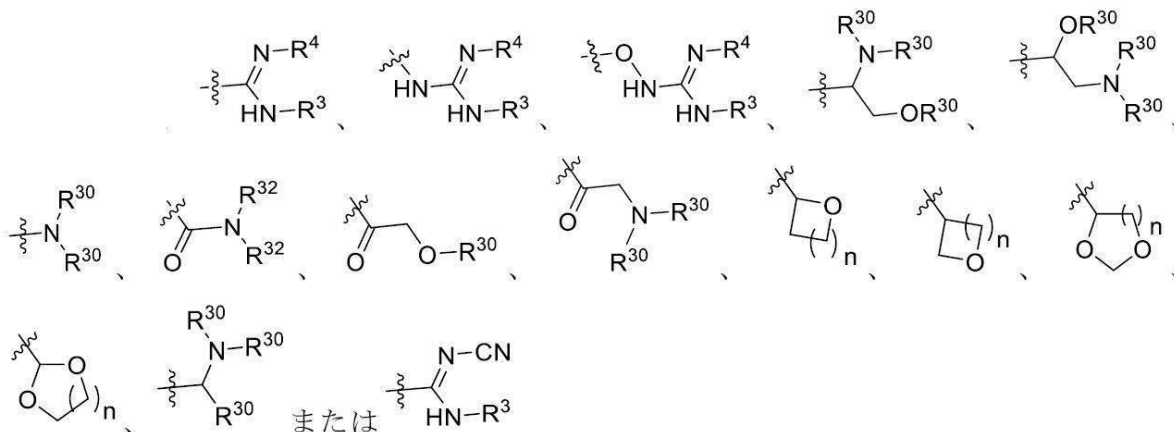
20

30

40

50

【化 4 1 4】



から選択され、

R^{2,9}は、ハロゲン、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆ハロアルキル、-OR^{3,0}、-SR^{3,0}、-N(R^{3,0})₂、-C(O)R^{3,1}、-S(O)R^{3,1}、-S(O)₂R^{3,1}、複素環、アリール、及びヘテロアリールから選択され、水素及びハロゲン以外のR^{2,9}基のそれぞれは、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、ハロゲン、C₁～C₆ハロアルキル、-OR^{3,0}、-SR^{3,0}、-N(R^{3,0})₂、-C(O)R^{3,1}、-S(O)R^{3,1}、-S(O)₂R^{3,1}、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

各 R^{3.0} は、水素、C₁~C₆ アルキル、C₁~C₆ ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、及び C(O)R^{3.1} から独立して選択され、

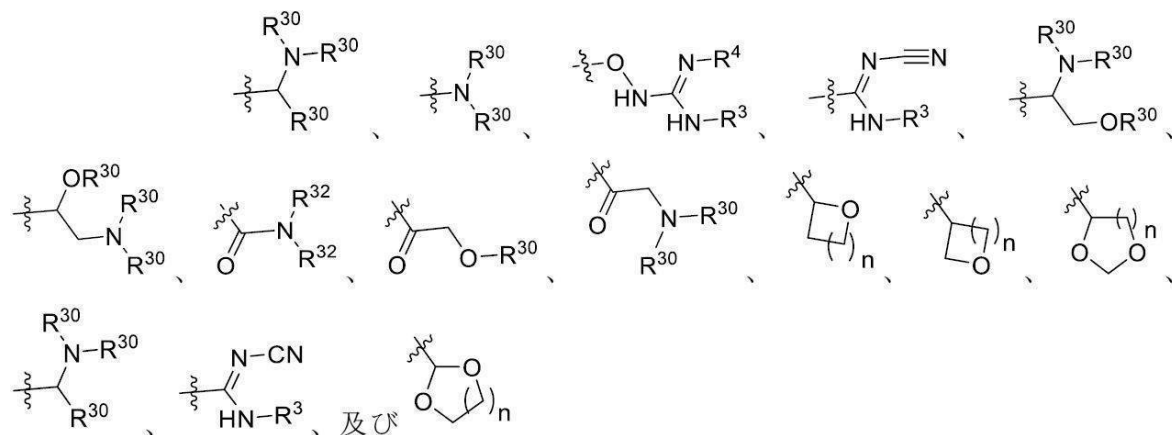
各 $R^{3.1}$ は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{3.2}$ 、 $-SR^{3.2}$ 、 $-N(R^{3.2})_2$ 、複素環、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択され、

各 R^{3,2}は、水素、C₁～C₆アルキル、及びC₁～C₆ハロアルキルから独立して選択され、

各 $R^{3.3}$ は、水素、グアニジン、ヘテロアリール、アリール、 $-C_6H_5-OR^{3.0}$; $-OR^{3.0}$ 、 $-SR^{3.0}$ 、 $-SeR^{3.0}$ 、 $-N(R^{3.0})_2$ 、及び $-C(O)R^{3.1}$ から独立して選択され、

R 3 4は、

【化 4 1 5】

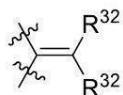


から選択され、

R³⁵は、C₃~C₁₀アルキルまたはC₃~C₁₀ハロアルキルから選択され、ここで、式I及び式IIの化合物については、以下のうちの少なくとも1つが満たされる：

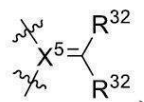
- a. X^3 は $C(R^{17})$ であり、 X^4 は $C(R^{18})$ である；
 b. R^{17} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から選択される；
 c. X^5 は、Siである；
 d. Zは、 $C(CH_2)$ である；
 e. Zは、 CH_2 である；
 f. R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6員の炭素環式スピロ環、N、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環、
 【化416】

10



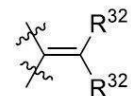
- 、またはカルボニルを形成する；
 g. R^9 及び R^{10} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6員の炭素環式スピロ環、N、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環、
 【化417】

20



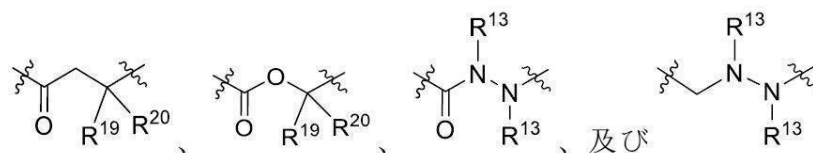
- 、またはカルボニルを形成する；
 h. R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6員の炭素環式スピロ環、N、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環、
 【化418】

30



- 、またはカルボニルを形成する；
 i. R^7 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒に、3～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成し、 R^8 または R^{10} は、水素ではない；
 j. R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、3～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成し、 R^{10} または R^{12} は、水素ではない；
 k. R^7 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、1または2つの炭素架橋を形成する；
 l. X^6 は、
 【化419】

40



から選択される；

50

m. R^3 及び R^4 のうちの少なくとも一方は、 CN 、 $-SR^{30}$ または $C(O)R^{31}$ である；あるいは

n. R^3 及び R^4 は、結合して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及びオキソから独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で任意選択により置換されるオキサジアゾールを形成する；

ここで、式 X 及び式 XI の化合物については、以下のうちの少なくとも 1 つが満たされる：

a. X^3 は $C(R^{17})$ であり、 X^4 は $C(R^{18})$ である；

b. R^{17} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から選択される；

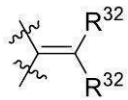
c. X^5 は、 Si である；

d. Z は、 $C(CH_2)$ である；

e. Z は、 CH_2 である；

f. R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、 N 、 O 、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

【化 4 2 0】

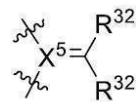


10

、またはカルボニルを形成する；

g. R^9 及び R^{10} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、 N 、 O 、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

【化 4 2 1】



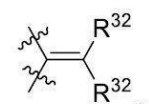
20

、またはカルボニルを形成する；

h. R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、3～8 員の炭素環、または N 、 O 、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～8 員の複素環を形成し、 R^{10} は、水素ではない；

i. R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、 N 、 O 、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

【化 4 2 2】



30

、またはカルボニルを形成する；

j. R^7 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒に、3～8 員の炭素環、または N 、 O 、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～8 員の複素環を形成し、 R^{10} は、水素ではない；

k. R^7 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、1 または 2 つの炭素架橋を形成する；

l. R^{22} は、少なくとも 3 つの OR^{30} 基で置換される；

m. R^{23} は、糖である；

n. R^3 及び R^4 のうちの少なくとも一方は、 CN 、 $-SR^{30}$ または $C(O)R^{31}$ で

40

50

ある；あるいは

o. R^3 及び R^4 は、結合して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及びオキソから独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で任意選択により置換されるオキサジアゾールを形成する；

ここで、式 X I V の化合物については、以下のうちの少なくとも 1 つが満たされる：

a. X^1 は、O または N (R^{30}) である；

b. R^{14} は、水素ではない；

c. R^1 は、水素ではない；

d. R^2 は、水素ではない；

e. R^3 は、水素ではない；あるいは

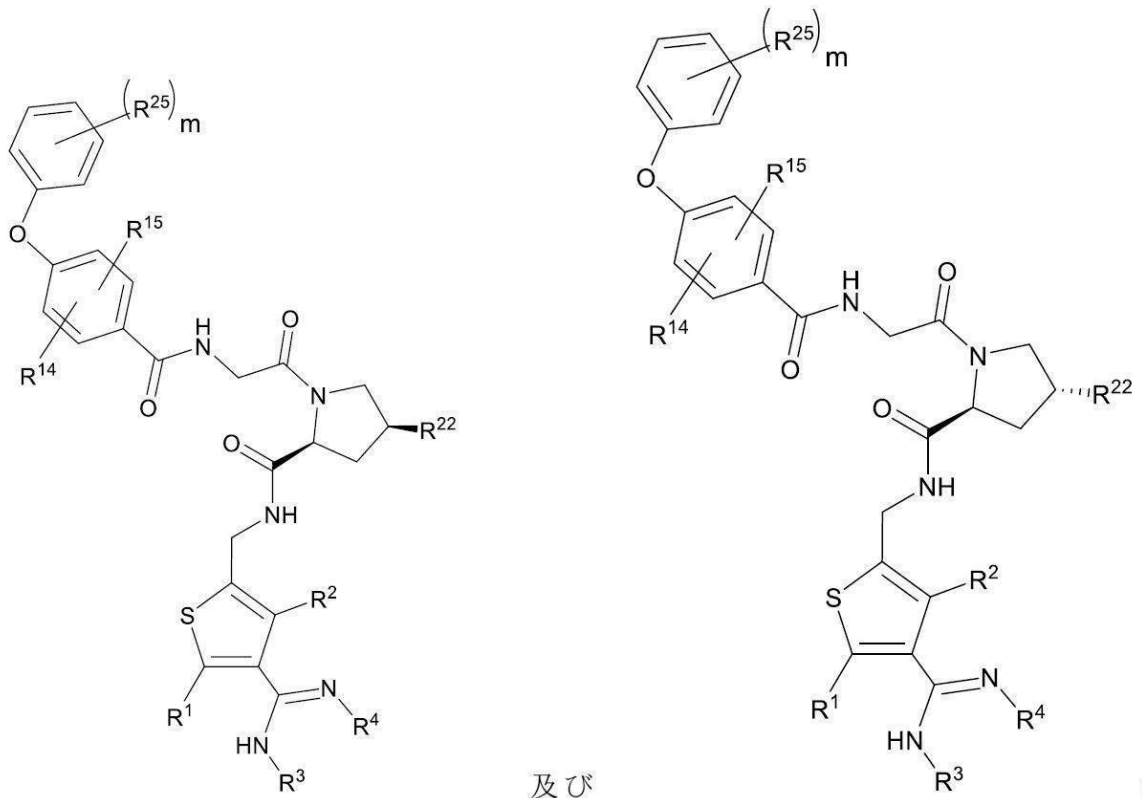
f. R^4 は、水素ではない)。

10

(項目 2)

前記化合物が、

【化 4 2 3】



20

30

から選択される項目 1 に記載の化合物、

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。

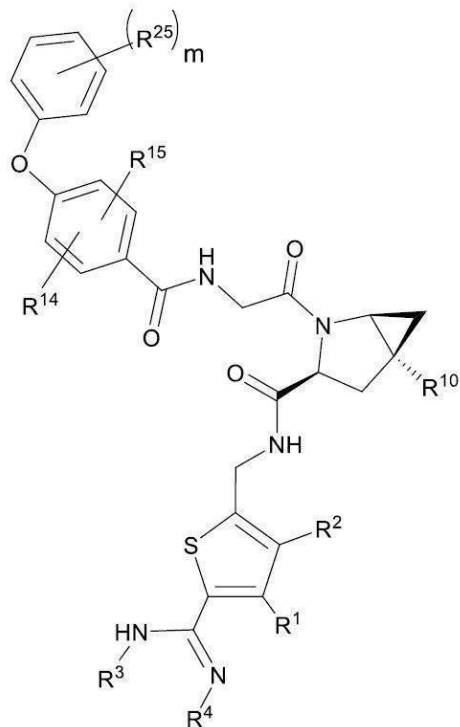
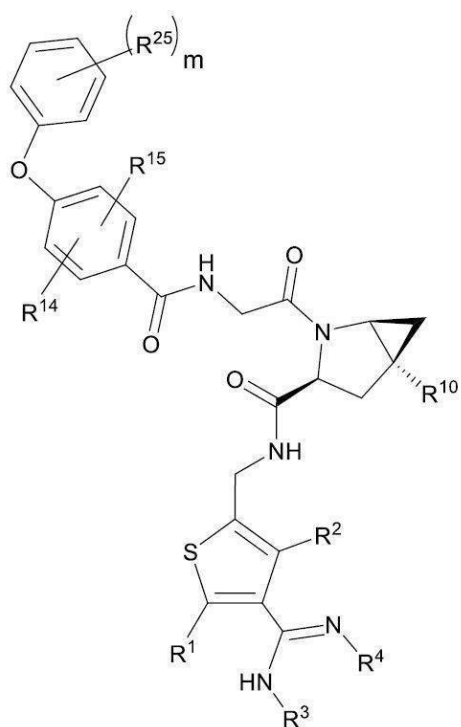
(項目 3)

前記化合物が、式：

40

50

【化 4 2 4】



もしくは

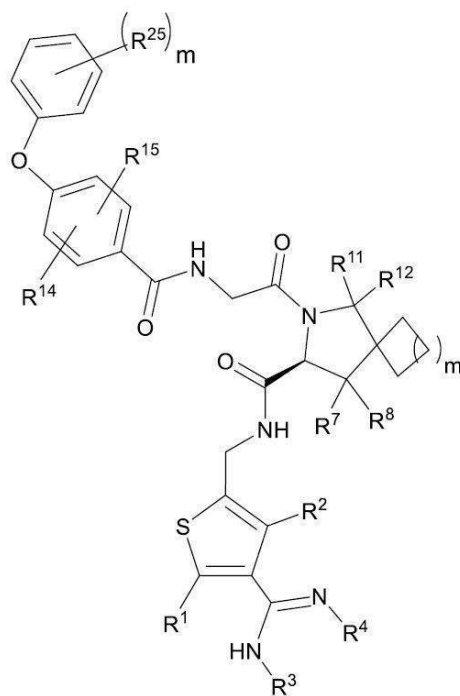
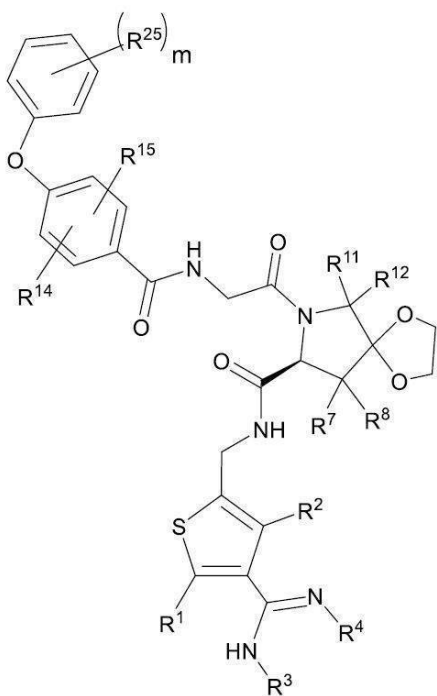
で表される、項目 1 に記載の化合物、

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。

(項目 4)

式：

【化 4 2 5】



もしくは

で表される、項目 1 に記載の化合物、

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。

10

20

30

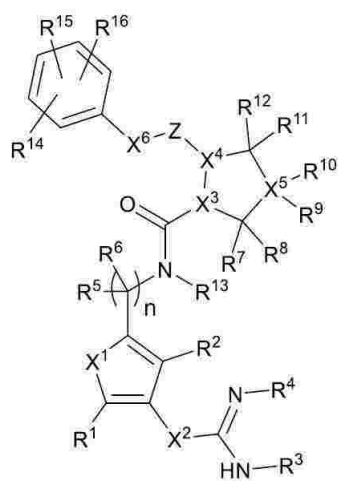
40

50

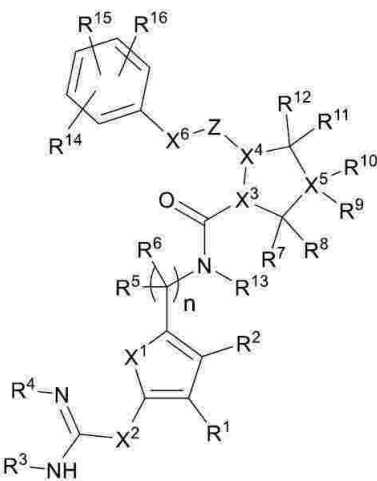
(項目 5)

以下から選択される、項目 1 に記載の化合物：

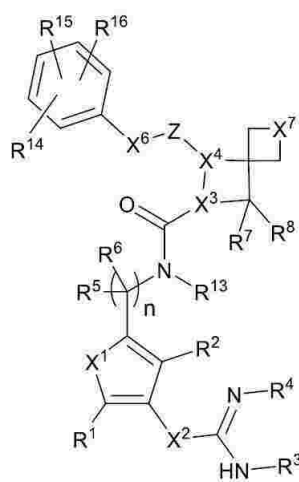
【化 4 2 6】



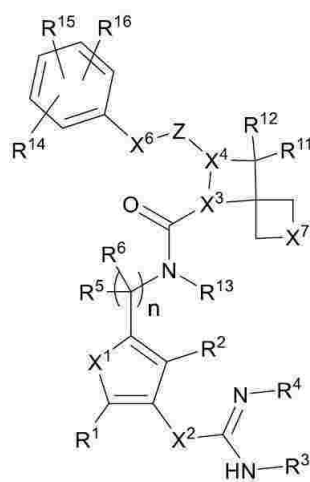
(I)、



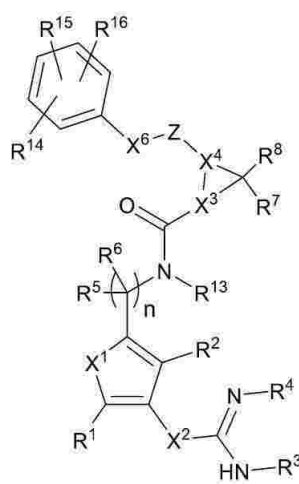
(II)、



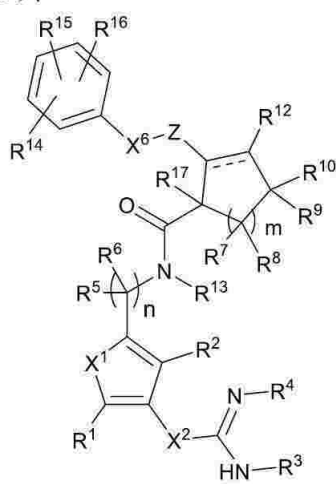
(III)、



(IV)、



(V)、



(VI)、

10

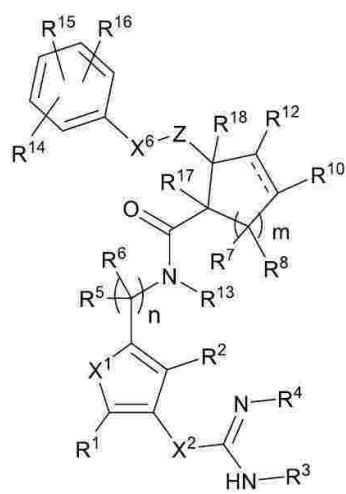
20

30

40

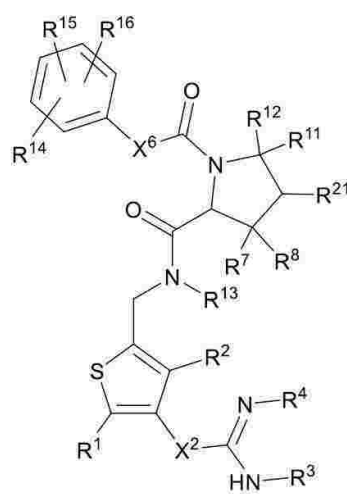
50

(V I I)、

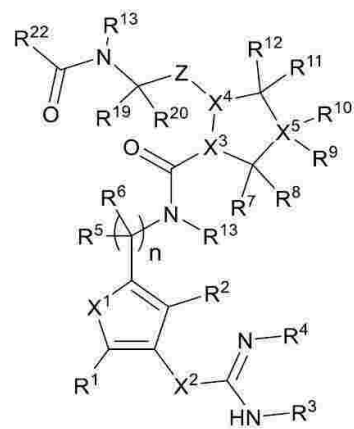


(V I I I),

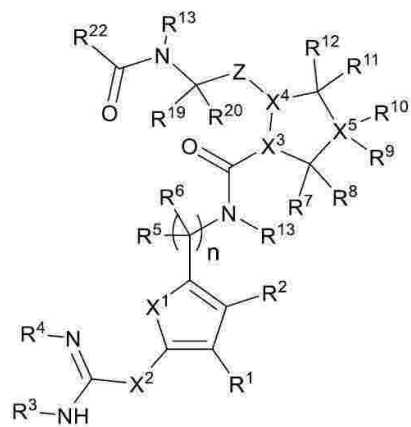
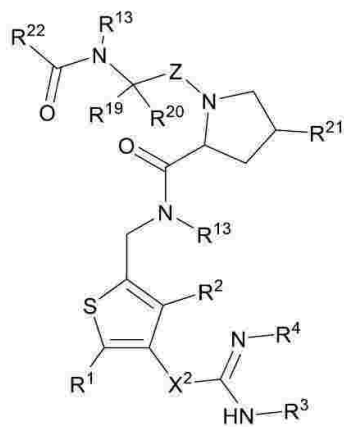
10



(IX)、

 $(X)_*$

20

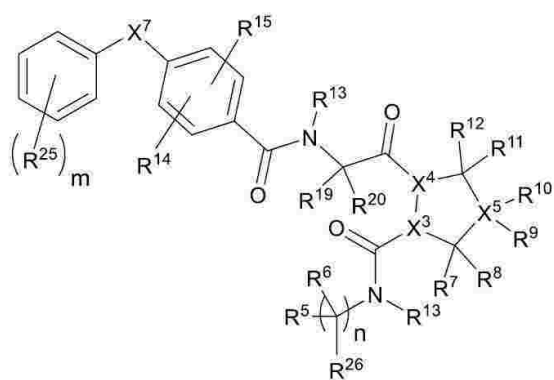
 $(X \cap I)_\infty$ 

(X I I) 、

30

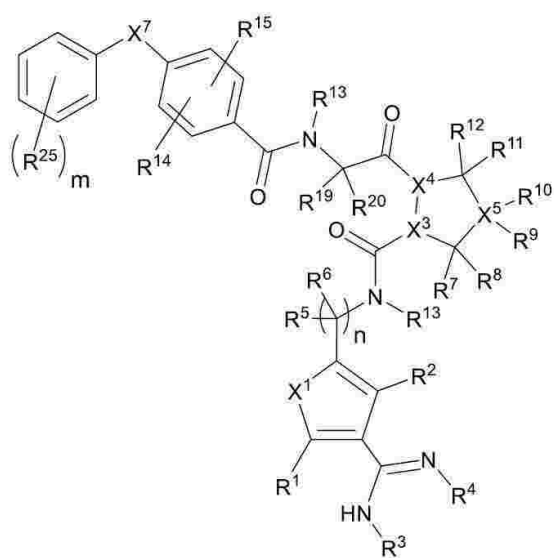
40

【化 4 2 8】



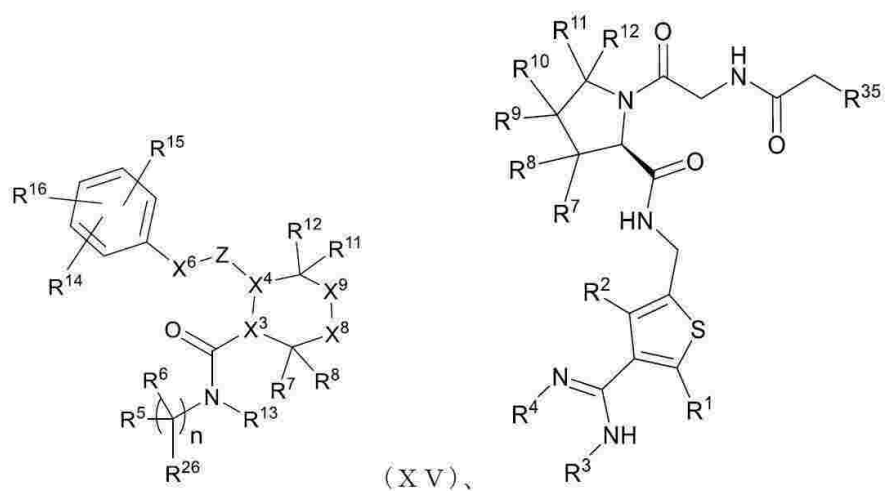
(XIII),

10



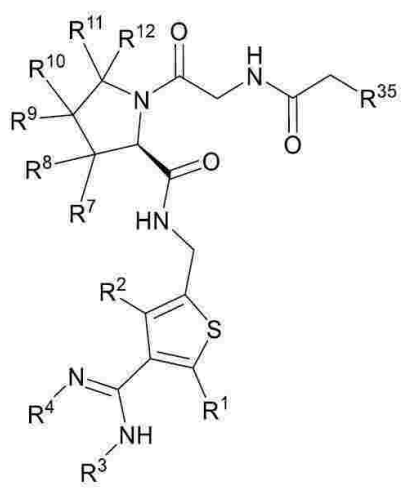
(XIV),

20



(XV),

30

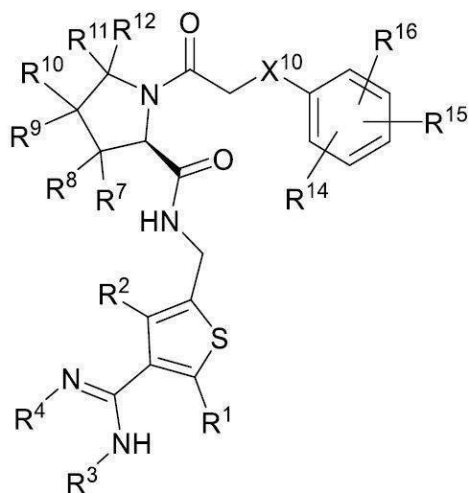


(XVI),

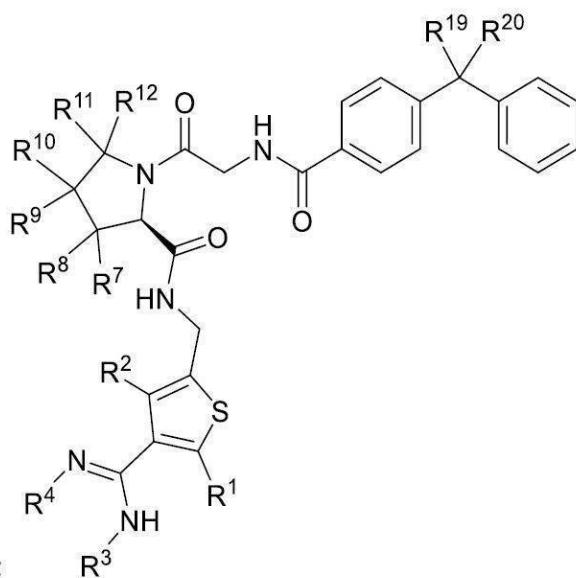
40

50

【化 4 2 9】



(XVII),



及び

(XVIII)

(式中、

R^{21} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

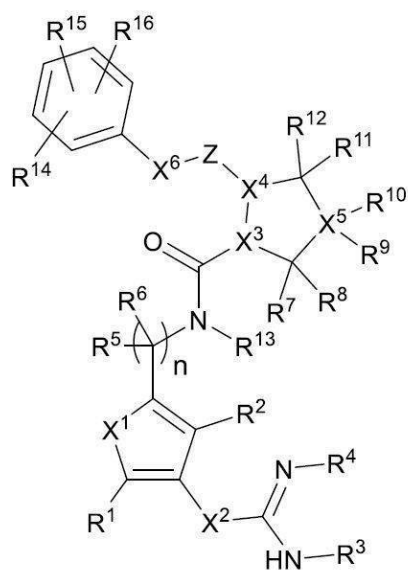
各 R^{25} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^1 及び R^2 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、

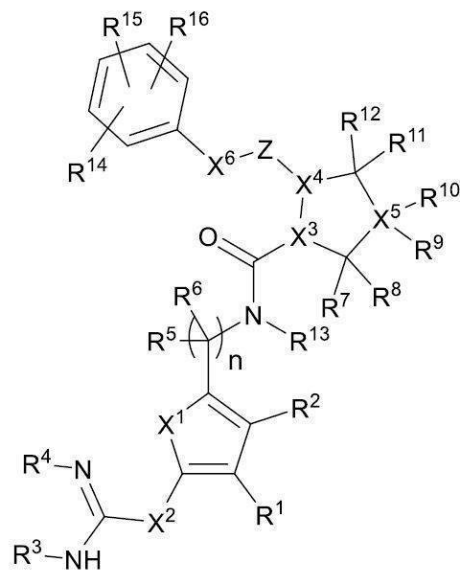
—S(O)₃R^{3 1}、—S(O)₂R^{3 1}、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換される)。

(項目6)

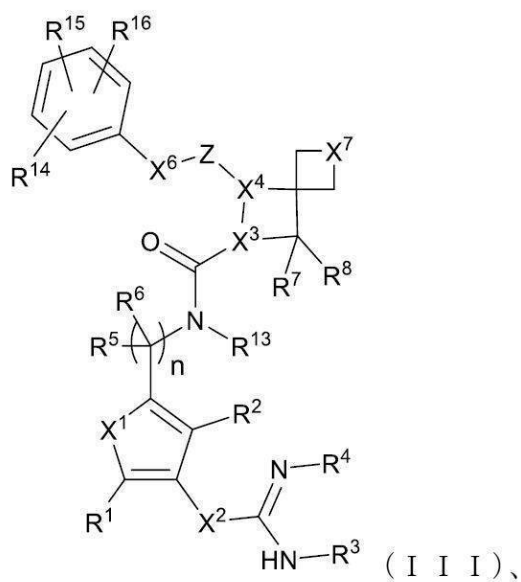
【化430】



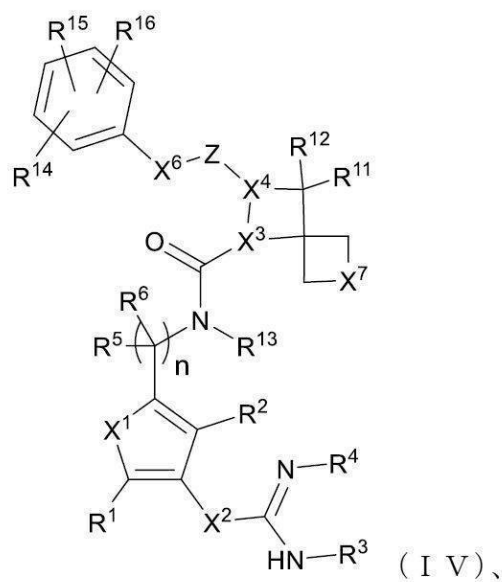
(I)、



(II)、



(III)、



(IV)、

10

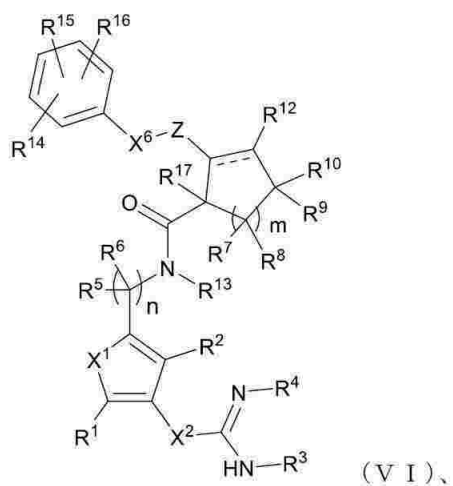
20

30

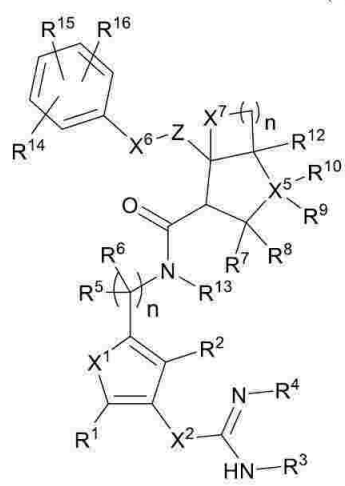
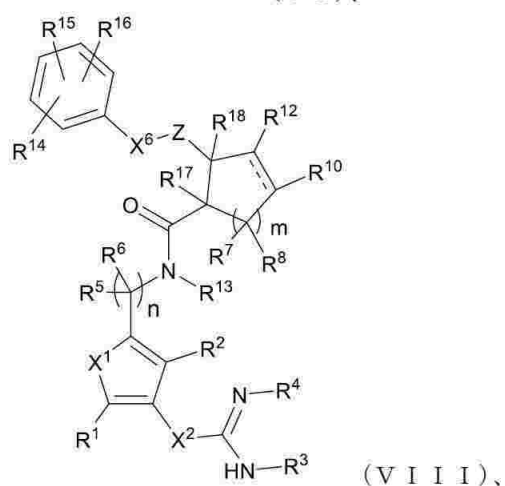
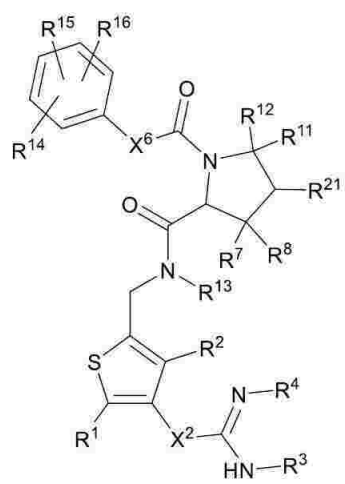
40

50

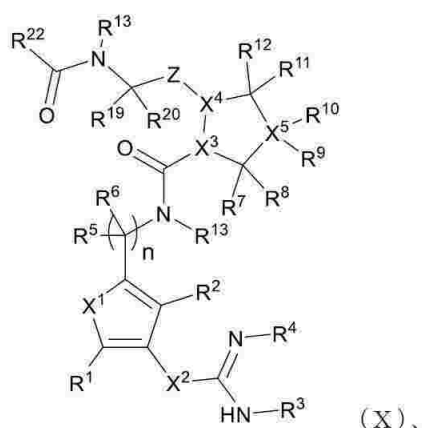
Chemical structure (V) is a complex molecule. It features a benzene ring substituted with R¹⁴, R¹⁵, and R¹⁶. This ring is connected via an X⁶-Z linkage to a quaternary carbon atom (X⁴) which is also bonded to R⁷ and R⁸. The quaternary carbon is part of a chain including X³ and a carbonyl group (C=O). The carbonyl carbon is bonded to a nitrogen atom (N) which is also bonded to R¹³. This nitrogen is part of a cyclic amide structure with a ring size indicated by 'n'. The ring is substituted with R⁵ and R⁶. The nitrogen is also bonded to a heterocyclic system (a five-membered ring with X¹ and X² atoms). This heterocyclic system is substituted with R¹, R², and R³. The heterocyclic system is also bonded to an imine group (C=N) which is substituted with R⁴ and R⁵. The overall structure is labeled (V).

$$(V)_\bullet$$


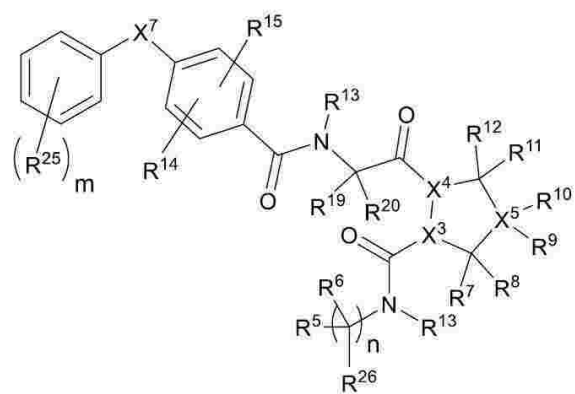
(V I)、


$$(\mathbf{V} \mathbf{I} \mathbf{I})_s$$
 $(V \ I \ I \ I),$ 

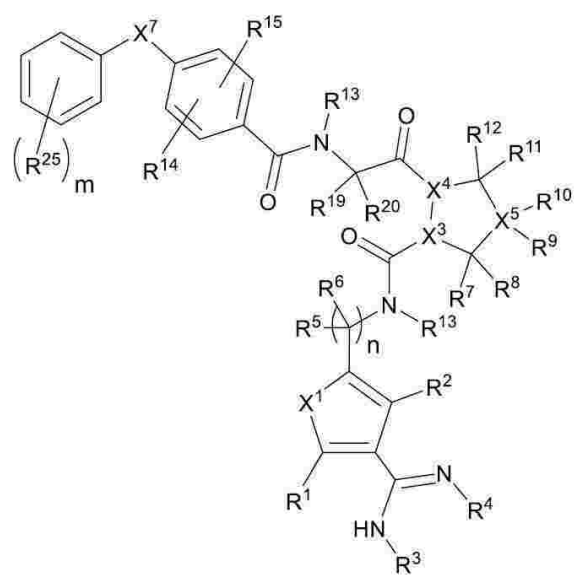
(IX),

 $(X)_*$

10



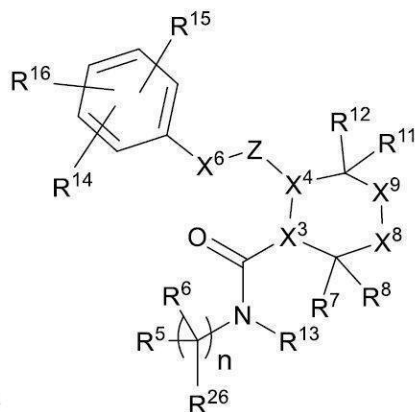
20



30

40

【化 4 3 3】



もしくは

(X V)

10

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、同位体類似体、プロドラッグ、もしくは単離された異性体

(式中、

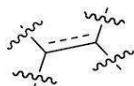
各 n は、独立して、1、2、または3であり、

各 m は、独立して、0、1、2、または3であり、

o は、0、1、または2であり、

20

【化 4 3 4】



は、単結合または二重結合のいずれかであり、

Z は、 CH_2 、 $C(CH_2)$ 、または $C(O)$ であり、

X^1 は、 S 、 O 、及び $N(R^{30})$ から選択され、

X^2 は、結合、 $N(R^{30})$ 、及び $-O-N(R^{30})-$ から選択され、

X^3 は、 N 及び $C(R^{17})$ から選択され、

X^4 は、 N 及び $C(R^{18})$ から選択され、

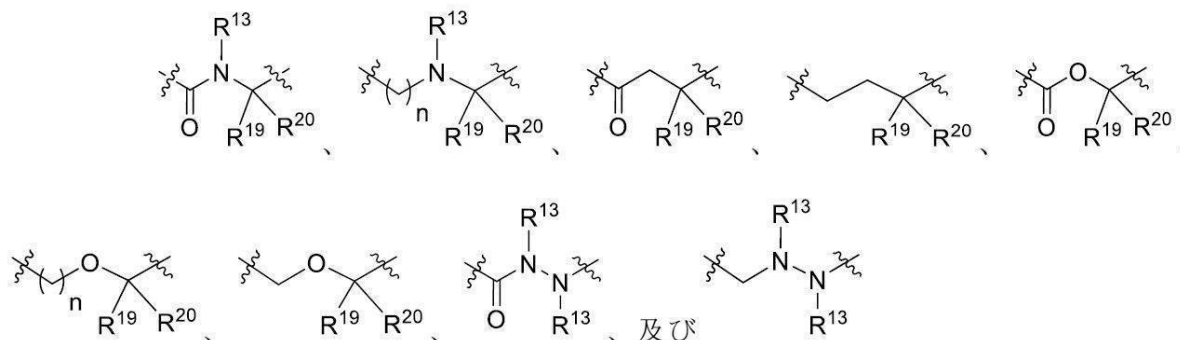
30

ここで、 X^3 及び X^4 は、一方のみが N であり得、

X^5 は、 C または Si であり、

X^6 は、

【化 4 3 5】



40

から選択され、

X^7 は、 O 、 S 、 $N(R^{30})$ 、及び CR^5R^6 から選択され、

各 X^8 及び X^9 は、 O 、 S 、 $N(R^{30})$ 、 CR^9R^{10} 、 CR^5R^6 及び CH_2 から独立して選択され、ここで、 X^8 及び X^9 は、両方とも同じ基ではあり得ず、

X^{11} は、 N 及び CR^1 から選択され、

50

X^{12} は、N及びC R^2 から選択され、

R^1 及び R^2 は、水素、ハロゲン、C $_1 \sim C_6$ アルキル、C $_2 \sim C_6$ アルケニル、C $_2 \sim C_6$ アルキニル、C $_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^1 基及び R^2 基のそれぞれは、C $_1 \sim C_6$ アルキル、C $_2 \sim C_6$ アルケニル、C $_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、C $_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

10

R^3 及び R^4 は、水素、C $(O)R^{31}$ 、 $-SR^{30}$ 、及び $-OR^{30}$ から独立して選択されるか、

あるいは、 R^3 及び R^4 は、代わりに結合して、C $_1 \sim C_6$ アルキル、C $_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及びオキソから独立して選択される1、2、または3つの置換基で任意選択により置換されるオキサジアゾールを形成し、

各 R^5 及び R^6 は、水素、ハロゲン、C $_1 \sim C_6$ アルキル、C $_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から独立して選択され、ここで、 R^5 基及び R^6 基は、互いに隣接する炭素上にある場合、炭素-炭素二重結合によって任意選択により置き換えられてもよく、

R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、及び R^{12} は、水素、ハロゲン、C $_1 \sim C_6$ アルキル、C $_2 \sim C_6$ アルケニル、C $_2 \sim C_6$ アルキニル、C $_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択され、水素及びハロゲン以外の R^7 基、 R^8 基、 R^9 基、 R^{10} 基、 R^{11} 基、及び R^{12} 基のそれぞれは、C $_1 \sim C_6$ アルキル、C $_2 \sim C_6$ アルケニル、C $_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、C $_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換されるか、

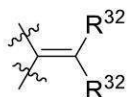
20

あるいは、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6員の炭素環式スピロ環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環を形成し得るか、

30

あるいは、 R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒に、

【化436】



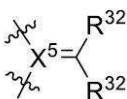
またはカルボニルを形成し得るか、

あるいは、 R^9 及び R^{10} は、それらが結合している原子と一緒に、3～6員の炭素環式スピロ環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環を形成し得るか、

40

あるいは、 R^9 及び R^{10} は、それらが結合している原子と一緒に、

【化437】

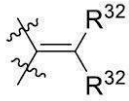


またはカルボニルを形成し得るか、

50

あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6員の炭素環式スピロ環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環を形成し得るか、

あるいは、 R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、
【化438】



またはカルボニルを形成し得るか、

あるいは、 R^7 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒にあって、4～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成するか、

あるいは、 R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、4～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成するか、

あるいは、 R^7 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、1または2つの炭素架橋を形成し、

各 R^{13} は、水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルから独立して選択され、

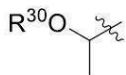
R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル-アリール、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択され、水素、ハロゲン、シアノ、及びニトロ以外の R^{14} 、 R^{15} 、及び R^{16} 基のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

R^{17} 及び R^{18} は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から独立して選択されるか、

あるいは、 R^{17} 及び R^{18} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、二重結合を形成し、

R^{19} 及び R^{20} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式炭素環、 $C_4 \sim C_6$ 複素環、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(CH_2)_n-R^{33}$ 、及び

【化439】

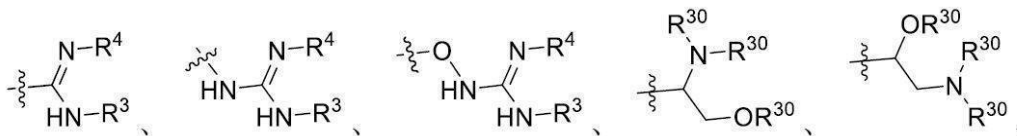


から独立して選択され、

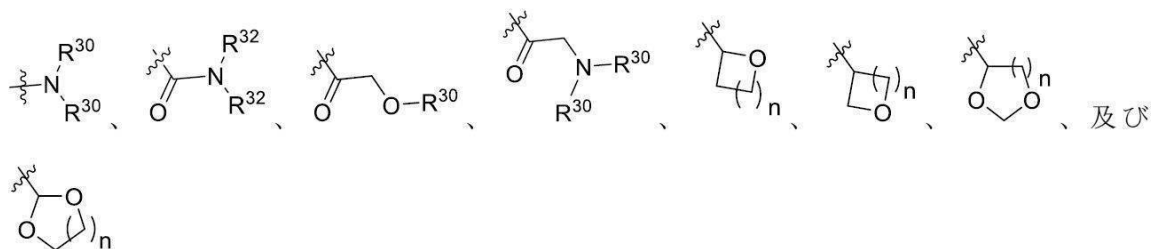
R^{21} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-O-C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

R^{22} は、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル- R^{23} 、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル- R^{23} 、 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル- R^{23} 及び二環式シクロアルキル- R^{23} から選択され、 R^{22} のそれぞれは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換され、

【化 4 4 1】



【化 4 4 2】



10

から選択され、

各 R^{30} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、アリール、ヘテロアリール、複素環、及び $C(O)R^{31}$ から独立して選択され、

各 R^{31} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{32}$ 、 $-SR^{32}$ 、 $-N(R^{32})_2$ 、複素環、アリール、及びヘテロアリールから独立して選択され、

20

各 R^{32} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、及び $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルから独立して選択され、

各 R^{33} は、水素、グアニジン、ヘテロアリール、アリール、 $-C_6H_5-OR^{30}$ ； $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SeR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ から独立して選択され、

ここで、式 I 及び式 II の化合物については、以下のうちの少なくとも 1 つが満たされる：

a. X^3 は $C(R^{17})$ であり、 X^4 は $C(R^{18})$ である；

b. R^{17} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から選択される；

30

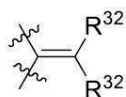
c. X^5 は、Si である；

d. Z は、 $C(CH_2)$ である；

e. Z は、 CH_2 である；

f. R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

【化 4 4 3】

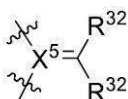


40

、またはカルボニルを形成する；

g. R^9 及び R^{10} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6 員の炭素環式スピロ環、N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

【化 4 4 4】

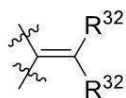


50

、またはカルボニルを形成する；

h. R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6員の炭素環式スピロ環、N、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環、

【化445】



、またはカルボニルを形成する；

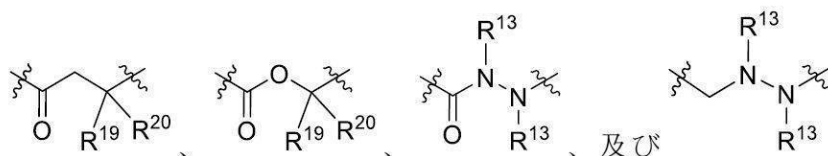
i. R^7 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒に、4～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成し、 R^{10} または R^{12} は、水素ではない；

j. R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、4～8員の炭素環、またはN、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～8員の複素環を形成し、 R^8 または R^{10} は、水素ではない；

k. R^7 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒に、1または2つの炭素架橋を形成する；

l. X^6 は、

【化446】



から選択される；

m. R^3 及び R^4 のうちの少なくとも一方は、 $-SR^{30}$ または $C(O)R^{31}$ である；
あるいは

n. R^3 及び R^4 は、結合して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及びオキソから独立して選択される1、2、または3つの置換基で任意選択により置換されるオキサジアゾールを形成する；

ここで、式X及び式XIの化合物については、以下のうちの少なくとも1つが満たされる：

a. X^3 は $C(R^{17})$ であり、 X^4 は $C(R^{18})$ である；

b. R^{17} は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及び $-N(R^{30})_2$ から選択される；

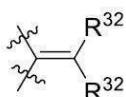
c. X^5 は、Siである；

d. Zは、 $C(CH_2)$ である；

e. Zは、 CH_2 である；

f. R^7 及び R^8 は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6員の炭素環式スピロ環、N、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有する4～6員の複素環式スピロ環、

【化447】



、またはカルボニルを形成する；

g. R^9 及び R^{10} は、それらが結合している炭素と一緒に、3～6員の炭素環式スピロ環、N、O、及びSから独立して選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含有す

10

20

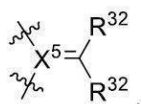
30

40

50

る 4～6 員の複素環式スピロ環、

【化 4 4 8】

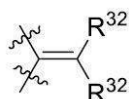


、またはカルボニルを形成する；

h. R^9 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、4～8 員の炭素環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～8 員の複素環を形成し、 R^{10} は、水素ではない；

i. R^{11} 及び R^{12} は、それらが結合している炭素と一緒にあって、3～6 員の炭素環式スピロ環、N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～6 員の複素環式スピロ環、

【化 4 4 9】



、またはカルボニルを形成する；

j. R^7 及び R^9 は、それらが結合している原子と一緒にあって、4～8 員の炭素環、または N、O、及び S から独立して選択される 1 もしくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4～8 員の複素環を形成し、 R^{10} は、水素ではない；

k. R^7 及び R^{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、1 または 2 つの炭素架橋を形成する；

l. R^{22} は、少なくとも 3 つの OR^{30} 基で置換される；

m. R^{23} は、糖である；

n. R^3 及び R^4 のうちの少なくとも一方は、 $-SR^{30}$ または $C(O)R^{31}$ である；
あるいは

o. R^3 及び R^4 は、結合して、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、及びオキソから独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で任意選択により置換されるオキサジゾールを形成する；

ここで、式 X IV の化合物については、以下のうちの少なくとも 1 つが満たされる：

a. X^1 は、O または N (R^{30}) である；

b. R^{14} は、水素ではない；

c. R^1 は、水素ではない；

d. R^2 は、水素ではない；

e. R^3 は、水素ではない；あるいは

f. R^4 は、水素ではない)。

(項目 7)

n が 1 である、項目 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8)

各 m が、独立して、0 または 1 である、項目 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

Z が $C(O)$ である、項目 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 10)

X^1 が S である、項目 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 11)

X^2 が結合である、項目 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 12)

X^3 が $C(R^{17})$ である、項目 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

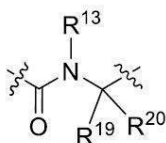
(項目 1 3)

X⁴がNである、項目 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4)

X⁵がCである、項目 1 ～ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5)

X⁶が【化 4 5 0】

10

である、項目 1 ～ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 6)

X⁷がOである、項目 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 7)

X⁷がC R⁵ R⁶である、項目 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 8)

X⁷がSである、項目 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 1 9)

X⁷がN (R³⁰) である、項目 1 ～ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 0)

X⁸がCHであり、X⁹がNである、項目 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 1)

X⁸がCHであり、X⁹がNである、項目 1 ～ 1 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 2)

X¹¹及びX¹²が両方ともCHである、項目 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 3)

X¹¹及びX¹²の一方がCHであり、他方がNである、項目 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 2 4)

R¹及びR²が、水素、ハロゲン、-OR³⁰、-SR³⁰、-N(R³⁰)₂、及びC₁～C₆アルキルから独立して選択される、項目 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 5)

R¹及びR²が、水素、ハロゲン、及びC₁～C₆アルキルから独立して選択される、項目 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 6)

R¹及びR²が両方とも水素である、項目 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 7)

R³及びR⁴が両方とも水素である、項目 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 2 8)

R³が水素であり、R⁴がヒドロキシルである、項目 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 9)

R³及びR⁴が、結合して、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、-OR³⁰、及びオキソから独立して選択される 1、2、または 3 つの置換基で任意選択により置換されるオキサジゾールを形成する、項目 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 0)

R⁵及びR⁶が両方とも水素である、項目 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項目 3 1)

R⁷が水素である、項目 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 2)

R⁹が水素である、項目 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 3)

R⁷及び R¹¹が、結合して、1つの炭素架橋を形成する、項目 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 4)

R⁷及び R¹¹が、結合して、2つの炭素架橋を形成する、項目 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 5)

R¹¹が水素である、項目 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 6)

R⁹及び R¹¹が、結合して、4 ～ 8 員の炭素環を形成する、項目 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 7)

R⁹及び R¹¹が、結合して、シクロプロピル環を形成する、項目 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 8)

R¹⁰が水素である、項目 1 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 9)

R¹⁰が、ハロゲン、C₁ ～ C₆アルキル、C₂ ～ C₆アルケニル、C₂ ～ C₆アルキニル、C₁ ～ C₆ハロアルキル、-OR³⁰、-SR³⁰、-N(R³⁰)₂、-C(O)R³¹、-S(O)R³¹、及び-S(O)₂R³¹から選択される、項目 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 0)

R¹⁰が、アリール及びヘテロアリールから選択され、そのそれぞれは、C₁ ～ C₆アルキル、C₂ ～ C₆アルケニル、C₂ ～ C₆アルキニル、ハロゲン、C₁ ～ C₆ハロアルキル、-OR³⁰、-SR³⁰、-N(R³⁰)₂、-C(O)R³¹、-S(O)R³¹、-S(O)₂R³¹、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換される、項目 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 1)

R⁹及び R¹⁰が、結合して、スピロ環を形成する、項目 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 2)

R⁹及び R¹⁰が、結合して、5 員の複素環式スピロ環を形成する、項目 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 3)

R⁹及び R¹⁰が、結合して、5 員の炭素環式スピロ環を形成する、項目 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 4)

R¹⁰がメチルである、項目 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 5)

R¹²が水素である、項目 1 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 6)

R⁸が水素である、項目 1 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 7)

R¹³が水素である、項目 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 8)

10

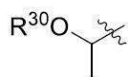
20

30

40

50

- R¹³がC₁～C₆アルキルである、項目1～46のいずれか1項に記載の化合物。
(項目49)
- R¹⁴がC₁～C₆アルキルである、項目1～48のいずれか1項に記載の化合物。
(項目50)
- R¹⁴が水素である、項目1～48のいずれか1項に記載の化合物。
(項目51)
- R¹⁴がハロゲンである、項目1～48のいずれか1項に記載の化合物。
(項目52)
- R¹⁴がハロアルキルである、項目1～48のいずれか1項に記載の化合物。
(項目53)
- R¹⁴がOR³⁰である、項目1～48のいずれか1項に記載の化合物。
(項目54)
- R¹⁴が-O-フェニルである、項目1～48のいずれか1項に記載の化合物。
(項目55)
- R¹⁵がC₁～C₆アルキルである、項目1～54のいずれか1項に記載の化合物。
(項目56)
- R¹⁵が水素である、項目1～54のいずれか1項に記載の化合物。
(項目57)
- R¹⁵がハロゲンである、項目1～54のいずれか1項に記載の化合物。
(項目58)
- R¹⁵がハロアルキルである、項目1～54のいずれか1項に記載の化合物。
(項目59)
- R¹⁵がOR³⁰である、項目1～54のいずれか1項に記載の化合物。
(項目60)
- R¹⁵が-O-フェニルである、項目1～54のいずれか1項に記載の化合物。
(項目61)
- R¹⁶がC₁～C₆アルキルである、項目1～60のいずれか1項に記載の化合物。
(項目62)
- R¹⁶が水素である、項目1～60のいずれか1項に記載の化合物。
(項目63)
- R¹⁶がハロゲンである、項目1～60のいずれか1項に記載の化合物。
(項目64)
- R¹⁶がハロアルキルである、項目1～60のいずれか1項に記載の化合物。
(項目65)
- R¹⁶がOR³⁰である、項目1～60のいずれか1項に記載の化合物。
(項目66)
- R¹⁶が-O-フェニルである、項目1～60のいずれか1項に記載の化合物。
(項目67)
- R¹⁷が水素である、項目1～66のいずれか1項に記載の化合物。
(項目68)
- R¹⁸が水素である、項目1～67のいずれか1項に記載の化合物。
(項目69)
- R¹⁹が水素である、項目1～68のいずれか1項に記載の化合物。
(項目70)
- R¹⁹が、C₁～C₆アルキル、C₅～C₁₀二環式炭素環、C₄～C₆複素環、ハロゲン、C₁～C₆ハロアルキル、-OR³⁰、-N(R³⁰)₂、-(CH₂)_n-R³³、及び【化451】



10

20

30

40

50

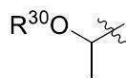
から選択される、項目 1～68 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 71)

R^{20} が水素である、項目 1～70 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 72)

R^{20} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_5 \sim C_{10}$ 二環式炭素環、 $C_4 \sim C_6$ 複素環、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-(CH_2)_n-R^{33}$ 、及び
【化 452】



10

から選択される、項目 1～70 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 73)

R^{20} が $-(CH_2)_n-R^{33}$ である、項目 1～70 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 74)

R^{21} が $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、項目 1～73 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 75)

R^{21} が $-O-C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、項目 1～73 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 76)

R^{21} が、 SF_5 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換されるフェニルである、実施形態 1～73 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

(項目 77)

R^{21} が、 SF_5 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換されるヘテロアリールである、実施形態 1～73 のいずれか 1 つに記載の化合物。

30

(項目 78)

R^{21} が置換されていない、項目 76 または 77 に記載の化合物。

(項目 79)

R^{21} が、少なくとも 1 つのハロゲン基で置換されている、項目 76 または 77 に記載の化合物。

(項目 80)

R^{21} が、少なくとも 1 つの $C_1 \sim C_6$ アルキル基で置換されている、項目 76 または 77 に記載の化合物。

40

(項目 81)

R^{21} が、1 つのフルオロ基で置換されている、項目 76 または 77 に記載の化合物。

(項目 82)

R^{21} が、1 つのメチル基で置換されている、項目 76 または 77 に記載の化合物。

(項目 83)

R^{22} が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、 $-C(O)R^{31}$ 、 $-S(O)R^{31}$ 、 $-S(O)_2R^{31}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される 1、2、3、または 4 つの置換基で任意選択により置換される $-C_1 \sim C_6$ アルキル $-R^{23}$ である、項目 1～82 のいずれか 1 項に記載の化

50

合物。

(項目 8 4)

$R^{2,2}$ が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{3,0}$ 、 $-SR^{3,0}$ 、 $-N(R^{3,0})_2$ 、 $-C(O)R^{3,1}$ 、 $-S(O)R^{3,1}$ 、 $-S(O)_2R^{3,1}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換される $-C_3 \sim C_6$ アルキル- $R^{2,3}$ である、項目1～82のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 8 5)

$R^{2,2}$ が、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-OR^{3,0}$ 、 $-SR^{3,0}$ 、 $-N(R^{3,0})_2$ 、 $-C(O)R^{3,1}$ 、 $-S(O)R^{3,1}$ 、 $-S(O)_2R^{3,1}$ 、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、及びニトロから独立して選択される1、2、3、または4つの置換基で任意選択により置換される二環式シクロアルキル- $R^{2,3}$ である、項目1～82のいずれか1項に記載の化合物。

10

(項目 8 6)

$R^{2,3}$ が水素である、項目1～85のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 8 7)

$R^{2,3}$ が糖である、項目1～85のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 8 8)

$R^{2,3}$ が $-OR^{3,0}$ である、項目1～85のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項目 8 9)

$R^{2,3}$ が、 $SR^{3,0}$ 、 $-N(R^{3,0})_2$ 、 $-C(O)R^{3,1}$ 、 $-S(O)R^{3,1}$ 、または $-S(O)_2R^{3,1}$ である、項目1～85のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 9 0)

$R^{2,5}$ が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目1～89のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 9 1)

$R^{2,5}$ が水素である、項目1～89のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 9 2)

$R^{2,5}$ がハロゲンである、項目1～89のいずれか1項に記載の化合物。

30

(項目 9 3)

$R^{2,5}$ がハロアルキルである、項目1～89のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 9 4)

$R^{2,5}$ が $OR^{3,0}$ である、項目1～89のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 9 5)

$R^{2,5}$ が $-O$ -フェニルである、項目1～89のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 9 6)

$R^{2,5}$ が SF_5 である、項目1～89のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 9 7)

$R^{2,6}$ が

40

【化 4 5 3】

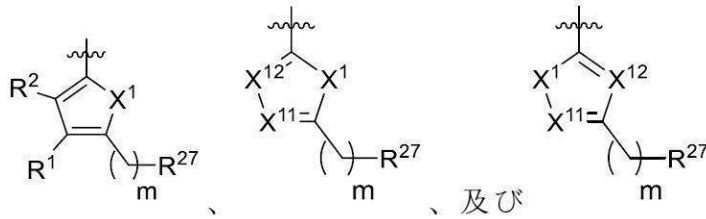


である、項目1～96のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 9 8)

50

R²⁶が、
【化454】

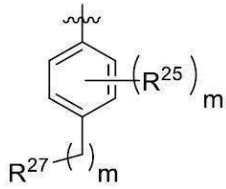


から選択される、項目1～96のいずれか1項に記載の化合物。

10

(項目99)

R²⁶が
【化455】

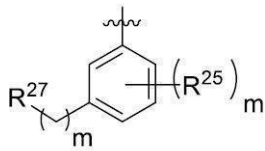


20

である、項目1～96のいずれか1項に記載の化合物。

(項目100)

R²⁶が
【化456】



30

である、項目1～96のいずれか1項に記載の化合物。

(項目101)

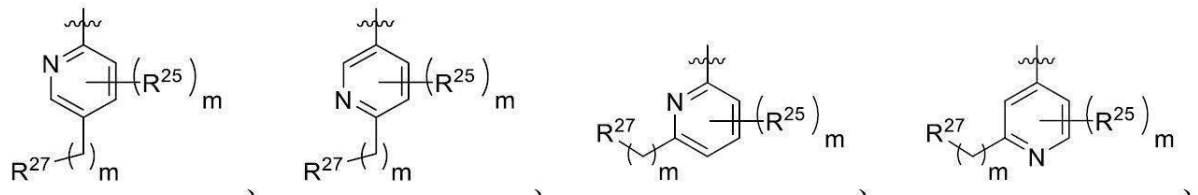
R²⁶が
【化457】



である、項目1～96のいずれか1項に記載の化合物。

(項目102)

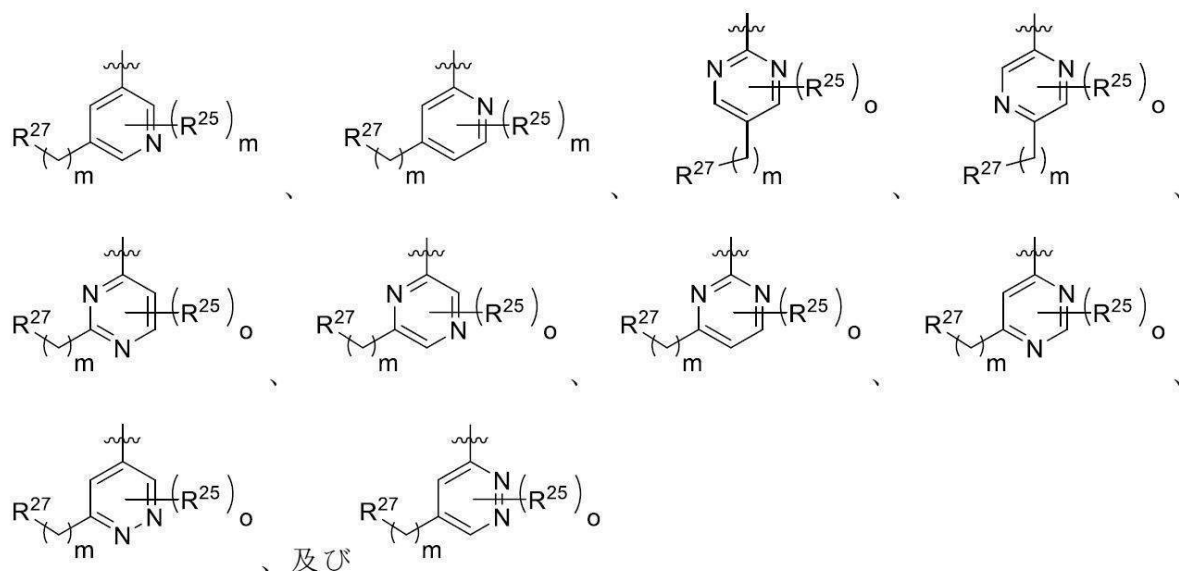
R²⁶が、
【化458】



40

50

【化 4 5 9】



10

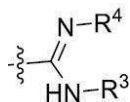
から選択される、項目 1 ～ 9 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0 3)

R 2 7 が

20

【化 4 6 0】

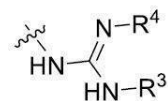


である、項目 1 ～ 1 0 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0 4)

R 2 7 が

【化 4 6 1】



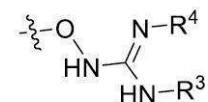
30

である、項目 1 ～ 1 0 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0 5)

R 2 7 が

【化 4 6 2】



40

である、項目 1 ～ 1 0 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0 6)

R 3 0 が水素である、項目 1 ～ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0 7)

R 3 0 が C 1 ～ C 6 アルキルである、項目 1 ～ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0 8)

R 3 0 がメチルである、項目 1 ～ 1 0 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 0 9)

50

R^{30} が $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、項目1～105のいずれか1項に記載の化合物。

(項目110)

R^{30} が CF_3 である、項目1～105のいずれか1項に記載の化合物。

(項目111)

R^{30} が $C(O)R^{31}$ である、項目1～105のいずれか1項に記載の化合物。

(項目112)

R^{31} が水素である、項目1～111のいずれか1項に記載の化合物。

(項目113)

R^{31} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目1～111のいずれか1項に記載の化合物。

(項目114)

R^{31} がメチルである、項目1～111のいずれか1項に記載の化合物。

(項目115)

R^{31} が $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、項目1～111のいずれか1項に記載の化合物。

(項目116)

R^{31} が CF_3 である、項目1～111のいずれか1項に記載の化合物。

(項目117)

R^{31} が $-OR^{32}$ である、項目1～111のいずれか1項に記載の化合物。

(項目118)

R^{31} が $-N(R^{32})_2$ である、項目1～111のいずれか1項に記載の化合物。

(項目119)

R^{32} が水素である、項目1～118のいずれか1項に記載の化合物。

(項目120)

R^{32} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目1～118のいずれか1項に記載の化合物。

(項目121)

R^{33} が水素である、項目1～120のいずれか1項に記載の化合物。

(項目122)

R^{33} が、水素、グアニジン、ヘテロアリール、アリール、 $-C_6H_5-OR^{30}$ 、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SeR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、及び $-C(O)R^{31}$ から独立して選択される、項目1～120のいずれか1項に記載の化合物。

(項目123)

R^{33} がグアニジンである、項目1～120のいずれか1項に記載の化合物。

(項目124)

R^{33} が、水素、グアニジン、ヘテロアリール、アリール、 $-C_6H_5-OR^{30}$ 、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-SeR^{30}$ 、 $-N(R^{30})_2$ 、及び $-C(O)R^{31}$ から独立して選択される、項目1～120のいずれか1項に記載の化合物。

(項目125)

前記化合物が、式：

10

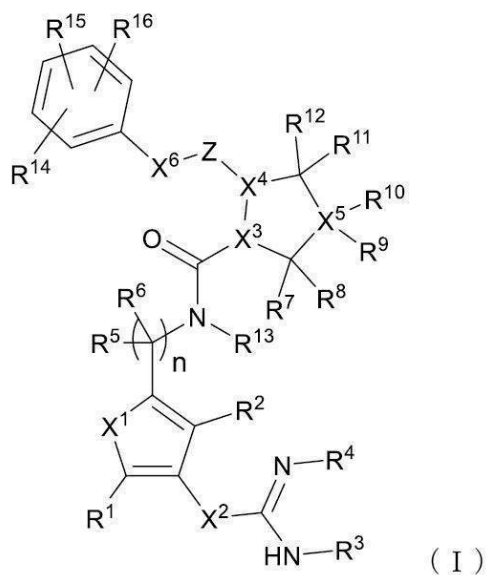
20

30

40

50

【化 4 6 3】



10

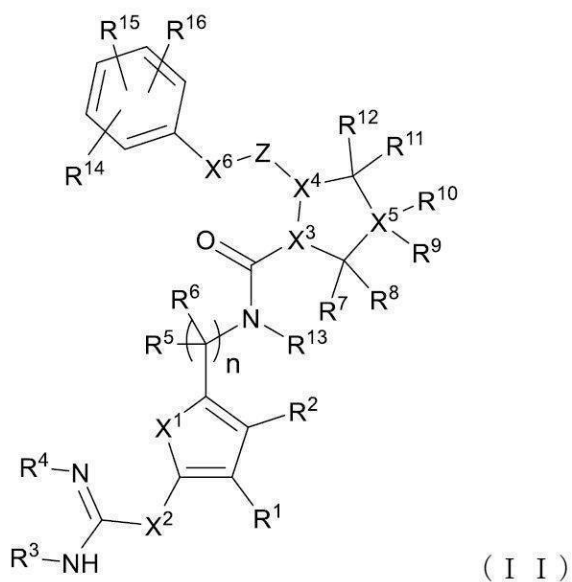
で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 2 6)

20

前記化合物が、式：

【化 4 6 4】



30

で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

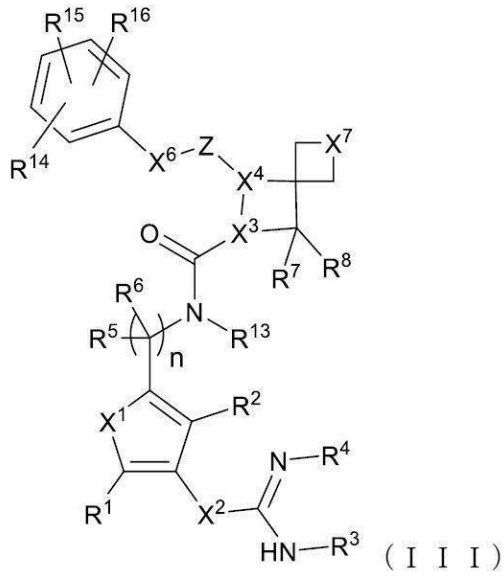
40

(項目 1 2 7)

前記化合物が、式：

50

【化 4 6 5】



10

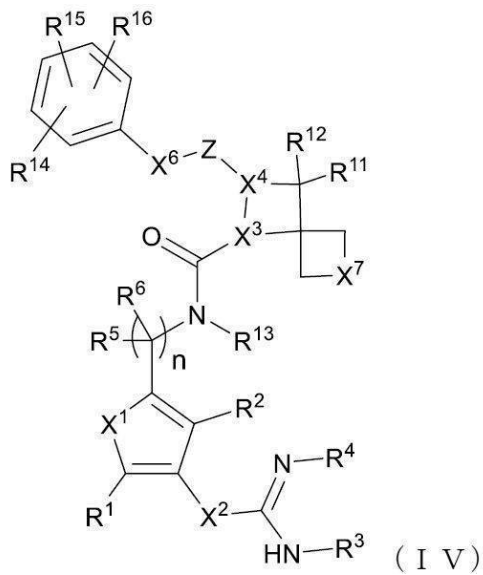
で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 2 8)

20

前記化合物が、式：

【化 4 6 6】



30

で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

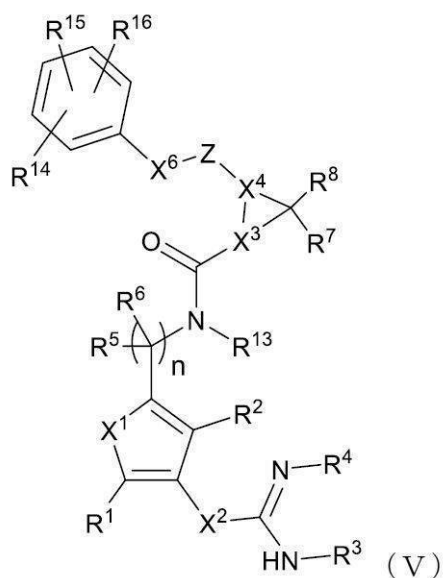
40

(項目 1 2 9)

前記化合物が、式：

50

【化 4 6 7】



10

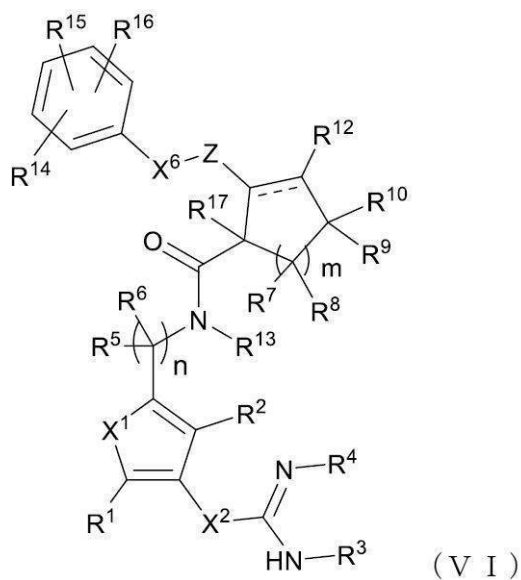
で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 3 0)

20

前記化合物が、式：

【化 4 6 8】



30

で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

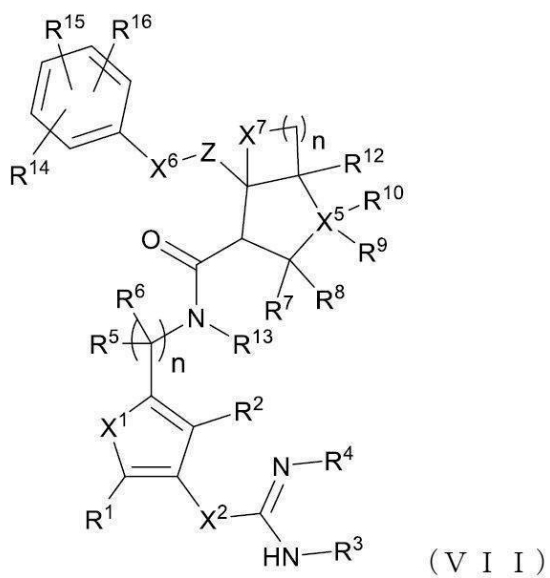
40

(項目 1 3 1)

前記化合物が、式：

50

【化 4 6 9】



10

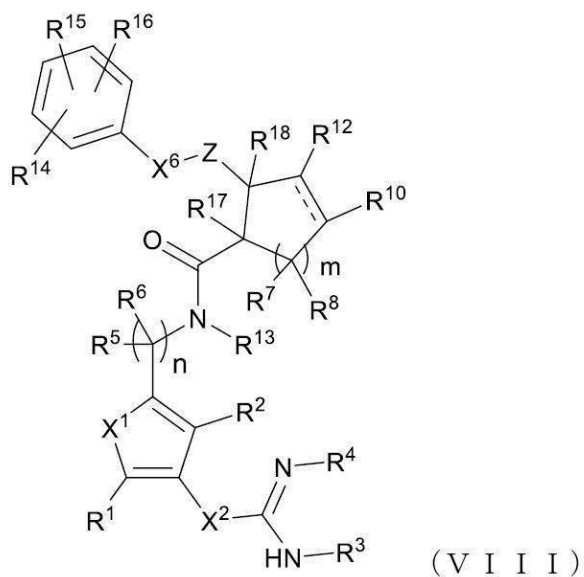
で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 3 2)

20

前記化合物が、式：

【化 4 7 0】



30

で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

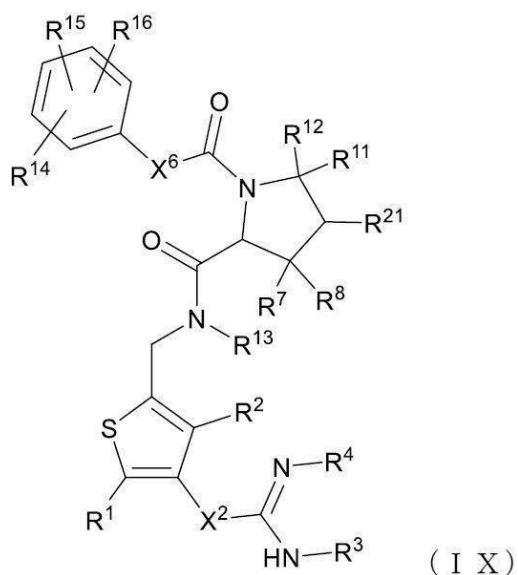
40

(項目 1 3 3)

前記化合物が、式：

50

【化 4 7 1】



10

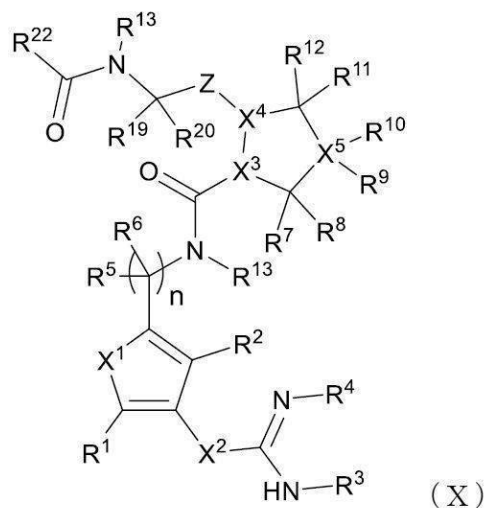
で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

(項目 1 3 4)

前記化合物が、式：

【化 4 7 2】



30

で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

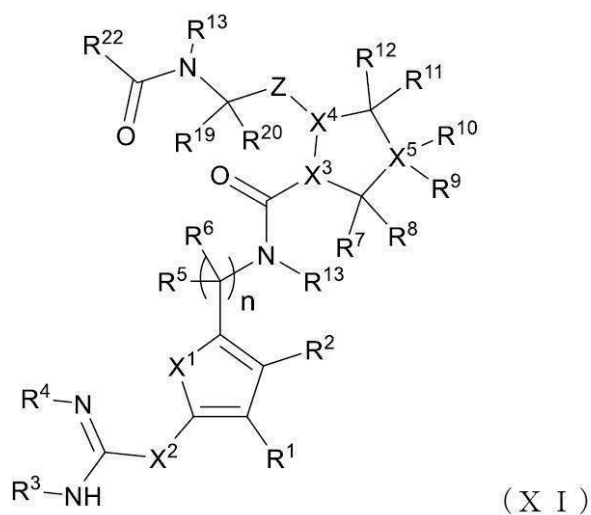
40

(項目 1 3 5)

前記化合物が、式：

50

【化 4 7 3】



10

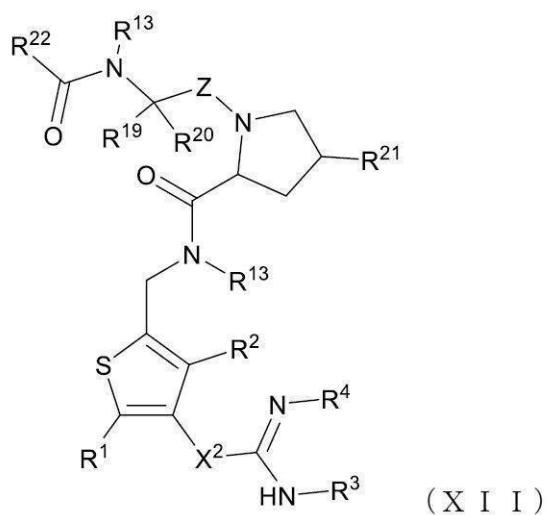
で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 3 6)

前記化合物が、式：

20

【化 4 7 4】



30

で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

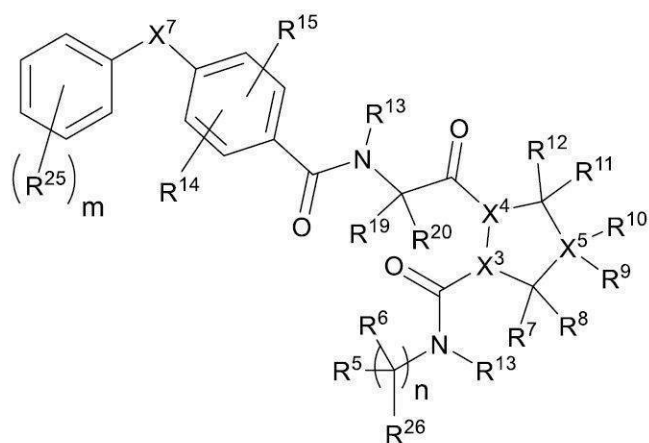
(項目 1 3 7)

前記化合物が、式：

40

50

【化 4 7 5】



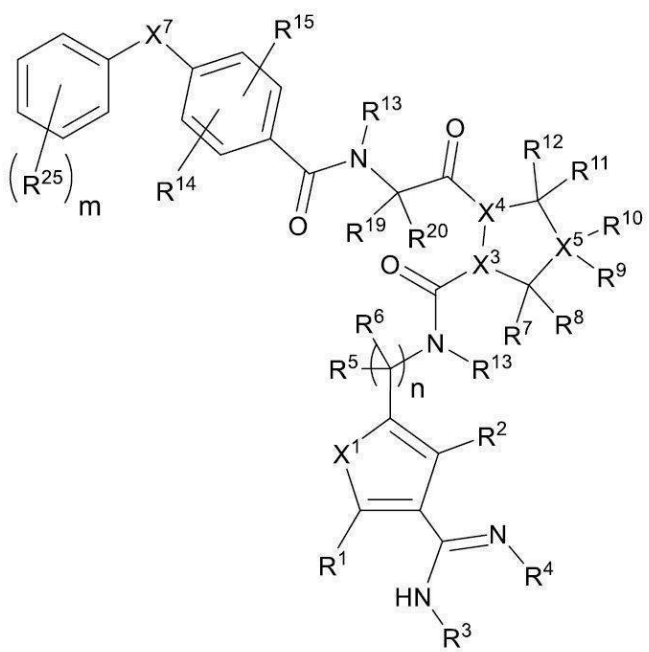
10

で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 3 8)

前記化合物が、式：

【化 4 7 6】



20

30

で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

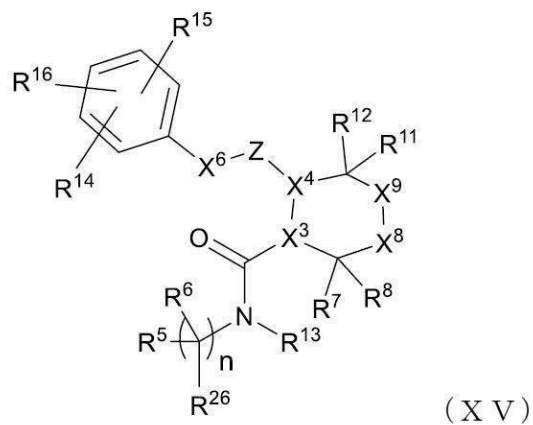
(項目 1 3 9)

前記化合物が、式：

40

50

【化 4 7 7】



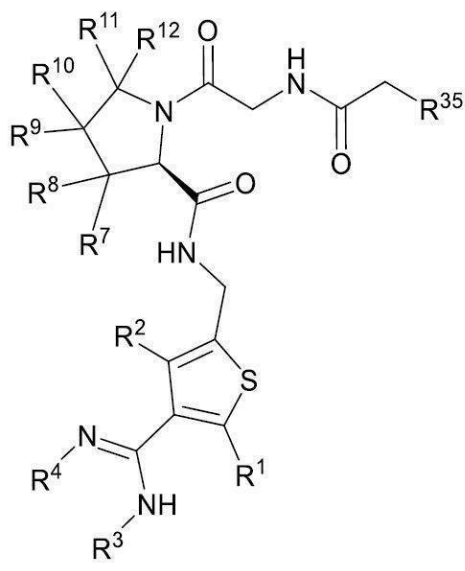
10

で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 4 0)

前記化合物が、式：

【化 4 7 8】



20

30

で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

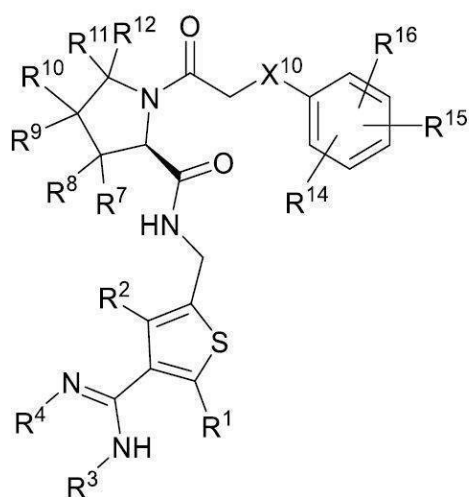
(項目 1 4 1)

前記化合物が、式：

40

50

【化 4 7 9】



10

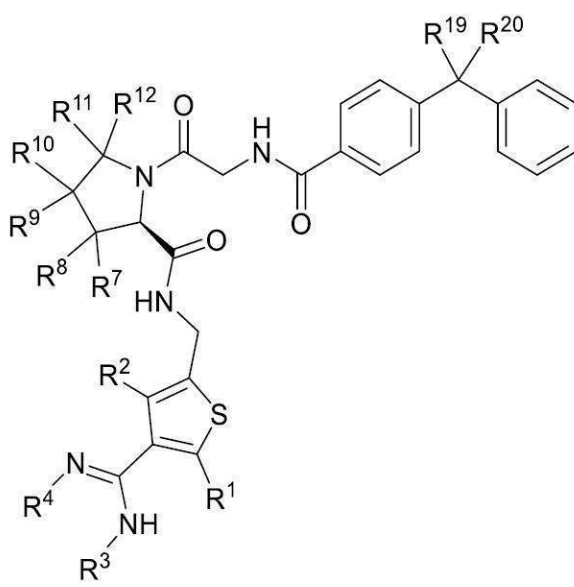
で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 4 2)

前記化合物が、式：

20

【化 4 8 0】



30

で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

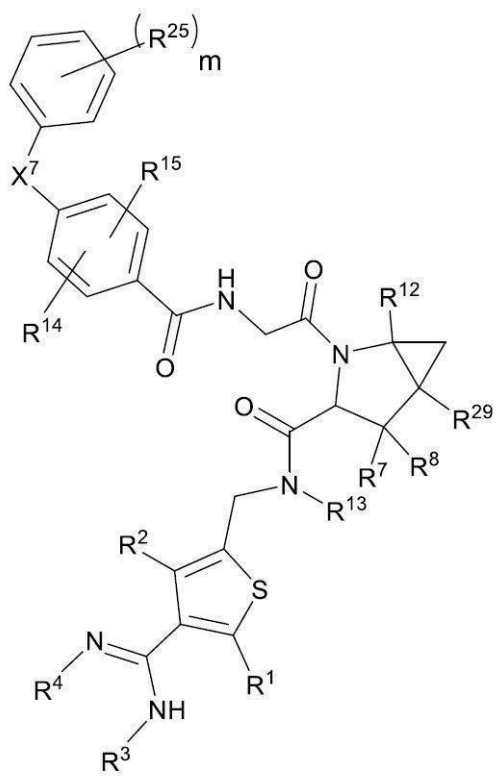
40

(項目 1 4 3)

前記化合物が、式：

50

【化 4 8 1】



10

20

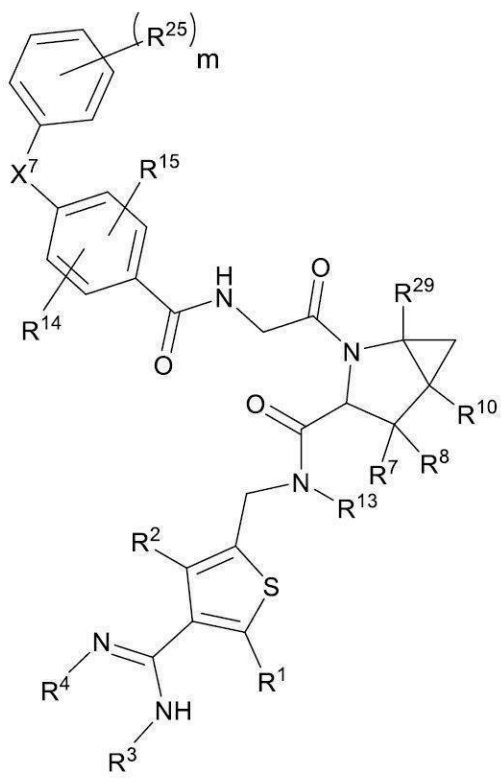
(XIX)

で表される、項目 1 ～ 1 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

(項目 1 4 4)

前記化合物が、式：

【化 4 8 2】



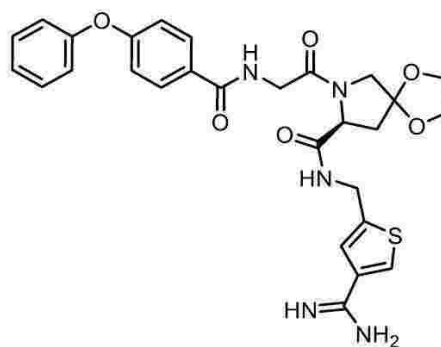
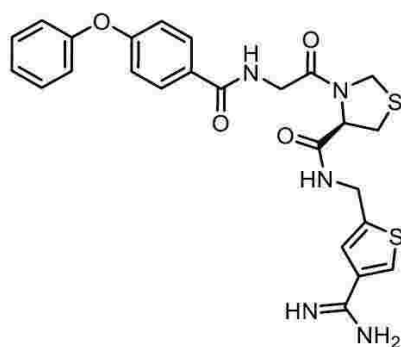
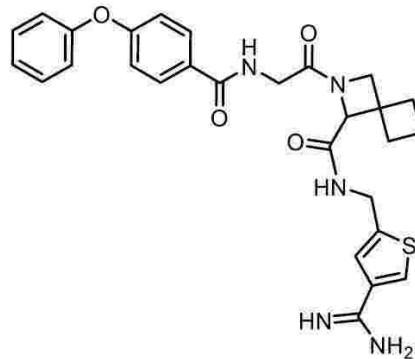
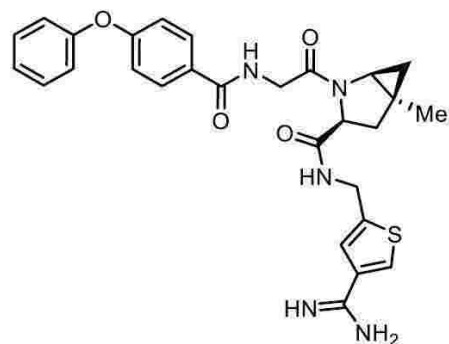
30

40

(XX)

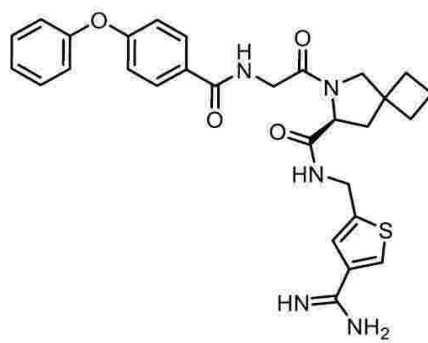
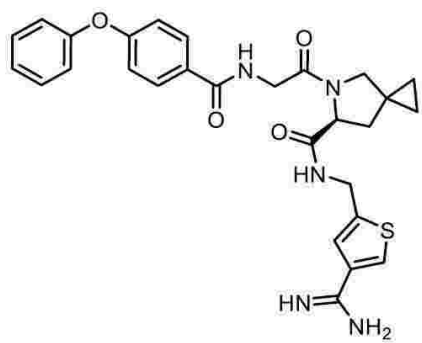
50

(項目 1 4 5)

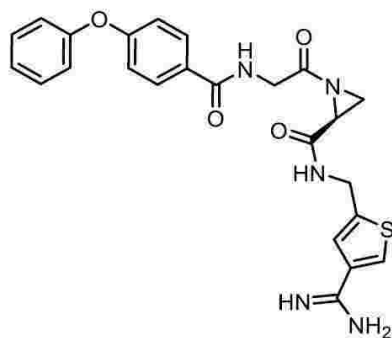
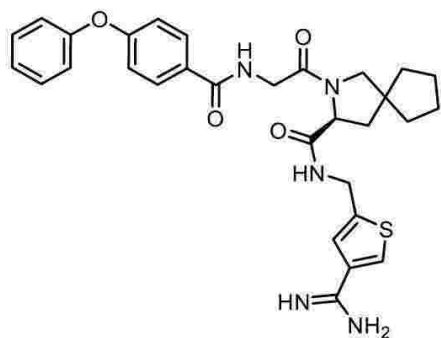
Cc1ccc(Oc2ccc(cc2)C(=O)NC(=O)CN3CC4(C3)OCCO4)cc1CC1(CCN(C1)C(=O)NCC(=O)c2ccc(Oc3ccccc3)cc2)C(=O)NCC4=CC=C(NC(=N)N)S4O=C(NC(=O)N1CC=C(C1)CNC(=O)CN2C=CC(=C2)S)C(=O)c3ccc(Oc4ccccc4)cc3C[C@H]1CC[C@@H](C(=O)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)Nc3ccc(Oc4ccccc4)cc3)N1C(=O)CC5=CC=C(C=C5)C(=O)NC6=CC=C(NC(=O)N)S6

50

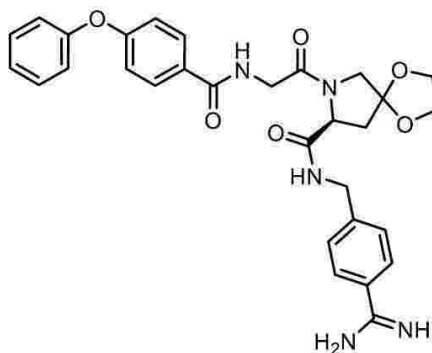
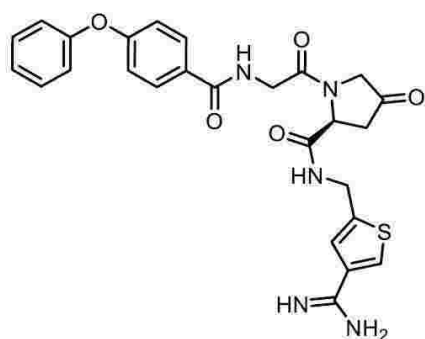
【化 4 8 4】



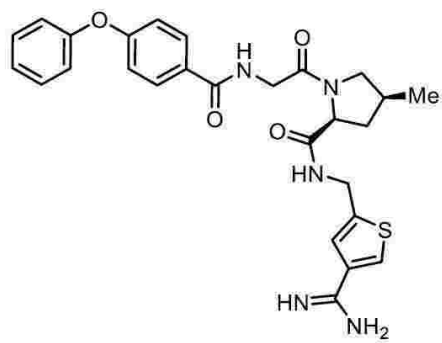
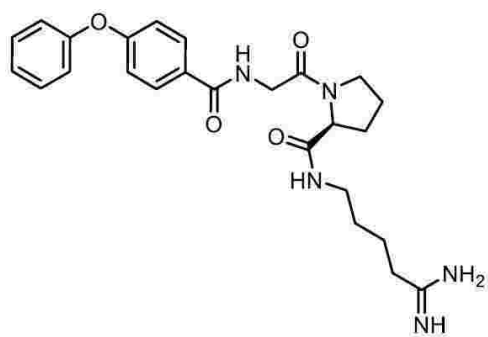
10



20



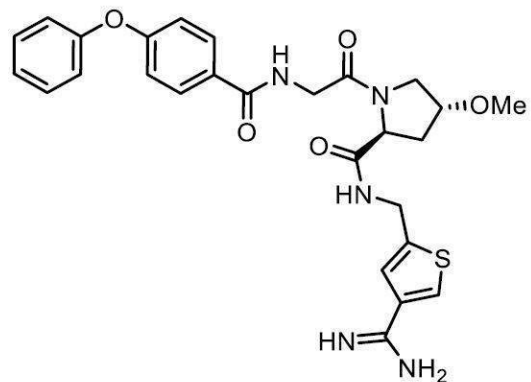
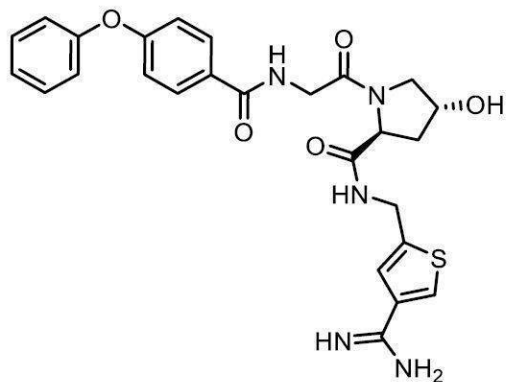
30



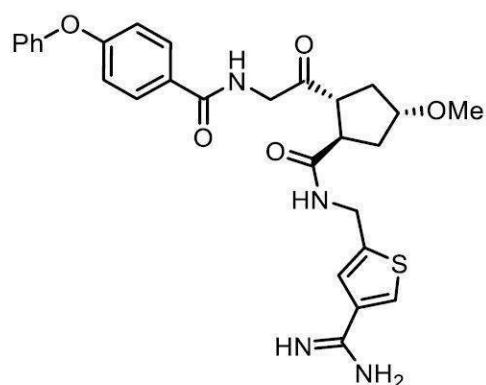
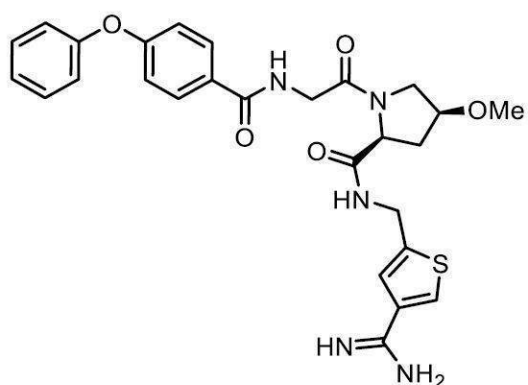
40

50

【化 4 8 5】

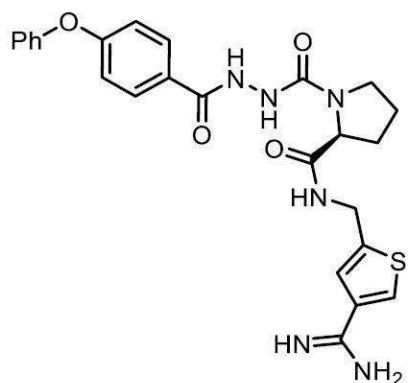


10



20

及び



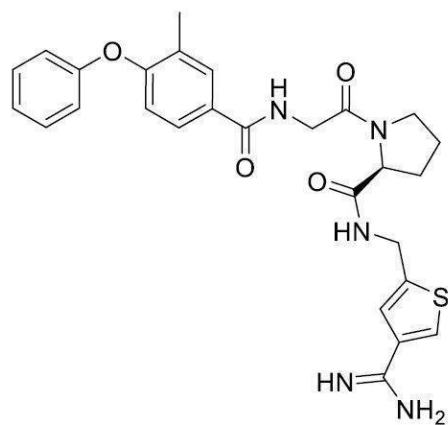
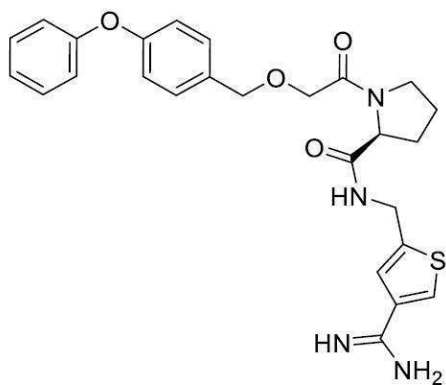
30

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 1 4 6)

40

50

【化 4 8 6】



10

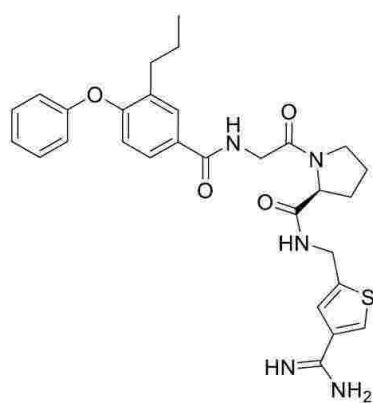
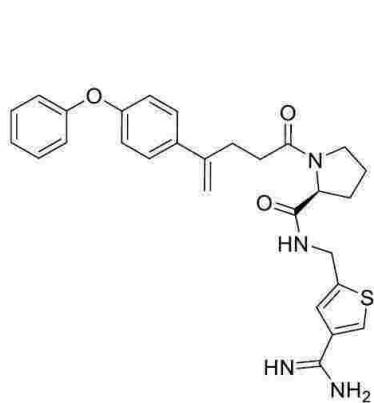
20

30

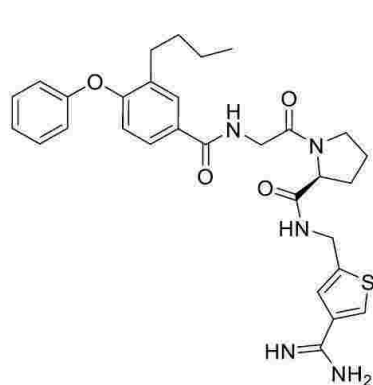
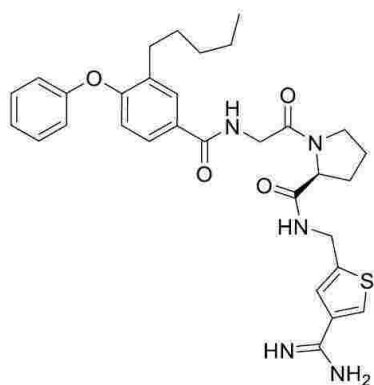
40

50

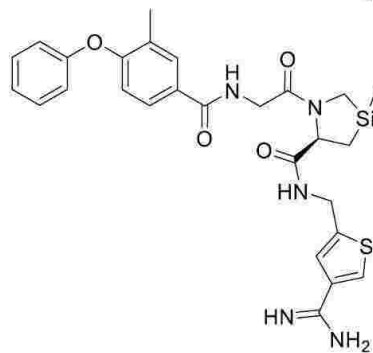
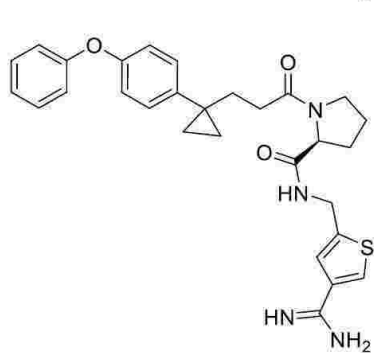
【化 4 8 7】



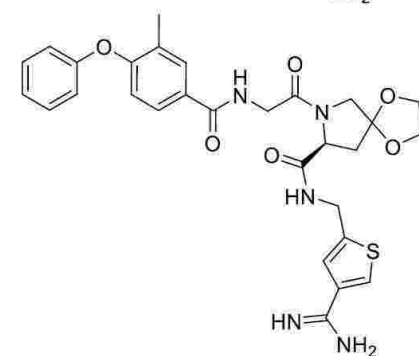
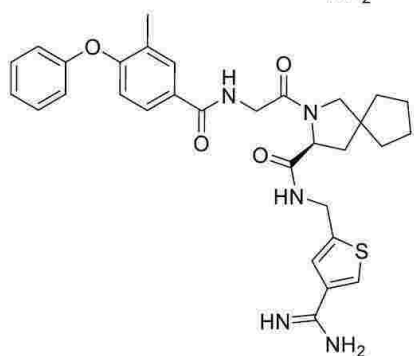
10



20



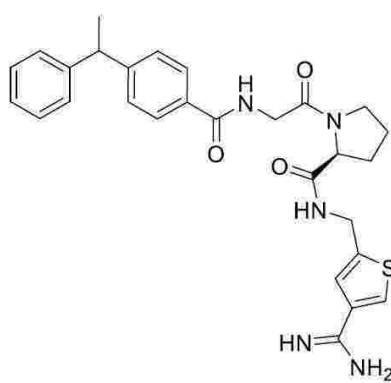
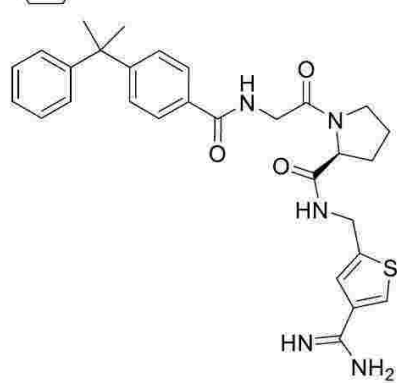
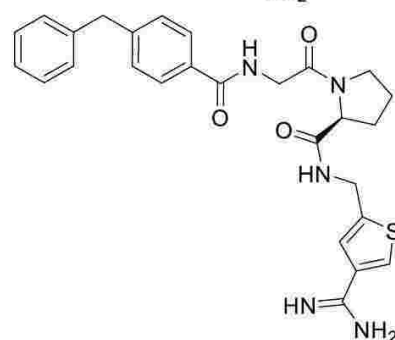
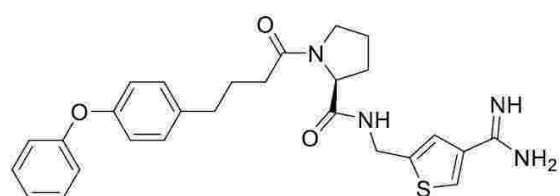
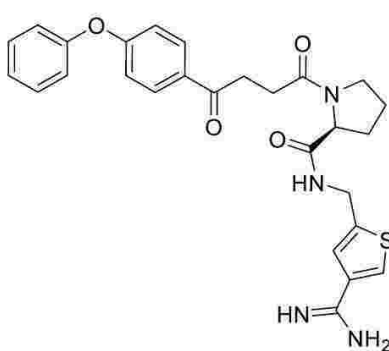
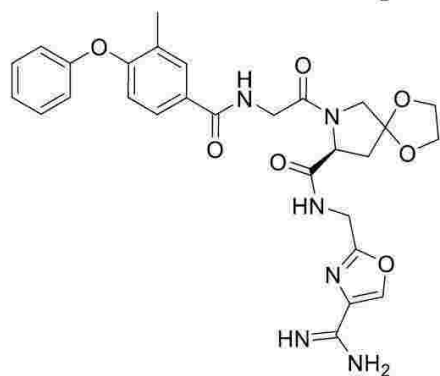
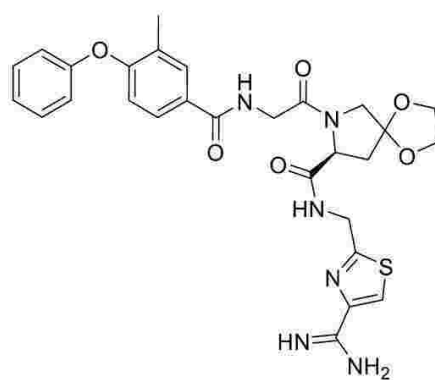
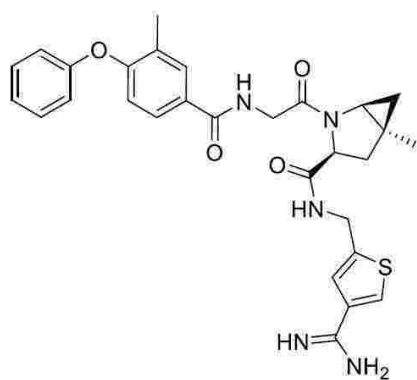
30



40

50

【化 4 8 8】



10

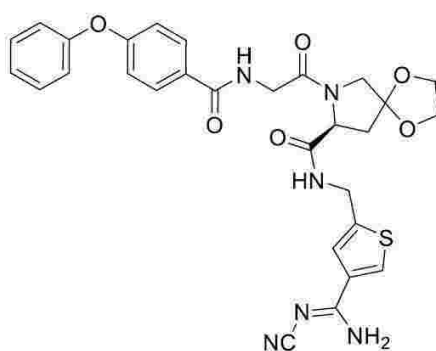
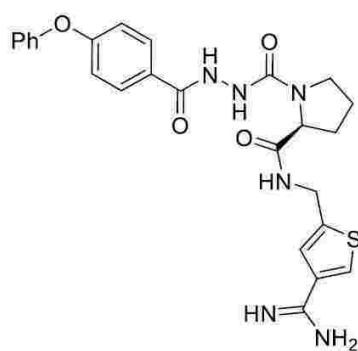
20

30

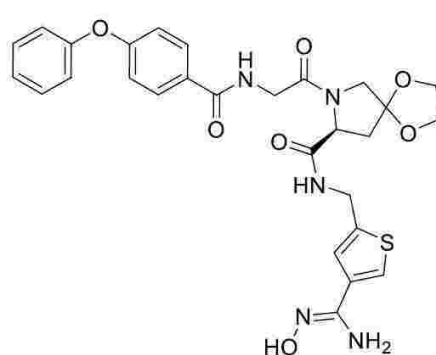
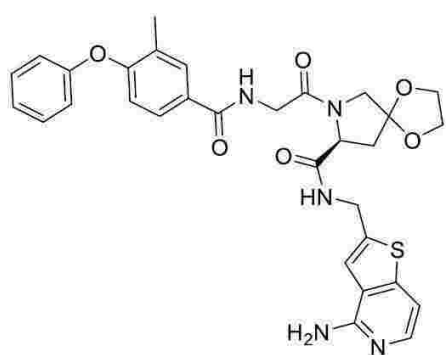
40

50

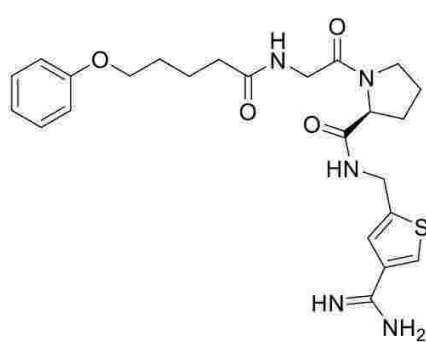
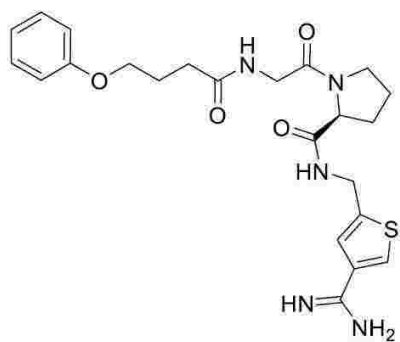
【化 4 8 9】



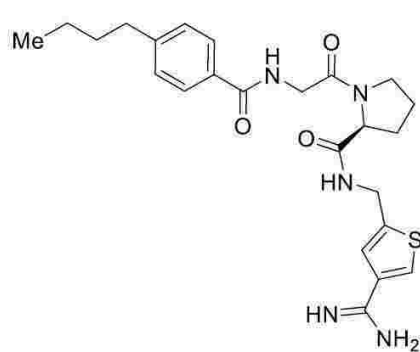
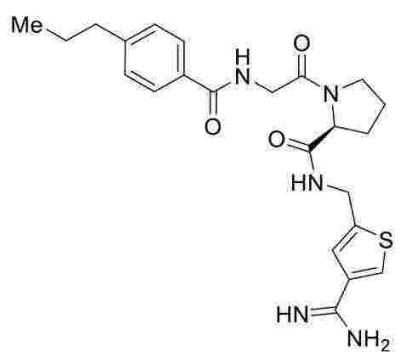
10



20



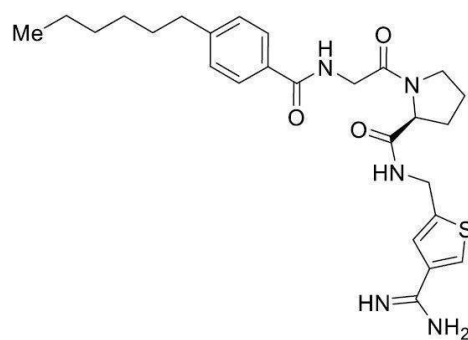
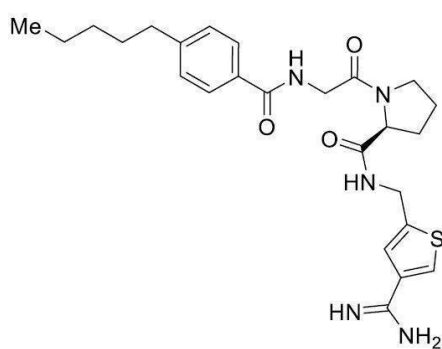
30



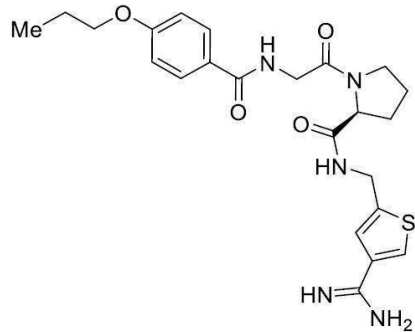
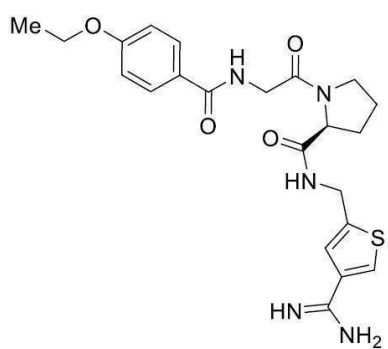
40

50

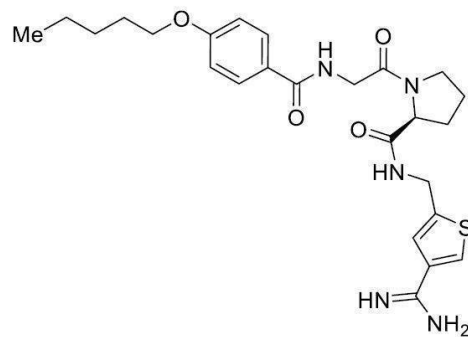
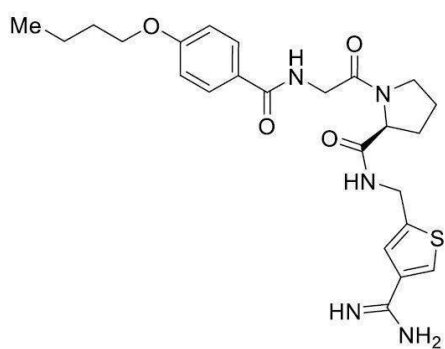
【化 4 9 0】



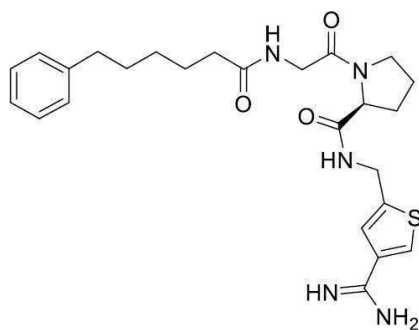
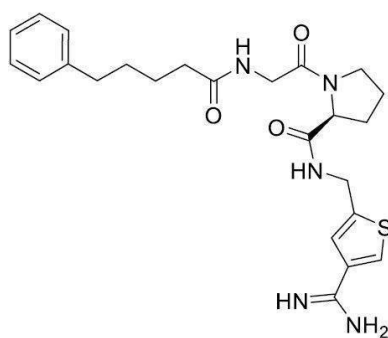
10



20



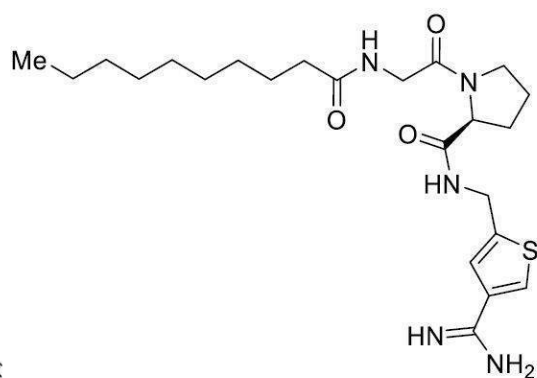
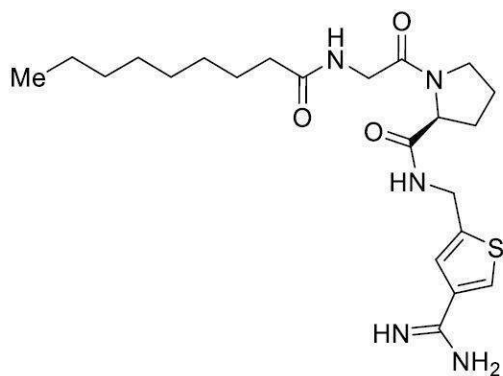
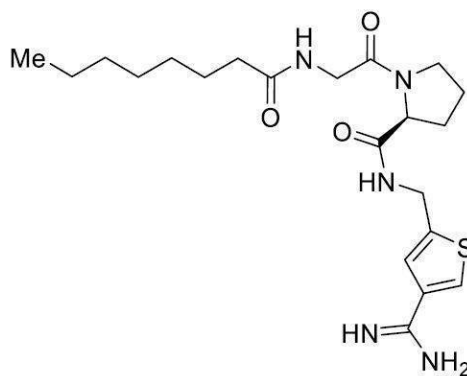
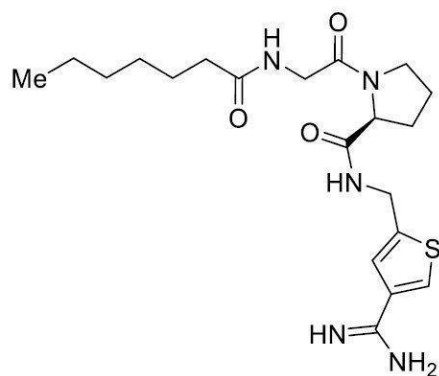
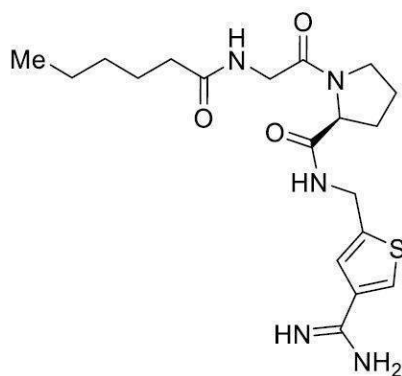
30



40

50

【化 4 9 1】

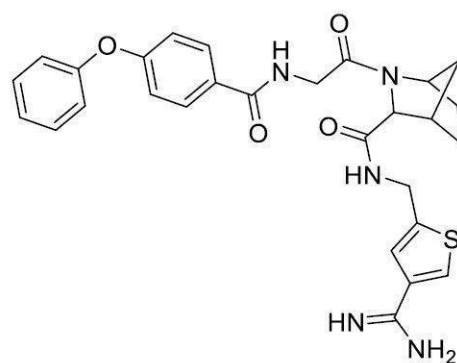
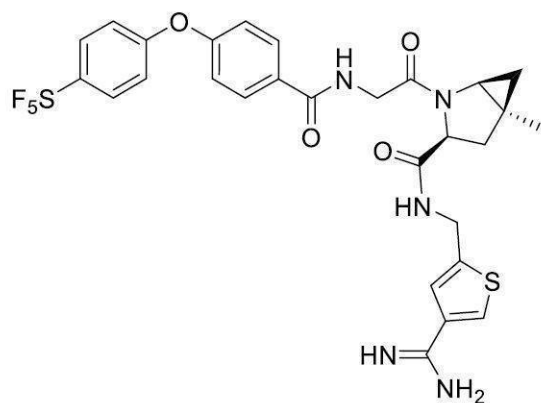


及び

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 1 4 7)

【化 4 9 2】



10

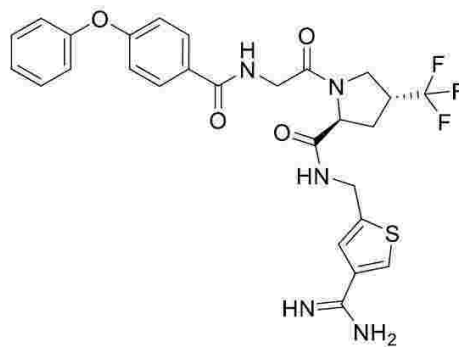
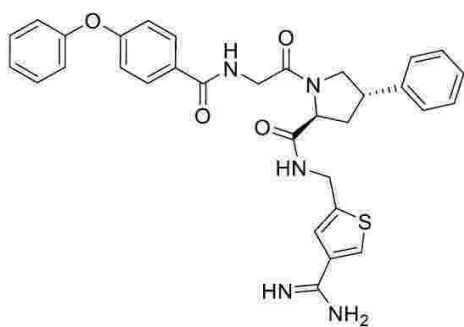
20

30

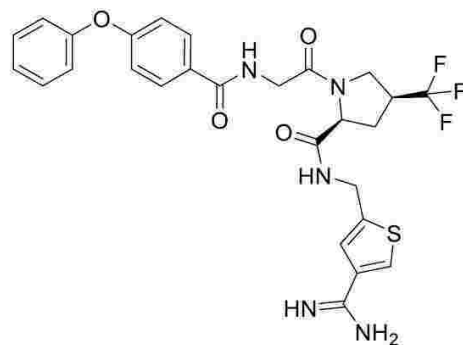
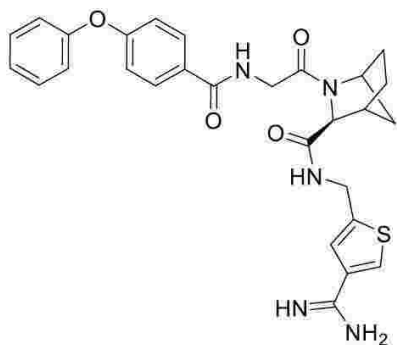
40

50

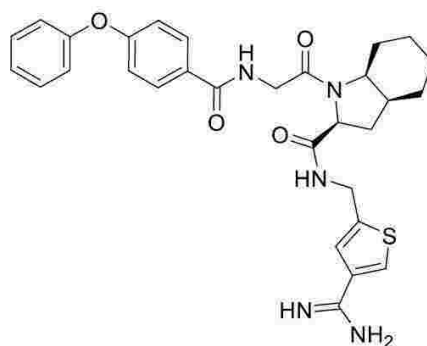
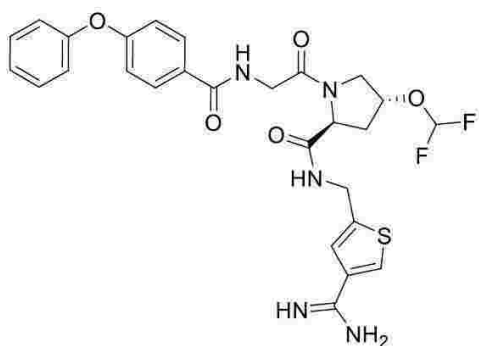
【化 4 9 3】



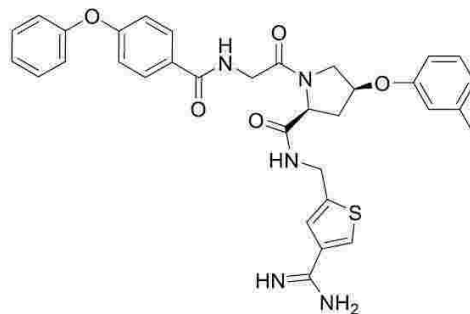
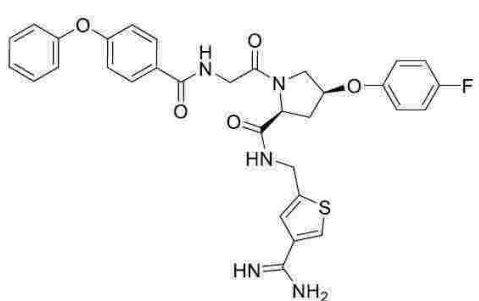
10



20



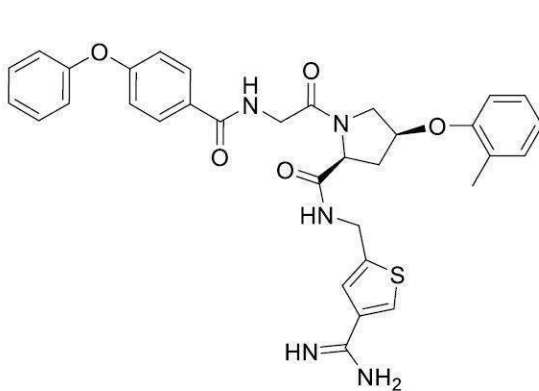
30



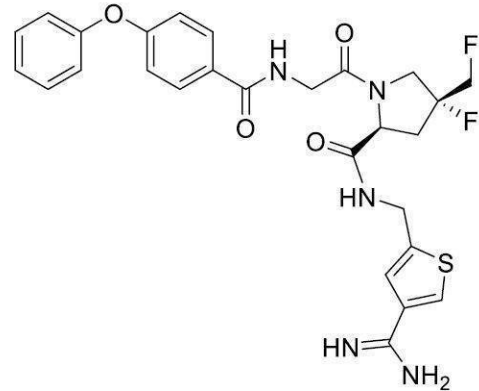
40

50

【化 4 9 4】



及び



10

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 1 4 8)

項目 1 ～ 1 4 7 のいずれか 1 項に記載の化合物と、薬学的に許容される担体とを含む、
医薬組成物。

(項目 1 4 9)

補体媒介性障害を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効な量の
項目 1 ～ 1 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその医薬組成物またはその薬学的
に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

20

(項目 1 5 0)

前記対象がヒトである、項目 1 4 9 に記載の方法。

(項目 1 5 1)

前記障害が C 1 s によって媒介される、項目 1 4 9 または 1 5 0 に記載の方法。

(項目 1 5 2)

前記障害が C 3 腎系球体症である、項目 1 4 9 ～ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 5 3)

前記障害が眼科障害である、項目 1 4 9 ～ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

(項目 1 5 4)

前記障害が加齢黄斑変性 (AMD) である、項目 1 4 9 ～ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載
の方法。

(項目 1 5 5)

前記障害が発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) である、項目 1 4 9 ～ 1 5 1 のいづ
れか 1 項に記載の方法。

(項目 1 5 6)

前記障害が C 3 系球体腎炎である、項目 1 4 9 ～ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 5 7)

前記障害がデンスデポジット病である、項目 1 4 9 ～ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の方
法。

40

(項目 1 5 8)

前記障害が血管性浮腫である、項目 1 4 9 ～ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 5 9)

前記障害が遺伝性血管性浮腫である、項目 1 4 9 ～ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 6 0)

前記障害が自己免疫性溶血性貧血である、項目 1 4 9 ～ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の
方法。

(項目 1 6 1)

前記障害が寒冷凝集素症である、項目 1 4 9 ～ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

(項目 1 6 2)

前記障害が移植片拒絶反応である、項目 1 4 9 ～ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 6 3)

前記障害が、遺伝性血管性浮腫 1 型、遺伝性血管性浮腫 2 型、外傷、炎症、敗血症、多臓器機能不全症候群、内毒素血症、末期腎疾患、腎不全、移植後臓器機能障害、虚血再灌流障害、視神経脊髄炎、分類不能型免疫不全症、抗体関連拒絶反応、移植片拒絶反応、喘息、アレルギー喘息、血管神経性浮腫、急性 ACE 誘発性血管性浮腫、腎移植、及び急性腎障害から選択される、項目 1 4 9 ～ 1 5 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 1 6 4)

補体媒介性障害の治療における使用のための項目 1 ～ 1 4 7 のいずれか 1 項に記載のその薬学的に許容される塩の化合物または項目 1 4 8 に記載の医薬組成物。

10

(項目 1 6 5)

前記対象がヒトである、項目 1 6 4 に記載の使用のための化合物または組成物。

(項目 1 6 6)

前記障害が C 1 s によって媒介される、項目 1 6 4 または 1 6 5 に記載の使用のための化合物または組成物。

(項目 1 6 7)

前記障害が C 3 腎系球体症である、項目 1 6 4 ～ 1 6 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物または組成物。

(項目 1 6 8)

前記障害が眼科障害である、項目 1 6 4 ～ 1 6 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物または組成物。

20

(項目 1 6 9)

前記障害が加齢黄斑変性 (AMD) である、項目 1 6 4 ～ 1 6 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物または組成物。

(項目 1 7 0)

前記障害が発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) である、項目 1 6 4 ～ 1 6 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物または組成物。

(項目 1 7 1)

前記障害が C 3 系球体腎炎である、項目 1 6 4 ～ 1 6 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物または組成物。

30

(項目 1 7 2)

前記障害がデンスデポジット病である、項目 1 6 4 ～ 1 6 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物または組成物。

(項目 1 7 3)

前記障害が血管性浮腫である、項目 1 6 4 ～ 1 6 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物または組成物。

(項目 1 7 4)

前記障害が遺伝性血管性浮腫である、項目 1 6 4 ～ 1 6 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物または組成物。

40

(項目 1 7 5)

前記障害が自己免疫性溶血性貧血である、項目 1 6 4 ～ 1 6 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物または組成物。

(項目 1 7 6)

前記障害が寒冷凝集素症である、項目 1 6 4 ～ 1 6 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物または組成物。

(項目 1 7 7)

前記障害が移植片拒絶反応である、項目 1 6 4 ～ 1 6 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物または組成物。

(項目 1 7 8)

50

前記障害が、遺伝性血管性浮腫1型、遺伝性血管性浮腫2型、外傷、炎症、敗血症、多臓器機能不全症候群、内毒素血症、末期腎疾患、腎不全、移植後臓器機能障害、虚血再灌流障害、視神経脊髄炎、分類不能型免疫不全症、抗体関連拒絶反応、移植片拒絶反応、喘息、アレルギー喘息、血管神経性浮腫、急性ACE誘発性血管性浮腫、腎移植、及び急性腎障害から選択される、項目164～166のいずれか1項に記載の使用のための化合物または組成物。

(項目179)

補体媒介性障害の治療のための薬剤の製造における項目1～147のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

(項目180)

前記対象がヒトである、項目179に記載の使用。

(項目181)

前記障害がC1sによって媒介される、項目179または180に記載の使用。

(項目182)

前記障害がC3腎系球体症である、項目179～181のいずれか1項に記載の使用。

(項目183)

前記障害が眼科障害である、項目179～181のいずれか1項に記載の使用。

(項目184)

前記障害が加齢黄斑変性(AMD)である、項目179～181のいずれか1項に記載の使用。

(項目185)

前記障害が発作性夜間ヘモグロビン尿症(PNH)である、項目179～181のいずれか1項に記載の使用。

(項目186)

前記障害がC3系球体腎炎である、項目179～181のいずれか1項に記載の使用。

(項目187)

前記障害がデンスデポジット病である、項目179～181のいずれか1項に記載の使用。

(項目188)

前記障害が血管性浮腫である、項目179～181のいずれか1項に記載の使用。

(項目189)

前記障害が遺伝性血管性浮腫である、項目179～181のいずれか1項に記載の使用。

(項目190)

前記障害が自己免疫性溶血性貧血である、項目179～181のいずれか1項に記載の使用。

(項目191)

前記障害が寒冷凝集素症である、項目179～181のいずれか1項に記載の使用。

(項目192)

前記障害が移植片拒絶反応である、項目179～181のいずれか1項に記載の使用。

(項目193)

前記障害が、遺伝性血管性浮腫1型、遺伝性血管性浮腫2型、外傷、炎症、敗血症、多臓器機能不全症候群、内毒素血症、末期腎疾患、腎不全、移植後臓器機能障害、虚血再灌流障害、視神経脊髄炎、分類不能型免疫不全症、抗体関連拒絶反応、移植片拒絶反応、喘息、アレルギー喘息、血管神経性浮腫、急性ACE誘発性血管性浮腫、腎移植、及び急性腎障害から選択される、項目179～181のいずれか1項に記載の使用。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/403 (2006.01)	A 6 1 K	31/403
A 6 1 K	31/407 (2006.01)	A 6 1 K	31/407
A 6 1 K	31/422 (2006.01)	A 6 1 K	31/422
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 K	31/4365 (2006.01)	A 6 1 K	31/4365
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
C 0 7 D	207/16 (2006.01)	C 0 7 D	207/16
C 0 7 D	333/38 (2006.01)	C 0 7 D	333/38
C 0 7 D	417/12 (2006.01)	C 0 7 D	417/12
C 0 7 D	491/107 (2006.01)	C 0 7 D	491/107
C 0 7 D	491/113 (2006.01)	C 0 7 D	491/113
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00

C S P

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

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 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, シーポート ブールバード 1 2 1,
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 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, シーポート ブールバード 1 2 1,
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 マサチューセッツ 0 2 2 1 0, ボストン, シーポート ブールバード 1 2 1,
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 向井 佑

(56)参考文献

特表 2 0 1 7 - 5 1 1 8 1 5 (J P, A)
特表 2 0 1 7 - 5 0 6 2 6 9 (J P, A)
特表 2 0 1 5 - 5 2 2 0 0 6 (J P, A)
特表 2 0 0 2 - 5 3 3 4 6 0 (J P, A)
特表 2 0 0 7 - 5 3 5 4 7 4 (J P, A)
特表 2 0 0 2 - 5 4 2 1 6 4 (J P, A)
特表 2 0 1 0 - 5 1 5 7 2 9 (J P, A)
特表 2 0 1 7 - 5 0 8 7 8 9 (J P, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)