

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6537532号
(P6537532)

(45) 発行日 令和1年7月3日 (2019. 7. 3)

(24) 登録日 令和1年6月14日 (2019. 6. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 403/14 (2006. 01)
 A 6 1 P 43/00 (2006. 01)
 A 6 1 P 27/02 (2006. 01)
 A 6 1 P 9/10 (2006. 01)
 A 6 1 P 25/00 (2006. 01)

C O 7 D 403/14 C S P
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 27/02
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 25/00

請求項の数 20 (全 143 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-570944 (P2016-570944)
 (86) (22) 出願日 平成27年2月25日 (2015. 2. 25)
 (65) 公表番号 特表2017-508789 (P2017-508789A)
 (43) 公表日 平成29年3月30日 (2017. 3. 30)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/017609
 (87) 国際公開番号 W02015/130854
 (87) 国際公開日 平成27年9月3日 (2015. 9. 3)
 審査請求日 平成30年2月23日 (2018. 2. 23)
 (31) 優先権主張番号 62/046, 783
 (32) 優先日 平成26年9月5日 (2014. 9. 5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/022, 916
 (32) 優先日 平成26年7月10日 (2014. 7. 10)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 504378685
 アキリオン ファーマシューティカルズ,
 インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 0651-6624 コ
 ネティカット州, ニュー ヘイブン, ジョ
 ージ ストリート 300
 (74) 代理人 110000796
 特許業務法人三枝国際特許事務所
 (72) 発明者 パドケ アビナッシュ エス.
 アメリカ合衆国 06405 コネチカッ
 ト ブランフォード ギルバート レン
 51

最終頁に続く

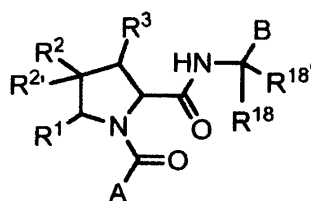
(54) 【発明の名称】 補体媒介障害の治療のための化合物

(57) 【特許請求の範囲】

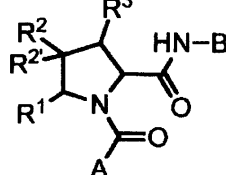
【請求項 1】

式：

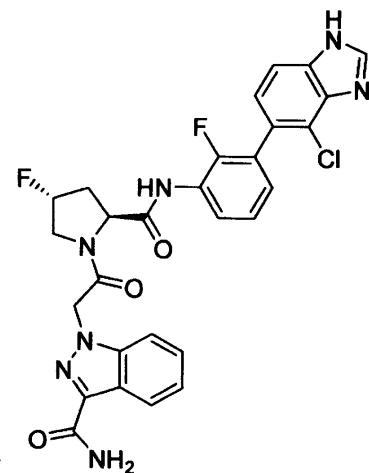
【化 1】



(III),



(IV), 又は



10

(式中、

R^1 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、及び R^3 はいずれの場合にも独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$

20

アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_6$ アルキル、アミノ $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル $R^9 R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-OC(O)NR^9R^{10}$ 、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-NR^9C(O)OR^{10}$ 、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) 及び $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) から選ばれ:

R^2 及び $R^{2'}$ はともに 3 員～6 員の炭素環式スピロ環を形成していてもよく、又は R^2 及び $R^{2'}$ はともに 3 員～6 員の複素環式スピロ環を形成していてもよく、いずれの場合もスピロ環は非置換であるか、又は 1 つ若しくは複数のハロゲン又はメチル置換基で置換され、又は

R^1 及び R^2 はともに 3 員の炭素環を形成していてもよく、又は

R^1 及び R^2 はともに 4 員～6 員の炭素環、又は N、O 及び S から独立して選ばれる 1 個若しくは 2 個のヘテロ原子を含有する 4 員～6 員の複素環を形成していてもよく、又は

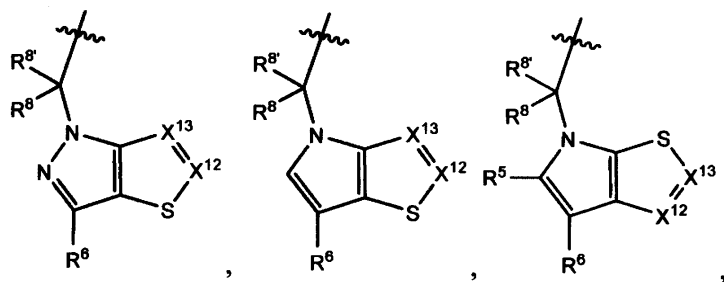
R^2 及び R^3 は隣接炭素原子に結合する場合に、ともに 3 員～6 員の炭素環又は 3 員～6 員の複素環を形成していてもよく、いずれの場合も非スピロ環は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_2 \sim C_4$ アルケニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_4$ アルカノイル、ヒドロキシ $C_1 \sim C_4$ アルキル、(モノー及びジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ) $C_0 \sim C_4$ アルキル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる 1 つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく、

R^9 及び R^{10} はいずれの場合にも独立して水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_4$ アルキルから選ばれ、

R^{18} 及び $R^{18'}$ は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシメチル及びメチルから選ばれ

A は

【化 2】



から選ばれる基であり、

R^5 及び R^6 は独立して (o) 及び (p) から選ばれ:

(o) $-CHO$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 又は $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、

(p) 水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(NH_2)C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $-CF(C=CH_2)$ 、 $-C(=NCN)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $-C(O)C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $-P(O)(OR^9)_2$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N(CH_2CH_2R^9)(R^{10})$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、フェニル、又は 5 員若しくは 6 員のヘテロアリール: 水素、ヒドロキシル、シアノ及び $-COOH$ 以外の R^5 及び R^6 は各々非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、イミノ、シアノ、シアノイミノ、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-C_0 \sim C_2$ アルキル (モノー及びジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ)、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル

、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、 $C(O)$ アルキル、 $C(O)$ シクロアルキル、 $C(O)$ アリール、 $C(O)$ 複素環及び $C(O)$ ヘテロアリールから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換され：

R^8 及び $R^{8'}$ は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び ($C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ) $C_0 \sim C_2$ アルキルから選ばれるか、又は R^8 及び $R^{8'}$ はともにオキシ基を形成し、

X^{12} は CR^{12} 又は N であり、

X^{13} は CR^{13} 又は N であり、

R^{12} 及び R^{13} は独立して (q)、(r) 及び (s) から選ばれ：

(q) 水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、 $-COOH$ 、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、

(r) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $-C(O)OR^9$ 、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル NR^9R^{10} 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 及び $-C(NR^9)NR^9R^{10}$ (いずれの場合も (r) は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される1つ若しくは複数の置換基で置換され、いずれの場合も (r) はフェニル、並びに N 、 O 及び S から独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する4員～7員の複素環から選ばれる1つの置換基でも任意に置換され、そのフェニル又は4員～7員の複素環は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、(モノー及びジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ) $C_0 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルエステル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル) ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換される)、

(s) $-C(CH_2)_2R^{30}$ 、

R^{30} は $-NR^9C(O)R^{31}$ 又は R^{32} であり、

R^{31} 及び R^{32} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_4$ アルキル、(フェニル) $C_0 \sim C_4$ アルキル、 N 、 O 及び S から独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する(4員～7員のヘテロシクロアルキル) $C_0 \sim C_4$ アルキル、並びに N 、 O 及び S から独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する(5員又は6員の不飽和又は芳香族複素環) $C_0 \sim C_4$ アルキルから選択され、

いずれの場合も (s) は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、オキシ、 $-B(OH)_2$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C_0 \sim C_2$ アルキル (モノー及びジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ)、 $C_1 \sim C_6$ アルキルエステル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシルアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよく、

B は単環式若しくは二環式の炭素環若しくは炭素環式オキシ基、若しくは N 、 O 及び S から独立して選択される1個、2個、3個若しくは4個のヘテロ原子並びに1つの環当たり4個～7個の環原子を有する単環式、二環式若しくは三環式の複素環基であるか、又は、 B は $C_2 \sim C_6$ アルケニル若しくは $C_2 \sim C_6$ アルキニル基であるか、又は B は $-(C_0 \sim C_4$ アルキル) (アリール)、 $-(C_0 \sim C_4$ アルキル) (ヘテロアリール)、又は $-(C_0 \sim C_4$ アルキル) (ビフェニル) であり、

いずれの場合も B は非置換であるか、又は (w) 及び (x) から独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基、並びに (y) 及び (z) から選ばれる0若しくは1つの置換基で置換され：

10

20

30

40

50

(w) ハロゲン、ヒドロキシル、 $-\text{COOH}$ 、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルカノイル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル $\text{NR}^9 \text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2 \text{R}^9$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシ、

(x) ニトロ、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ チオアルキル、 $-\text{JC}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{JC}(\text{O})\text{NR}^9 \text{R}^{23}$ 、 $-\text{JOSO}_2 \text{OR}^{21}$ 、 SR^9 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1 \sim 4} \text{S}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 4} \text{S}(\text{O})\text{NR}^{21} \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JOP}(\text{O})(\text{OR}^{21})(\text{OR}^{22})$ 、 $-\text{JP}(\text{O})(\text{OR}^{21})(\text{OR}^{22})$ 、 $-\text{JOP}(\text{O})(\text{OR}^{21})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{JP}(\text{O})(\text{OR}^{21})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{JOP}(\text{O})\text{R}^{21} \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JP}(\text{O})\text{R}^{21} \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JSP}(\text{O})(\text{OR}^{21})(\text{OR}^{22})$ 、 $-\text{JSP}(\text{O})(\text{OR}^{21})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{JSP}(\text{O})\text{R}^{21} \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JNR}^9 \text{P}(\text{O})(\text{NHR}^{21})(\text{NHR}^{22})$ 、 $-\text{JNR}^9 \text{P}(\text{O})(\text{OR}^{21})(\text{NHR}^{22})$ 、 $-\text{JNR}^9 \text{P}(\text{O})(\text{OR}^{21})(\text{OR}^{22})$ 、 $-\text{JC}(\text{S})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{JNR}^{21} \text{SO}_2 \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JNR}^9 \text{S}(\text{O})_n \text{NR}^{10} \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JSO}_2 \text{NR}^9 \text{COR}^{22}$ 、 $-\text{JSO}_2 \text{NR}^9 \text{CONR}^{21} \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JNR}^{21} \text{SO}_2 \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JC}(\text{O})\text{NR}^{21} \text{SO}_2 \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JC}(\text{NH}_2)\text{NR}^{22}$ 、 $-\text{JC}(\text{NH}_2)\text{NS}(\text{O})_2 \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JOC}(\text{O})\text{NR}^{21} \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JNR}^{21} \text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ 、 $-\text{JNR}^{21} \text{OC}(\text{O})\text{R}^{22}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1 \sim 4} \text{C}(\text{O})\text{NR}^{21} \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JC}(\text{O})\text{R}^{24} \text{R}^{25}$ 、 $-\text{JNR}^9 \text{C}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{JC}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{JNR}^9 \text{C}(\text{O})\text{NR}^{10} \text{R}^{22}$ 、 $-\text{CCR}^{21}$ 、 $-(\text{CH}_2)_{1 \sim 4} \text{OC}(\text{O})\text{R}^{21}$ 及び $-\text{JC}(\text{O})\text{OR}^{23}$ (いずれの場合も (x) は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ アルキル (モノー及びジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルアミノ)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルエステル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルアミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ ヒドロキシルアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよい)、

(y) ナフチル、ナフチルオキシ、インダニル、N、O及びSから選ばれる1個又は2個のヘテロ原子を含有する(4員～7員のヘテロシクロアルキル) $\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル、並びにN、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有し、各環中に4個～7個の環原子を含有する二環式複素環 (いずれの場合も (y) は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルカノイル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、(モノー及びジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ) $\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルエステル、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル($\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル)、 $-\text{SO}_2 \text{R}^9$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換される)

(z) テトラゾリル、(フェニル) $\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ アルキル、(フェニル) $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルコキシ、フェノキシ、並びにN、O、B及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員のヘテロアリール (いずれの場合も (z) は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルカノイル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、(モノー及びジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ) $\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルエステル、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル($\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル)、 $-\text{SO}_2 \text{R}^9$ 、 $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2 \text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換される)、

Jはいずれの場合にも独立して共有結合、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン、 $-\text{OC}_1 \sim \text{C}_4$ アルキレン、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルケニレン及び $\text{C}_2 \sim \text{C}_4$ アルキニレンから選ばれ、

R^{21} 及び R^{22} はいずれの場合にも独立して水素、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、($\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル) $\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル、(フェニル) $\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル、 $-\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アル

10

20

30

40

50

キルOC(O)OC₁~C₆アルキル、-C₁~C₄アルキルOC(O)C₁~C₆アルキル、-C₁~C₄アルキルC(O)OC₁~C₆アルキル、N、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する(4員~7員のヘテロシクロアルキル)C₀~C₄アルキル、並びにN、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する(5員又は6員の不飽和又は芳香族複素環)C₀~C₄アルキルから選ばれ、

R^{2 3}はいずれの場合にも独立して(C₃~C₇シクロアルキル)C₀~C₄アルキル、(フェニル)C₀~C₄アルキル、N、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する(4員~7員のヘテロシクロアルキル)C₀~C₄アルキル、並びにN、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する(5員

10

又は6員の不飽和又は芳香族複素環)C₀~C₄アルキルから選ばれ、及びR^{2 4}及びR^{2 5}は付着する窒素とともに4員~7員の単環式ヘテロシクロアルキル基、又は縮合環、スピロ環若しくは架橋環を有する6員~10員の二環式複素環基を形成する)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

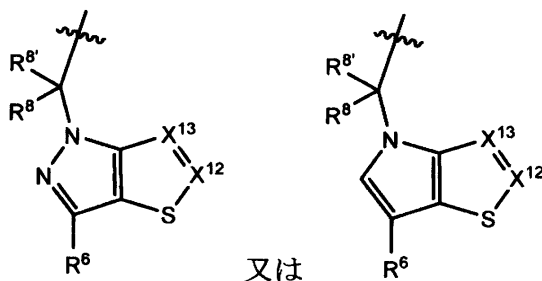
X^{1 2}がCR^{1 2}であり且つX^{1 3}がCR^{1 3}である、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

Aが

【化3】

20



である、請求項1又は2に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

30

R⁶が-CHO、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、C₂-C₆アルカノイル、及び水素原子から選ばれる、請求項1~3のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項5】

a) R¹、R²、及びR³が全て水素であり且つR²がフッ素である、又は
b) R¹及びR²が共に3員~6員のシクロアルキルを形成し且つR²、及びR³が全て水素である、

請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項6】

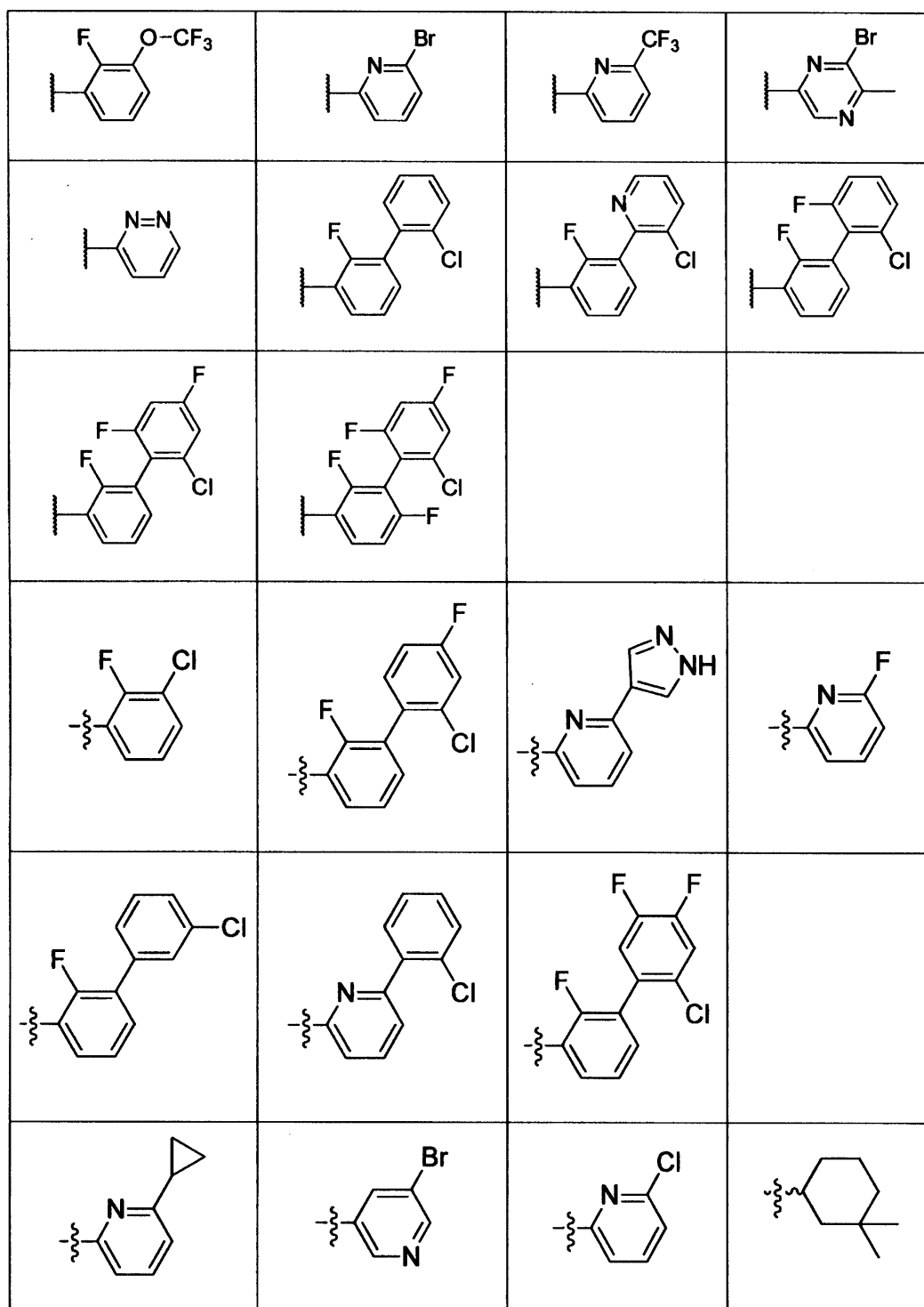
Bが塩素、臭素、ヒドロキシル、-SCF₃、C₁~C₂アルキル、C₁~C₂アルコキシ、トリフルオロメチル、フェニル及びトリフルオロメトキシから選択される1つ、2つ、又は3つの置換基で置換されたフェニル又はピリジニルであり、塩素、臭素、ヒドロキシル及び-SCF₃以外の該置換基それぞれは任意に置換されていてもよい、請求項1~5のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項7】

Bが：

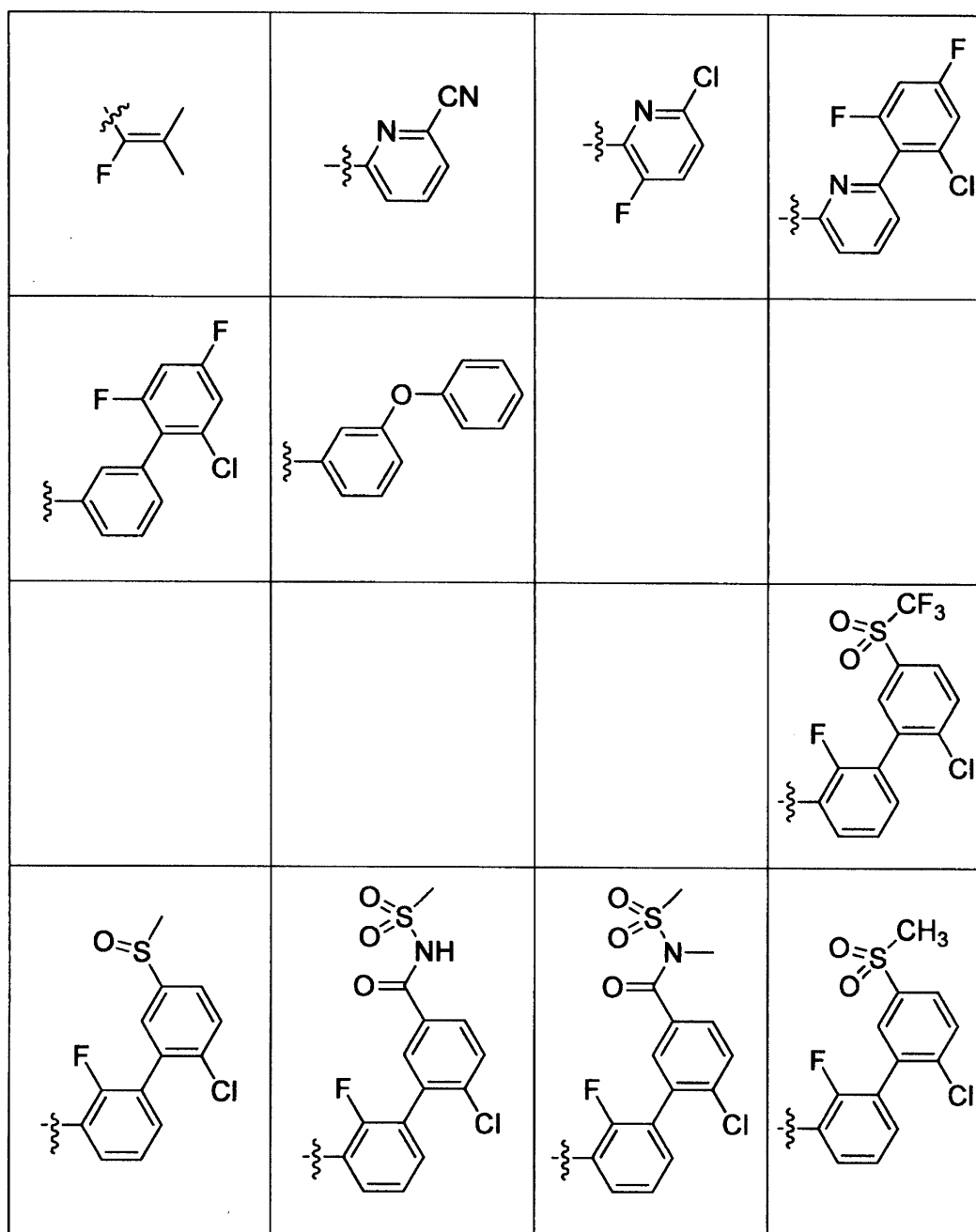
【化 4】



10

20

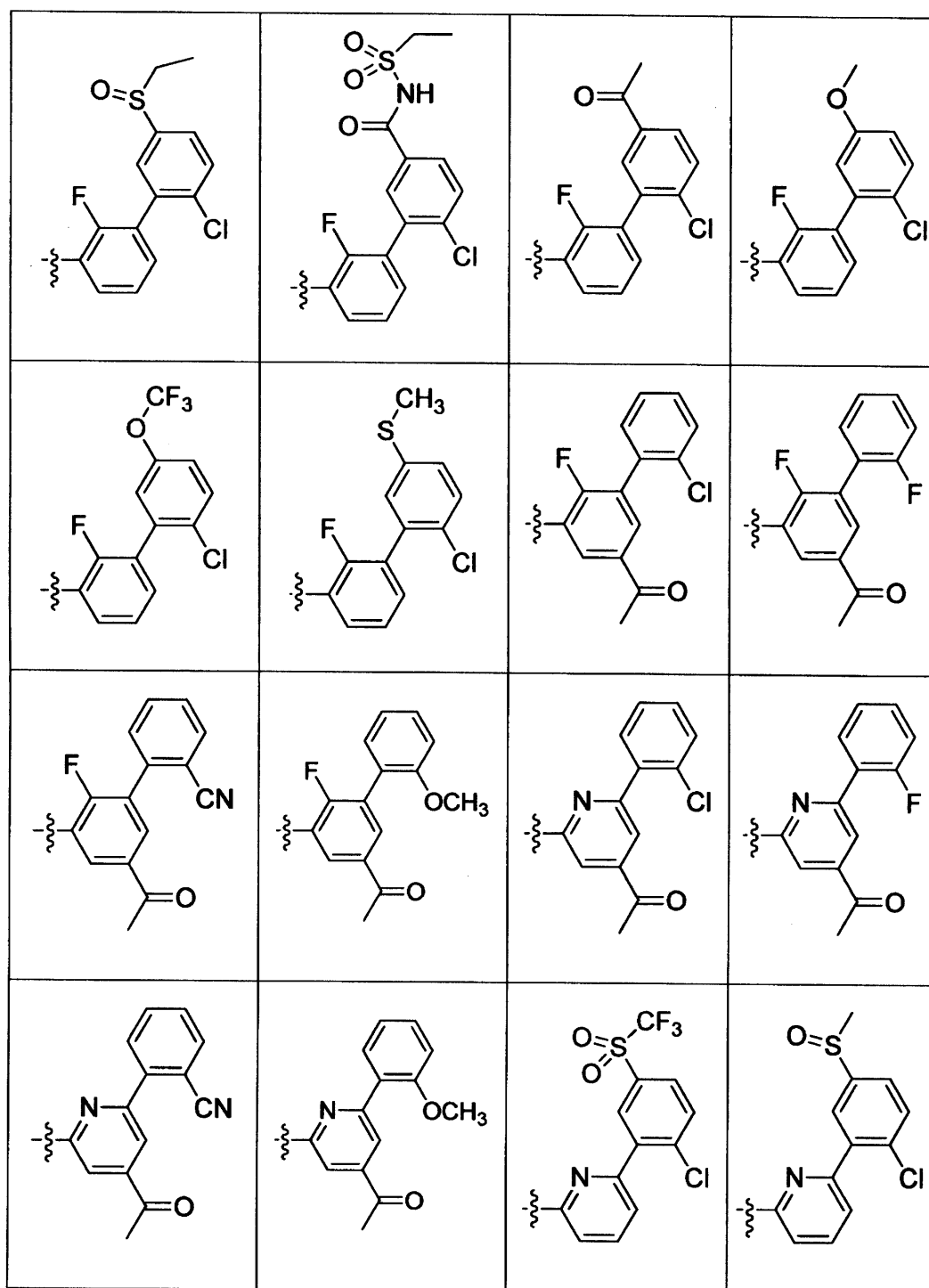
30



10

20

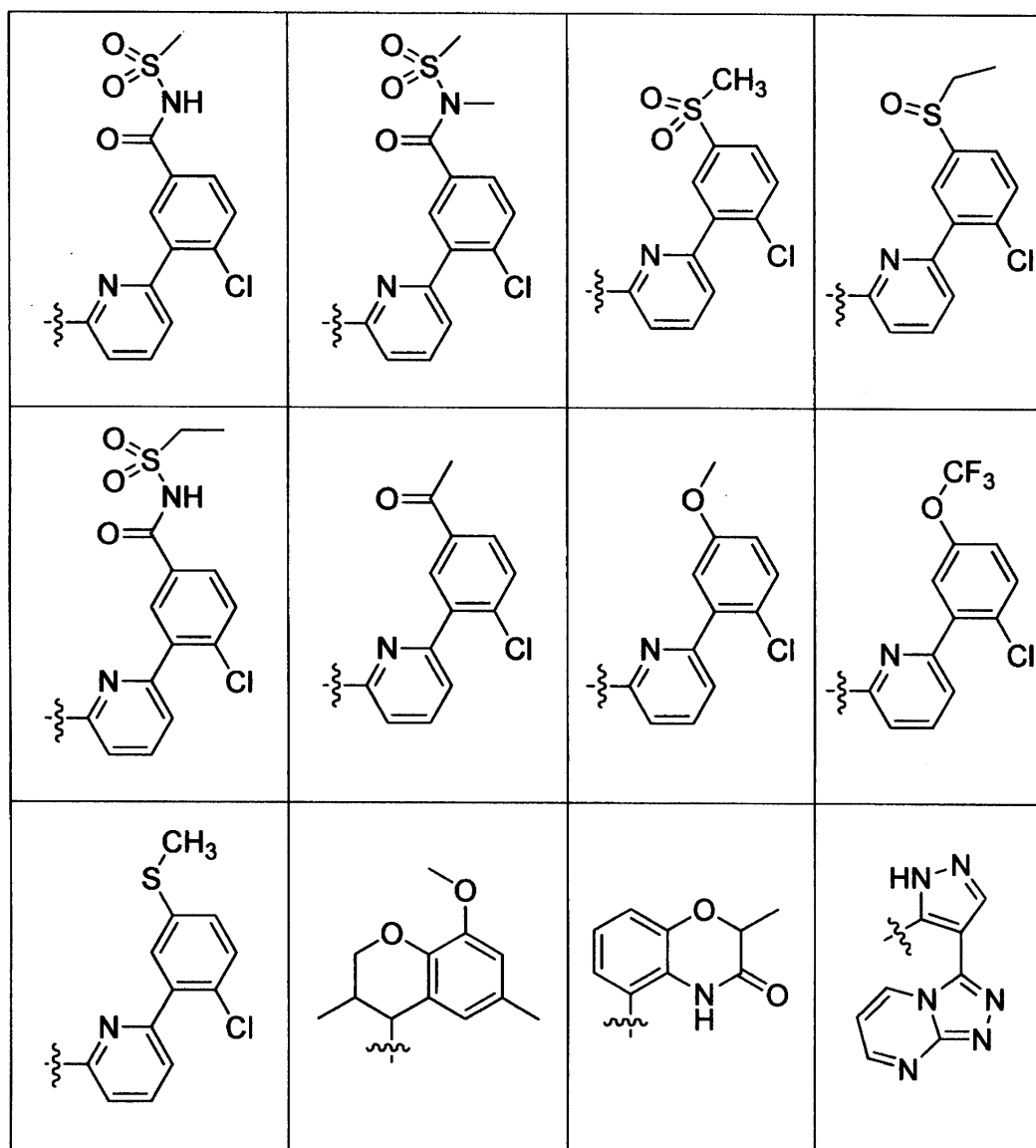
30



10

20

30



から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

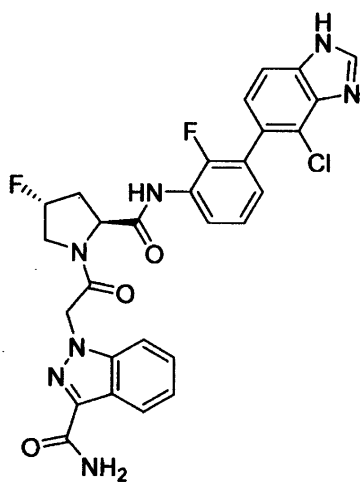
【請求項 8】

R^{1 2} 及び R^{1 3} が両方水素である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物 又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

前記化合物が

【化 5】

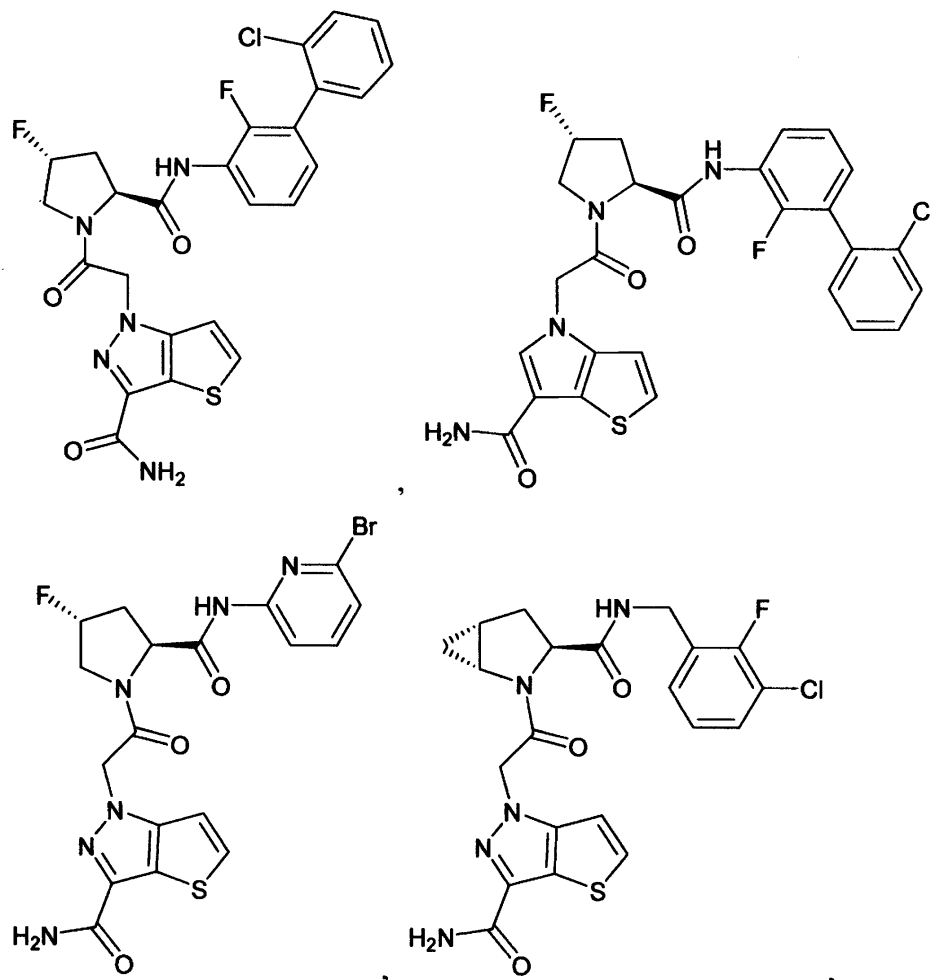


である、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

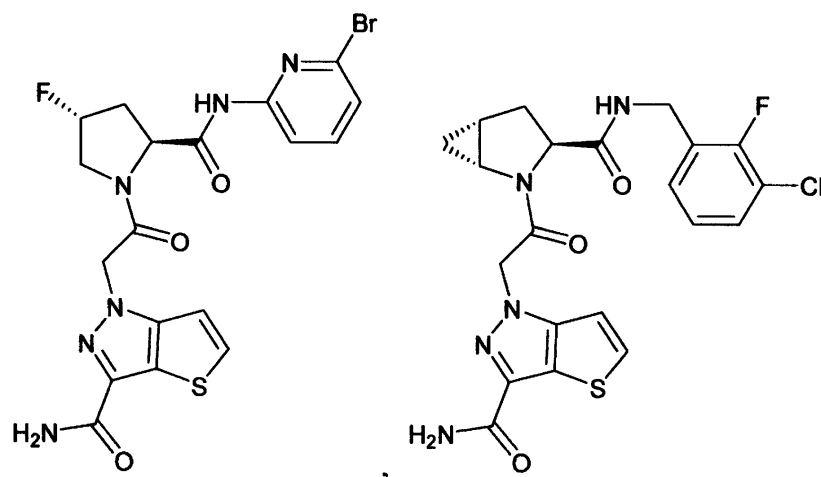
【請求項 10】

前記化合物が

【化 6】

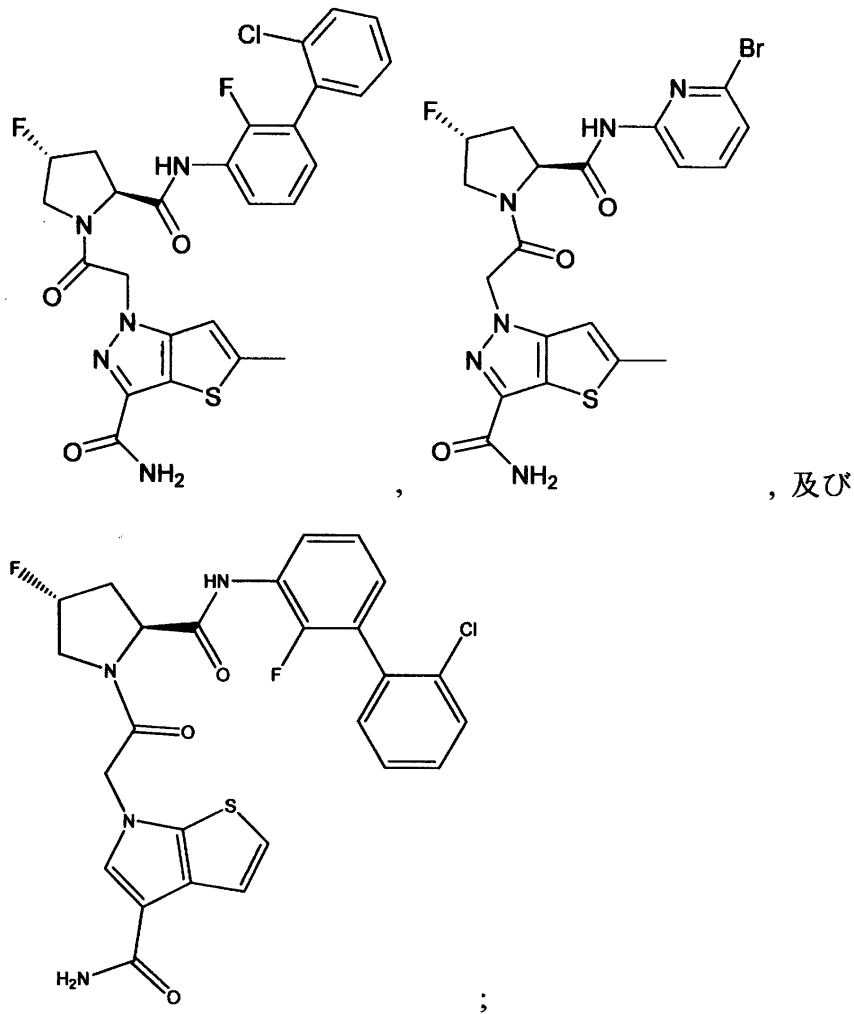


10



20

30



10

20

から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 1】

有効量の請求項 1 ～ 1 0 のいずれか一項から選択される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物。

30

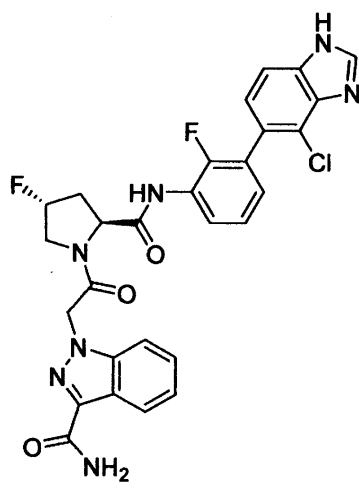
【請求項 1 2】

薬学的に許容可能な担体を更に含む、請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記化合物が

【化 7】



40

である、請求項 1 1 又は 1 2 に記載の医薬組成物。

50

【請求項 14】

ヒト患者における補体D因子により媒介される障害の治療のための、請求項 11 又は 12 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記障害が発作性夜間血色素尿症（PNH）、多発性硬化症、関節炎、関節リウマチ、呼吸器疾患、又は心血管疾患である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記障害がC3系球体腎炎である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

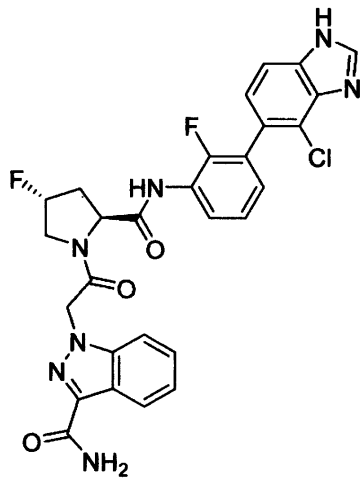
前記障害が非典型溶血性尿毒症症候群である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 18】

前記化合物が

【化 8】



20

である、請求項 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

前記障害が眼障害である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

前記障害が加齢黄斑変性（AMD）である、請求項 18 に記載の医薬組成物。

30

【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、2014年2月25日付けで出願された米国仮特許出願第61/944,189号、2014年7月10日付けで出願された米国仮特許出願第62/022,916号及び2014年9月5日付けで出願された米国仮特許出願第62/046,783号の利益を主張するものである。これらの各出願の全体が全ての目的で引用することにより本明細書の一部をなす。

40

【背景技術】

【0002】

補体系は宿主の生涯にわたって変化に適合しない自然免疫系の一部であるが、適応免疫系によって動員され、用いられる。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補助又は補足する。この高度な調節経路は病原生物に対する急速な反応を可能にする一方で、宿主細胞を破壊から保護する。30を超えるタンパク質及びタンパク質フラグメントが補体系を構成する。これらのタンパク質はオプソニン化（抗原の食作用の増強）、走化性（マクロファージ及び好中球の誘引）、細胞溶解（異物細胞の膜の破壊）及び凝集（病原体のクラスター化及び結合）を介して作用する。

【0003】

50

補体系は古典経路、副経路及びレクチン経路の3つの経路を有する。補体D因子は補体カスケードの副経路の活性化において初期の中心的役割を果たす。副補体経路の活性化はC3におけるチオエステル結合の自然加水分解によって開始され、C3 (H₂O) が生成し、これがB因子と会合してC3 (H₂O) B複合体を形成する。補体D因子はC3 (H₂O) B複合体におけるB因子を切断するように作用し、Ba及びBbを形成する。BbフラグメントはC3 (H₂O) と会合したままであり、副経路C3転換酵素C3 (H₂O) Bbを形成する。さらに、C3転換酵素のいずれかによって生成するC3bもB因子と会合してC3bBを形成し、これをD因子が切断して、後期副経路C3転換酵素C3bBbが生成する。この後者の副経路C3転換酵素の形態は、規定の補体経路の3つ全てにおける重要な下流の増幅をもたらし、最終的にC5a及びC5bへのC5の切断を含む補体カスケード経路における更なる因子の動員及び集合を引き起こし得る。C5bは、細胞を溶解させることによって病原性細胞を破壊し得る膜侵襲複合体へのC6、C7、C8及びC9因子の集合において作用する。

10

【0004】

補体の機能不全又は過剰活性化が幾つかの自己免疫疾患、炎症性疾患及び神経変性疾患、並びに虚血再灌流傷害及び癌に関連付けられている。例えば、補体カスケードの副経路の活性化は、どちらも強力なアナフィラトキシンであり、多数の炎症性障害にも関与するC3a及びC5aの生成に寄与する。したがって、副補体経路を含む補体経路の応答を低減することが望ましい場合もある。補体経路によって媒介される障害の幾つかの例としては、加齢黄斑変性(AMD)、発作性夜間血色素尿症(PNH)、多発性硬化症及び関節リウマチが挙げられる。

20

【0005】

加齢黄斑変性(AMD)は、先進工業国における失明の主要原因である。多数の遺伝子研究に基づく補体カスケードと黄斑変性との関連の証拠が存在する。補体H因子をコードする遺伝子に突然変異を有する個体は5倍増大した黄斑変性のリスクを有し、他の補体因子遺伝子に突然変異を有する個体も増大したAMDのリスクを有する。突然変異H因子を有する個体も炎症マーカーであるC反応性タンパク質のレベルが増大している。H因子が十分に機能することなく、補体カスケードの副経路が過度に活性化し、細胞損傷を引き起こす。このため、副経路の阻害が所望されている。

【0006】

30

発作性夜間血色素尿症(PNH)は、一部の表面タンパク質が欠損する造血幹細胞及び成熟子孫血液細胞の増加を特徴とする非悪性血液学的障害である。PNH赤血球はその表面補体活性化を変調することができず、PNHの典型的な特質である補体媒介血管内貧血(intravascular anemia)の慢性活性化を引き起こす。現在、唯一の製品である抗C5モノクローナル抗体エクリズマブが米国でPNHの治療に認可されている。しかしながら、エクリズマブで治療されている患者の多くが貧血のままであり、多くの患者が依然として輸血を必要とする。加えて、エクリズマブによる治療には生涯にわたる静脈注射が必要とされる。このため、新規の補体経路の阻害剤を開発するという要求は満たされていない。

【0007】

D因子は、その副補体経路における初期の重要な役割並びにその古典補体経路及びレクチン補体経路でのシグナル増幅における潜在的役割のために、補体カスケードの阻害又は調節の魅力的な標的である。D因子の阻害は経路を効果的に遮断し、膜侵襲複合体の形成を軽減する。

40

【0008】

D因子の阻害剤を開発する最初の試みがなされてはいるが、臨床試験中の小分子D因子阻害剤は現在存在しない。D因子阻害剤又はプロリル化合物の例は以下の開示に記載されている。

【0009】

Biocryst Pharmaceuticalsの「補体、凝固物及びカリクレイン経路に有用な化合物、並びにその調製方法(Compounds useful in the complement, coagulat and kallikrein pa

50

thways and method for their preparation)」と題する特許文献1は、D因子の強力な阻害剤である縮合二環式環化合物を記載している。D因子阻害剤BCX1470の開発は、化合物の特異性の欠如及び短い半減期のために中止されている。

【0010】

Novartisの「加齢黄斑変性の治療に有用なインドール化合物又はその類縁体 (Indole compounds or analogues thereof useful for the treatment of age-related macular degeneration)」と題する特許文献2は、幾つかのD因子阻害剤を記載している。

【0011】

Novartisの「補体経路モジュレーターとしてのピロリジン誘導体及びその使用 (Pyrrolidine derivatives and their use as complement pathway modulators)」と題する特許文献3及び「補体経路モジュレーター及びその使用 (Complement pathway modulators and uses thereof)」と題する特許文献4は、複素環式置換基を有する更なるD因子阻害剤を記載している。更なるD因子阻害剤は、Novartisの特許文献5、特許文献6、特許文献7、特許文献8、特許文献9、特許文献10及び特許文献11に記載されている。

【0012】

Bristol-Myers Squibbの「アンドロゲン受容体機能の開鎖プロリル尿素関連モジュレーター (Open chain prolyl urea-related modulators of androgen receptor function)」と題する特許文献12は加齢関連疾患、例えばサルコペニア等のアンドロゲン受容体関連病態の治療のための開鎖プロリル尿素及びチオ尿素関連化合物を記載している。

【0013】

日本たばこ産業株式会社の「アミド誘導体及びノシセプチンアンタゴニスト (Amide derivatives and nociceptin antagonists)」と題する特許文献13は、疼痛の治療に有用なプロリン様コアとアミド結合によってプロリンコアに接続した芳香族置換基とを有する化合物を記載している。

【0014】

Ferring B.V.及び山之内製薬株式会社の「CCK及び／又はガストリン受容体リガンド (CCK and/or gastrin receptor ligands)」と題する特許文献14は、例えば胃障害又は疼痛の治療のためのプロリン様コアとアミド結合によってプロリンコアに接続した複素環式置換基とを有する化合物を記載している。

【0015】

Alexion Pharmaceuticalsの「糸球体腎炎及び他の炎症性疾患の治療のための方法及び組成物 (Methods and compositions for the treatment of glomerulonephritis and other inflammatory diseases)」と題する特許文献15は、補体系の異常活性化を伴う糸球体腎炎及び炎症性病態の治療のための補体経路のC5に対する抗体を開示している。Alexion Pharmaceuticalsの抗C5抗体エクリズマブ (Soliris (商標)) は、現在市販されている唯一の補体特異的抗体であり、発作性夜間血色素尿症 (PNH) に対して初めて認可された唯一の治療である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0016】

【特許文献1】 米国特許第6653340号

【特許文献2】 国際公開第2012/093101号

【特許文献3】 国際公開第2014/002057号

【特許文献4】 国際公開第2014/009833号

【特許文献5】 国際公開第2014/002051号

【特許文献6】 国際公開第2014/002052号

【特許文献7】 国際公開第2014/002053号

【特許文献8】 国際公開第2014/002054号

【特許文献9】 国際公開第2014/002058号

【特許文献10】 国際公開第2014/002059号

【特許文献 1 1】国際公開第 2 0 1 4 / 0 0 5 1 5 0 号

【特許文献 1 2】国際公開第 2 0 0 4 / 0 4 5 5 1 8 号

【特許文献 1 3】国際公開第 1 9 9 9 / 0 4 8 4 9 2 号

【特許文献 1 4】国際公開第 1 9 9 3 / 0 2 0 0 9 9 号

【特許文献 1 5】国際公開第 1 9 9 5 / 0 2 9 6 9 7 号

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0 0 1 7】

補体経路を媒介し、例えば D 因子阻害剤として作用する化合物が、補体カスケードの誤調節と関連するヒトを含む宿主における障害の治療に必要とされている。

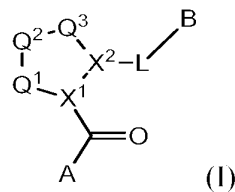
10

【課題を解決するための手段】

【0 0 1 8】

本発明によると、式 I :

【化 1】



20

の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び組成物が提供される。式 I は中心コア、L-B 置換基及び (C=O) A 置換基を有するとみなすことができる。式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩若しくは組成物が補体 D 因子の優れた阻害剤であり、したがって補体 D 因子の変調を必要とする宿主を治療するのに有効量として使用することができることが発見された。下記のように、本発明は X² が窒素であるか、又は下記で規定されるような (d)、(e)、(g)、(i)、(l)、(n)、(p)、(s)、(v)、(x) 及び (y) の少なくとも 1 つが存在する式 I の化合物を提供する。薬学的に許容可能な担体とともに式 I の化合物又は塩を含む医薬組成物も開示される。

【発明の効果】

【0 0 1 9】

30

一実施の形態では、下記により詳細に記載されるような任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、補体経路の活性の増大を伴う機能不全と関連する障害を治療する方法が提供される。

【0 0 2 0】

一実施の形態では、障害は副補体カスケード経路と関連する。また別の実施の形態では、障害は古典補体経路と関連する。更なる実施の形態では、障害は補体レクチン経路と関連する。このため、本明細書で提供される D 因子阻害剤は、それを必要とする宿主に有効量を好適な方法で投与することによって宿主における有害な補体活性を減退又は阻害することができる。

【0 0 2 1】

40

本発明の具体的な実施の形態は幾つかの疾患の兆候を対象とする。一実施の形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、発作性夜間血色素尿症 (PNH) を治療する方法が提供される。別の実施の形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、加齢黄斑変性 (AMD) を治療する方法が提供される。別の実施の形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、関節リウマチを治療する方法が提供される。別の実施の形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、多発性硬化症を治療する方法が提供される。

【0 0 2 2】

50

本発明の他の実施の形態では、本明細書で提供される活性化合物は、補体D因子又は過剰若しくは有害な量の補体経路のC3増幅ループによって媒介される宿主における障害の治療又は予防に使用することができる。例として、本発明は抗体-抗原相互作用、免疫障害若しくは自己免疫障害の要素又は虚血傷害によって誘導される補体関連障害を治療又は予防する方法を含む。本発明は、D因子によって媒介又は影響される炎症又は自己免疫応答を含む免疫応答を低減する方法も提供する。

【0023】

式Iは以下の定義を有する可変部分、例えばA、B、L、 X^1 、 X^2 、 Q^1 、 Q^2 及び Q^3 を保有する。

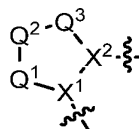
【0024】

Q^1 は $N(R^1)$ 又は $C(R^1R^{1'})$ であり、
 Q^2 は $C(R^2R^{2'})$ 、 $C(R^2R^{2'})-C(R^2R^{2'})$ 、S、O、 $N(R^2)$ 又は $C(R^2R^{2'})O$ であり、
 Q^3 は $N(R^3)$ 、S又は $C(R^3R^{3'})$ であり、
 (a) X^1 及び X^2 は独立してN、CH若しくはCZであるか、又は(b) X^1 及び X^2 はともに $C=C$ であり、
 Q^1 、 Q^2 、 Q^3 、 X^1 及び X^2 は安定した化合物が得られるように選択される。

【0025】

環

【化2】

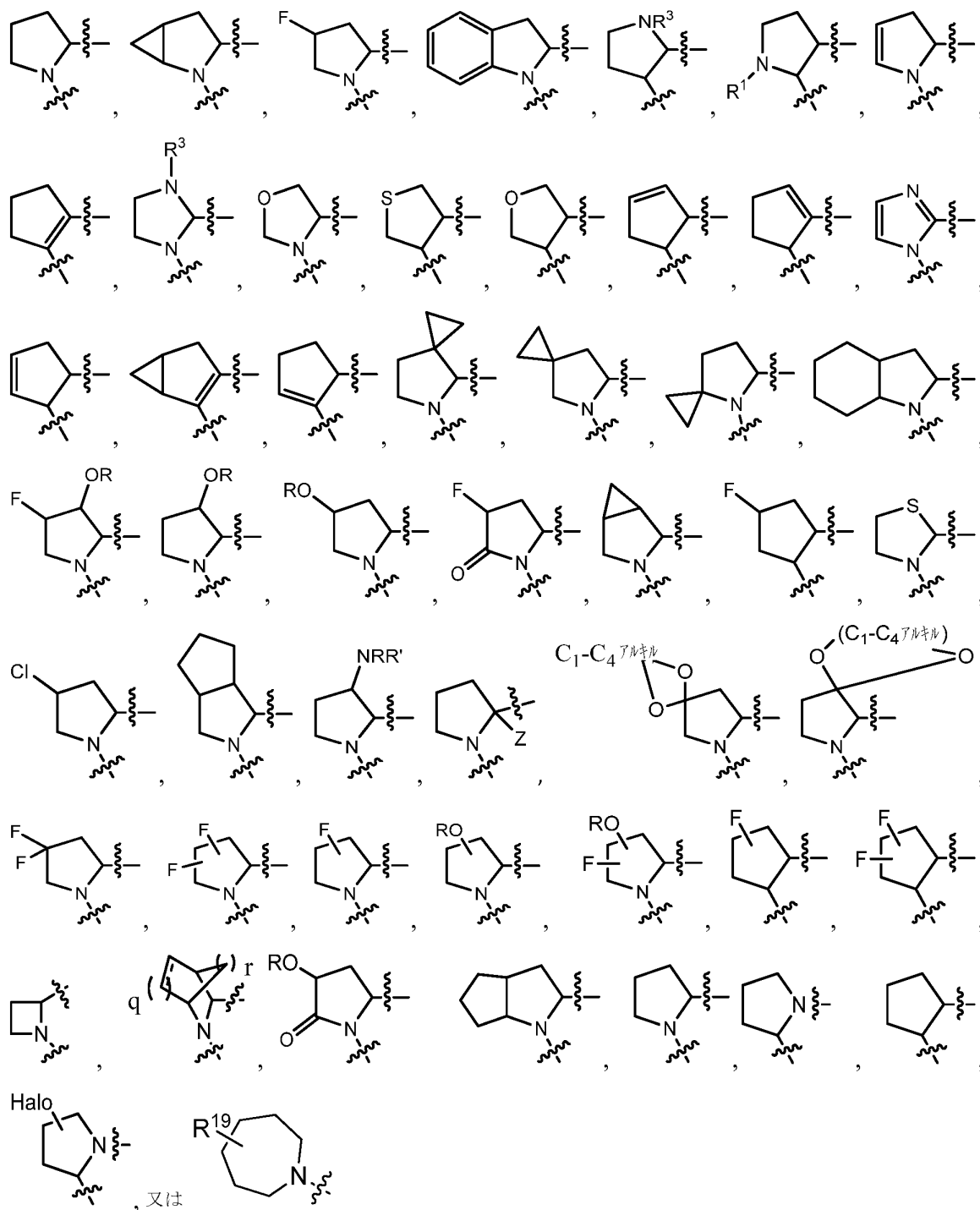


の非限定的な例を下記に例示する（いずれも下記により詳細に記載されるような R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 $R^{2'}$ 、 R^3 及び $R^{3'}$ により他の形で置換されていてもよい）。

10

20

【化 3】



(式中、q は 0、1、2 又は 3 であり、r は 1、2 又は 3 である)。

40

【0026】

R 及び R' は独立して H、アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルから選ばれ、ここで各々の基は任意に置換されていてもよく、又は所望の特性をもたらす本明細書の任意の他の置換基であってもよい。幾つかの実施の形態では、環は 1 つ又は複数のキラル炭素原子を含む。本発明は、キラル炭素を鏡像異性体又はラセミ混合物を含む鏡像異性体の混合物として与えることができる実施の形態を含む。環が 2 つ以上の立体中心を含む場合、全ての鏡像異性体及びジアステレオマーが個々の種として本発明に含まれる。

【0027】

50

ZはF、Cl、NH₂、CH₃、CH₂D、CHD₂又はCD₃である。

【0028】

R¹、R^{1'}、R²、R^{2'}、R³及びR^{3'}はいずれの場合にも独立して(c)及び(d)から選ばれる：

(c) 水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルキニル、C₂～C₆アルカノイル、C₁～C₆チオアルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、アミノC₁～C₆アルキル、-C₀～C₄アルキルNR⁹R¹⁰、-C(O)OR⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)NR⁹R¹⁰、-OC(O)NR⁹R¹⁰、-O(ヘテロアリール)、-NR⁹C(O)OR¹⁰、C₁～C₂ハロアルキル及びC₁～C₂ハロアルコキシ(ここでR⁹及びR¹⁰はいずれの場合にも独立して水素、C₁～C₆アルキル、及び(C₃～C₇シクロアルキル)C₀～C₄アルキルから選ばれる)、

(d) -C₀～C₄アルキル(C₃～C₇シクロアルキル)及び-O-C₀～C₄アルキル(C₃～C₇シクロアルキル)。

【0029】

代替的な実施の形態では、以下の環(e)、(f)、(g)、(h)、(i)又は(j)のいずれか1つが存在し得る：

(e) R¹及びR^{1'}又はR³及びR^{3'}はともに3員～6員の炭素環式スピロ環、又はN、O若しくはSから独立して選ばれる1個若しくは2個のヘテロ原子を含有する3員～6員の複素環式スピロ環を形成していてもよく、

(f) R²及びR^{2'}はともに3員～6員の炭素環式スピロ環を形成していてもよく、

(g) R²及びR^{2'}がともに3員～6員の複素環式スピロ環を形成していてもよく、いずれの場合もスピロ環(e)、(f)及び(g)は非置換であるか、又はハロゲン(特にF)、ヒドロキシル、シアノ、-COOH、C₁～C₄アルキル(特にメチルを含む)、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、C₁～C₄アルコキシ、C₂～C₄アルカノイル、ヒドロキシC₁～C₄アルキル、(モノー及びジ- C₁～C₄アルキルアミノ)C₀～C₄アルキル、-C₀～C₄アルキル(C₃～C₇シクロアルキル)、-O-C₀～C₄アルキル(C₃～C₇シクロアルキル)、C₁～C₂ハロアルキル及びC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換され、

(h) R¹及びR²はともに3員の炭素環を形成していてもよく、

(i) R¹及びR²はともに4員～6員の炭素環、又はN、O及びSから独立して選ばれる1個若しくは2個のヘテロ原子を含有する4員～6員の複素環を形成していてもよく、

(j) R²及びR³は隣接炭素原子に結合する場合に、ともに3員～6員の炭素環又は3員～6員の複素環を形成していてもよく、いずれの場合も環(h)、(i)及び(j)は非置換であるか、又はハロゲン(特にF)、ヒドロキシル、シアノ、-COOH、C₁～C₄アルキル(特にメチルを含む)、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、C₁～C₄アルコキシ、C₂～C₄アルカノイル、ヒドロキシC₁～C₄アルキル、(モノー及びジ- C₁～C₄アルキルアミノ)C₀～C₄アルキル、-C₀～C₄アルキル(C₃～C₇シクロアルキル)、-O-C₀～C₄アルキル(C₃～C₇シクロアルキル)、C₁～C₂ハロアルキル及びC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよい。

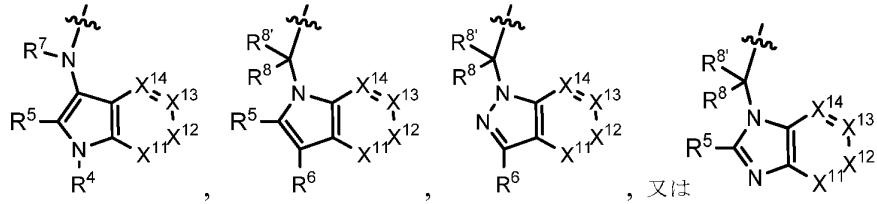
【0030】

代替的な実施の形態では、R¹及びR^{1'}、R²及びR^{2'}又はR³及びR^{3'}はともにカルボニル基を形成していてもよい。代替的な実施の形態では、R¹及びR²又はR²及びR³はともに炭素間二重結合を形成していてもよい。

【0031】

Aは(k)及び(l)から選ばれる基であり、ここで(k)は、

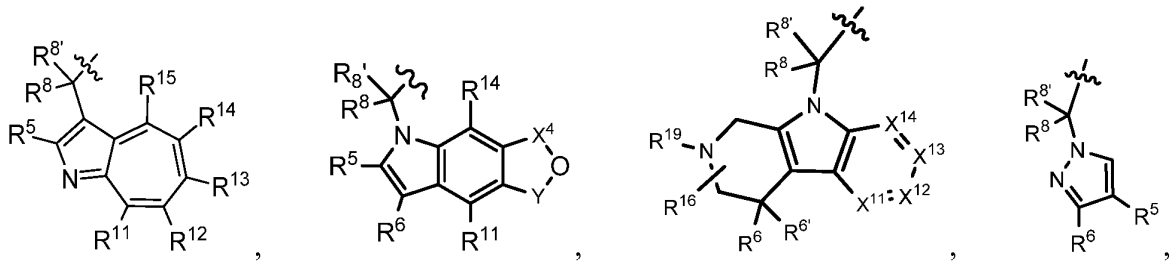
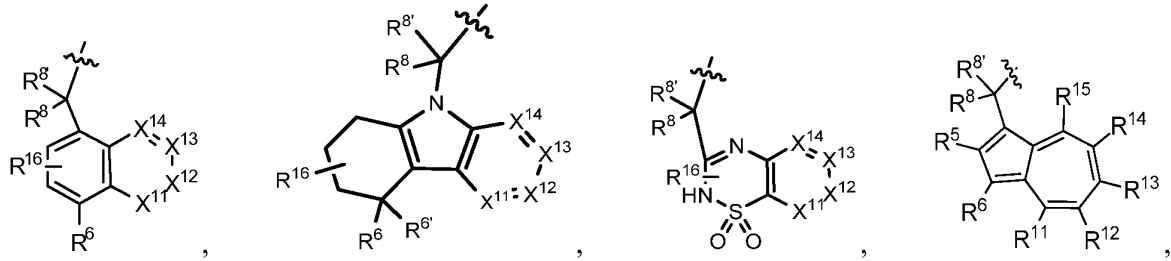
【化 4】



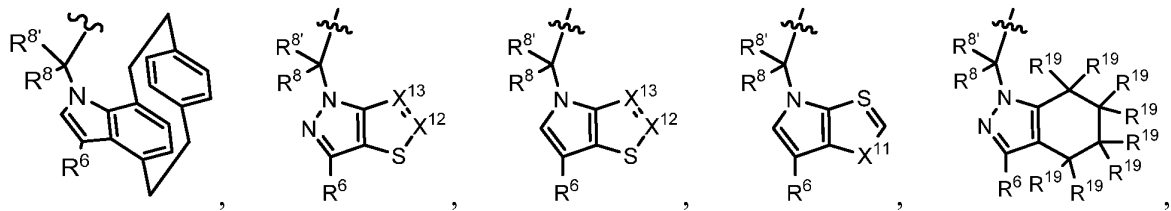
であり、(1)は、

【化 5】

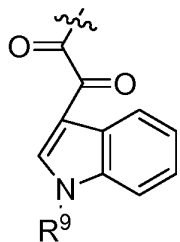
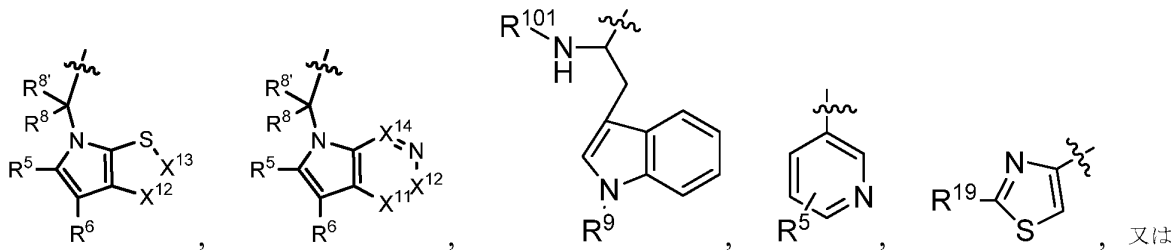
10



20



30



40

である。

【0032】

X⁴がB(OH)であり、YがCHR⁹であるか、又はX⁴がCHR⁹であり、YがB(OH)である。

【0033】

50

R^{101} は水素、アルキル、カルボキシである。

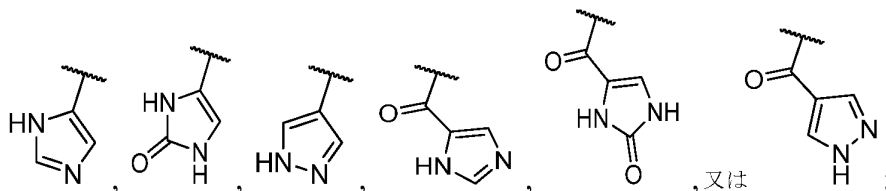
【0034】

R^4 は (m) 又は (n) であり：

(m) $-\text{CHO}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、又は $\text{C}(\text{O})\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキルを含む $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルカノイル、

(n) 水素、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_0\sim\text{C}_4$ アルキル ($\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_0\sim\text{C}_2$ アルキル ($\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル)、

【化6】



いずれの場合も水素、 $-\text{CHO}$ 及び $-\text{CONH}_2$ 以外の R^4 は非置換であるか、又はアミノ、イミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、シアノイミノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルコキシ、 $-\text{C}_0\sim\text{C}_2$ アルキル (モノー及びジ- $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルアミノ)、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルキル及び $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルコキシの1つ若しくは複数で置換される。

【0035】

R^5 及び R^6 は独立して (o) 及び (p) から選ばれる：

(o) $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 又は $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルカノイル、

(p) 水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル、 $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{C}_1\sim\text{C}_3$ ハロアルキル、 $-\text{CF}(\text{C}=\text{CH}_2)$ 、 $-\text{C}(=\text{NCN})\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{C}_0\sim\text{C}_4$ アルキル ($\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_0\sim\text{C}_4$ アルキル ($\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル)、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)(\text{R}^{10})$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、フェニル、又は5員若しくは6員のヘテロアリアル。

【0036】

水素、ヒドロキシル、シアノ及び $-\text{COOH}$ 以外の R^5 及び R^6 は各々非置換であるか、又は任意に置換される。例えば水素、ヒドロキシル、シアノ及び $-\text{COOH}$ 以外の R^5 及び R^6 はハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、イミノ、シアノ、シアノイミノ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシ、 $-\text{C}_0\sim\text{C}_2$ アルキル (モノー及びジ- $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルアミノ)、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ ハロアルコキシ、 $\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})$ シクロアルキル、 $\text{C}(\text{O})$ アリアル、 $\text{C}(\text{O})$ 複素環及び $\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリアルから独立して選ばれる1つ又は複数の置換基で置換されていてもよい。

【0037】

$R^{6'}$ は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、若しくは $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルコキシであるか、又は R^6 及び $R^{6'}$ はともにオキソ基、ビニル基又はイミノ基を形成していてもよい。

【0038】

R^7 は水素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $-\text{C}_0\sim\text{C}_4$ アルキル ($\text{C}_3\sim\text{C}_7$ シクロアルキル) である。

【0039】

代替的な実施の形態では、2つのA基が所望の目的を達成する好適な連結基を介して結合し、二量体を形成してもよい。連結基の例としては、尿素、アミド、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$ 、カルバメート及びケトンが挙げられるが、これらに限定されない。一実施の形態

では、2つのヘテロアリール環、例えば2つのインドール環が尿素を介して連結し、二量体を形成する。

【0040】

R^8 及び $R^{8'}$ は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び ($C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ) $C_0 \sim C_2$ アルキルから選ばれるか、又は R^8 及び $R^{8'}$ はともにオキシ基を形成するか、若しくは結合する炭素とともに3員の炭素環を形成していてもよい。

【0041】

R^{16} はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル (モノー及びジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ)、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる0又は1つ又は複数の置換基である。

10

【0042】

R^{19} は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $-SO_2 C_1 \sim C_6$ アルキル、(モノー及びジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ) $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル (アリール)、 $C_0 \sim C_4$ アルキル (ヘテロアリール)、及び $-C(O)(CH_2)_{1 \sim 2} C(O)OR^9$ であり、ここでいずれの場合も水素以外の R^{19} はハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $-COOH$ 及び $-C(O)OC_1 \sim C_4$ アルキルから独立して選ばれる0又は1つ又は複数の置換基である。

20

【0043】

X^{11} はN又は CR^{11} である。

【0044】

X^{12} はN又は CR^{12} である。

【0045】

X^{13} はN又は CR^{13} である。

【0046】

X^{14} はN又は CR^{14} である。

30

【0047】

X^{11} 、 X^{12} 、 X^{13} 及び X^{14} のうち2つ以下がNである。

【0048】

R^{11} 、 R^{14} 及び R^{15} はいずれの場合にも独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-O(PO)(OR^9)_2$ 、 $-(PO)(OR^9)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル (アリール)、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル (シクロアルキル)、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル (複素環)、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル (ヘテロアリール)、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル (アリール)、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル (シクロアルキル)、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル (複素環)、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル (ヘテロアリール)、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル (モノー及びジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ)、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、(フェニル) $C_0 \sim C_4$ アルキル、N、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する (4員～7員のヘテロシクロアルキル) $C_0 \sim C_4$ アルキル、並びにN、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する (5員又は6員の不飽和の複素環又はヘテロアリール) $C_0 \sim C_4$ アルキル)、 $-C_0 \sim C_4$ アルコキシ ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル並びに $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選ばれる。

40

【0049】

代替的には、 R^{13} 及び R^{14} はともに任意に置換されたシクロアルキル、複素環又は

50

ヘテロアリール環であり得る架橋を形成してもよい。

【0050】

R^{12} 及び R^{13} はいずれの場合にも独立して (q)、(r) 及び (s) から選ばれる：

(q) 水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、 $-COOH$ 、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ、

(r) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルオキシ、 $-C(O)OR^9$ 、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル NR^9R^{10} 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$ 及び $-C(NR^9)NR^9R^{10}$ (いずれの場合も (r) は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選択される1つ若しくは複数の置換基で置換され、いずれの場合も (r) はフェニル、並びに N、O 及び S から独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する4員～7員の複素環から選ばれる1つの置換基でも任意に置換され、そのフェニル又は4員～7員の複素環は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、(モノー及びジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ) $C_0 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルエステル、 $-(C_0 \sim C_4$ アルキル) ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換される)、

(s) $-C(CH_2)_2R^{30}$ 。

【0051】

R^{30} は $-NR^9C(O)R^{31}$ 又は R^{32} である。

【0052】

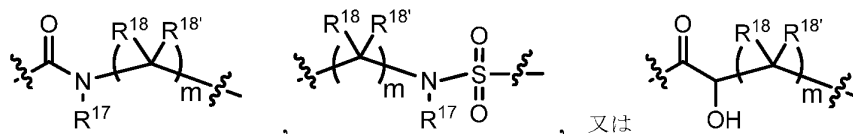
R^{31} 及び R^{32} は各々独立して $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_4$ アルキル、(アリール) $C_0 \sim C_4$ アルキル、(複素環) $C_0 \sim C_4$ アルキル及び(ヘテロアリール) $C_0 \sim C_4$ アルキルから選択され、各々の基は任意に置換されていてもよく、又はいずれの場合も (s) は非置換であるか、若しくは限定されるものではないが、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、 $-B(OH)_2$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C_0 \sim C_2$ アルキル (モノー及びジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ)、 $C_1 \sim C_6$ アルキルエステル、 $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ ヒドロキシルアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0053】

L は (t)、(u) 又は (v) のいずれかである：

(t) は式：

【化7】



(式中、 R^{17} は水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{18} 及び $R^{18'}$ は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシメチル及びメチルから選ばれ、m は 0、1、2 又は 3 である) の基であり、

(u) は結合であり、

(v) は限定されるものではないが、

10

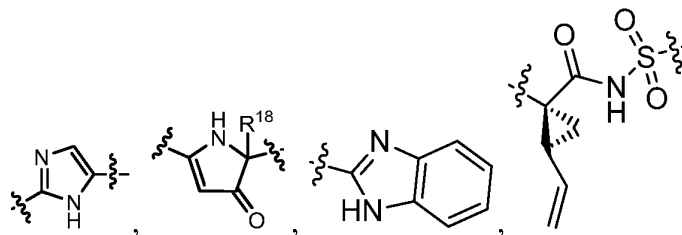
20

30

40

50

【化 8】



を含む、直接連結した任意に置換されたアルキル、アルキル（ヘテロアリール）、複素環式アリール、ヘテロアリール部分である。

10

【0054】

Bは単環式若しくは二環式の炭素環式基若しくは炭素環式オキシ基、若しくはN、O及びSから独立して選択される1個、2個、3個若しくは4個のヘテロ原子及び1つの環当たり4個～7個の環原子を有する単環式、二環式若しくは三環式の複素環基であるか、又はBはC₂～C₆アルケニル若しくはC₂～C₆アルキニル基であるか、又はBは—(C₀～C₄アルキル)（アリール）、—(C₀～C₄アルキル)（ヘテロアリール）若しくは—(C₀～C₄アルキル)（ビフェニル）である。

【0055】

いずれの場合もBは非置換であるか、又は(w)及び(x)から独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基、並びに(y)及び(z)から選ばれる0若しくは1つの置換基で置換される：

20

(w) ハロゲン、ヒドロキシル、—COOH、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルカノイル、C₁～C₆アルコキシ、—C₀～C₄アルキルNR⁹R¹⁰、—SO₂R⁹、C₁～C₂ハロアルキル及びC₁～C₂ハロアルコキシ、

(x) ニトロ、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆チオアルキル、—JC₃～C₇シクロアルキル、—B(OH)₂、—JC(O)NR⁹R²³、—JOSO₂OR²¹、—C(O)(CH₂)_{1~4}S(O)R²¹、SR⁹、—O(CH₂)_{1~4}S(O)NR²¹R²²、—JOP(O)(OR²¹)(OR²²)、—JP(O)(OR²¹)(OR²²)、—JOP(O)(OR²¹)R²²、—JP(O)(OR²¹)R²²、—JOP(O)R²¹R²²、—JSP(O)(OR²¹)(OR²²)、—JSP(O)(OR²¹)(R²²)、—JSP(O)(R²¹)(R²²)、—JNR⁹P(O)(NHR²¹)(NHR²²)、—JNR⁹P(O)(OR²¹)(NHR²²)、—JNR⁹P(O)(OR²¹)(OR²²)、—JC(S)R²¹、—JNR²¹SO₂R²²、—JNR⁹S(O)NR¹⁰R²²、—JNR⁹SO₂NR¹⁰R²²、—JSO₂NR⁹COR²²、—JSO₂NR⁹CONR²¹R²²、—JNR²¹SO₂R²²、—JC(O)NR²¹SO₂R²²、—JC(NH₂)NR²²、—JC(NH₂)NR⁹S(O)₂R²²、—JOC(O)NR²¹R²²、—JNR²¹C(O)OR²²、—JNR²¹OC(O)R²²、—(CH₂)_{1~4}C(O)NR²¹R²²、—JC(O)R²⁴R²⁵、—JNR⁹C(O)R²¹、—JC(O)R²¹、—JNR⁹C(O)NR¹⁰R²²、—CCR²¹、—(CH₂)_{1~4}OC(O)R²¹及び—JC(O)OR²³（いずれの場合も(x)は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、—B(OH)₂、—Si(CH₃)₃、—COOH、—CONH₂、—P(O)(OH)₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、—C₀～C₂アルキル（モノー及びジ—C₁～C₄アルキルアミノ）、C₁～C₆アルキルエステル、C₁～C₄アルキルアミノ、C₁～C₄ヒドロキシルアルキル、C₁～C₂ハロアルキル及びC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよい）、

30

40

(y) ナフチル、ナフチルオキシ、インダニル、N、O及びSから選ばれる1個又は2個のヘテロ原子を含有する（4員～7員のヘテロシクロアルキル）C₀～C₄アルキル、並

50

びにN、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有し、各環中に4個～7個の環原子を含有する二環式複素環（いずれの場合も（y）は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、（モノー及びジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ） $C_0 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルエステル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル（ $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル）、 $-SO_2R^9$ 、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換される）、並びに、

（z）テトラゾリル、（フェニル） $C_0 \sim C_2$ アルキル、（フェニル） $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、フェノキシ、並びにN、O、B及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員のヘテロアリール（いずれの場合も（z）は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、（モノー及びジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ） $C_0 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルエステル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル（ $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル）、 $-SO_2R^9$ 、 $-OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換される）。

【0056】

Jはいずれの場合にも独立して共有結合、 $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $-OC_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン及び $C_2 \sim C_4$ アルキニレンから選ばれる。

【0057】

R^{21} 及び R^{22} はいずれの場合にも独立して水素、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、（ $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル） $C_0 \sim C_4$ アルキル、（フェニル） $C_0 \sim C_4$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル $OC(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル $OC(O)C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_4$ アルキル $C(O)OC_1 \sim C_6$ アルキル、N、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する（4員～7員のヘテロシクロアルキル） $C_0 \sim C_4$ アルキル、並びにN、O及びSから独立して選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する（5員又は6員の不飽和又は芳香族の複素環） $C_0 \sim C_4$ アルキルから選ばれる。

【0058】

R^{23} はいずれの場合にも独立して（ $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル） $C_0 \sim C_4$ アルキル、（フェニル） $C_0 \sim C_4$ アルキル、N、O、及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する（4員～7員のヘテロシクロアルキル） $C_0 \sim C_4$ アルキル、並びにN、O、及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する（5員又は6員の不飽和又は芳香族の複素環） $C_0 \sim C_4$ アルキルから選ばれる。

【0059】

R^{24} 及び R^{25} は、付着する窒素とともに4員～7員の単環式ヘテロシクロアルキル基、又は縮合環、スピロ環、若しくは架橋環を有する6員～10員の二環式複素環基を形成する。

【0060】

X^2 は窒素であるか、又は（d）、（e）、（g）、（i）、（l）、（n）、（p）、（s）、（v）、（x）及び（y）の少なくとも1つが存在する。薬学的に許容可能な担体とともに式Iの化合物又は塩を含む医薬組成物も開示される。

【0061】

治療有効量の式Iの化合物又は塩を、かかる治療を必要とするヒトを含む宿主に投与することを含む、加齢黄斑変性（AMD）、網膜変性、他の眼疾患（例えば地図状萎縮）、発作性夜間血色素尿症（PNH）、多発性硬化症（MS）、関節リウマチ（RA）を含む関節炎、呼吸器疾患又は心血管疾患を含むが、これらに限定されない補体カスケード因子によって媒介される障害を治療又は予防する方法も開示される。

10

20

30

40

50

【0062】

別の実施の形態では、D因子によって媒介又は影響される炎症性障害又は自己免疫障害を含む免疫障害を治療するために有効量の活性D因子阻害化合物が与えられる。代替的な実施の形態では、補体経路によって媒介される障害を治療するために式Iの化合物を、D因子を介して作用するか否かに関わらず使用することができる。

【0063】

本発明は少なくとも以下の特徴を含む：

(a) 本明細書に記載の式Iの化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグ（その各々並びにその下位群（subgenuses）及び種の全てが個別に考慮され、具体的に記載される）、

10

(b) 加齢黄斑変性（AMD）、網膜変性、発作性夜間血色素尿症（PNH）、多発性硬化症（MS）及び関節リウマチ（RA）、並びに本明細書に更に記載される他の障害を含む補体経路、例えばカスケードD因子によって媒介される障害の治療又は予防に使用される本明細書に記載の式Iの化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグ、

(c) 加齢黄斑変性（AMD）、網膜変性、発作性夜間血色素尿症（PNH）、多発性硬化症（MS）及び関節リウマチ（RA）、並びに本明細書に更に記載される他の障害を含む補体カスケードD因子によって媒介される障害の治療又は予防に使用される薬剤の製造における式Iの化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及びプロドラッグの使用、

(d) 本明細書に記載の式Iの化合物を製造に使用することを特徴とする、加齢黄斑変性（AMD）、網膜変性、発作性夜間血色素尿症（PNH）、多発性硬化症（MS）及び関節リウマチ（RA）、並びに本明細書に更に記載される他の障害を含む補体カスケードD因子によって媒介される障害を治療又は予防する治療的使用を対象とする薬剤を製造するプロセス、

20

(e) 宿主の治療に効果的な量の式Iの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩若しくはプロドラッグを薬学的に許容可能な担体又は希釈剤とともに含む医薬配合物、

(f) 他の化学物質から実質的に単離されたものを含む実質的に純粋な形態の本明細書に記載の式Iの化合物（例えば、少なくとも90%又は95%）、

(g) 式Iの化合物及びその塩、組成物、投薬形態を製造するプロセス、並びに、

(h) 有効量の本明細書に記載の式Iの化合物を含有する治療用生成物を調製するプロセス。

30

【発明を実施するための形態】

【0064】

I. 専門用語

化合物は正式名称を用いて記載される。他に規定のない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。

【0065】

本明細書に記載の式のいずれの化合物も、各々が具体的に記載されているかのように鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマー、互変異性体、ラセミ体、及び回転異性体等の他の異性体を含む。この表現が使用される文脈により明らかに禁忌とされない場合に、「式I」は式IA及び式IB等の式Iの下位の群の全てを含み、式Iの化合物の薬学的に許容可能な塩も含む。この表現が使用される文脈により明らかに禁忌とされない場合に、「式I」は式IC及びID並びに式II～XXX等の式Iの下位の基の全ても含み、式IA～ID及び式II～XXX等の式Iの下位の群の全ての薬学的に許容可能な塩も含む。

40

【0066】

数量を特定しない用語（The terms "a" and "an"）は量の限定を表すのではなく、言及される項目の少なくとも1つの存在を表す。「又は」という用語は「及び／又は」を意味する。値の範囲の列挙は本明細書に他に指定されない限り、単にその範囲に含まれる各々

50

の別個の値に個別に言及する簡単な方法としての役割を果たすことを意図するものであり、各々の別個の値は、それらが本明細書に個別に列挙されたかのように引用することにより本明細書の一部をなす。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ることができる。本明細書に記載の全ての方法は、本明細書に他に指定されない又は文脈により明らかに否定されない限り、好適な順序で行うことができる。例又は例示的な言葉（例えば、「等（such as）」）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、他に主張のない限り本発明の範囲の限定を示すものではない。他に規定のない限り、本明細書で使用される技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。

【0067】

10

本発明は、同位体の天然存在度を超える量での少なくとも1つの所望の原子の同位体置換、すなわち濃縮を有する式 I の化合物及び化合物の使用を含む。同位体は同じ原子番号を有するが質量数が異なる、すなわち陽子数が同じであるが中性子数が異なる原子である。

【0068】

本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及び塩素の同位体、例えば ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{125}I のそれぞれが挙げられる。本発明は本明細書で規定される様々な同位体標識化合物、例えば ^3H 、 ^{13}C 及び ^{14}C 等の放射性同位体が存在するものを含む。このような同位体標識された化合物を代謝研究（ ^{14}C を用いる）、反応動態研究（例えば ^2H 又は ^3H を用いる）、薬物若しくは基質組織分布アッセイ又は患者の放射線治療を含む検出又は画像化技法、例えば陽電子断層撮影（PET）又は単一光子放射断層撮影（SPECT）に使用することができる。特に、 ^{18}F 標識化合物が PET 又は SPECT 研究に特に望ましい場合がある。同位体標識した本発明の化合物及びそのプロドラッグは概して、非同位体標識試薬を容易に利用可能な同位体標識試薬に置き換えることで、スキーム又は下記の実施例及び調製に開示される手順を行うことによって調製することができる。

20

【0069】

一般的な例として、限定されるものではないが、水素の同位体、例えば重水素（ ^2H ）及び三重水素（ ^3H ）を記載の構造のいずれの部位にも使用することができる。代替的又は付加的に、炭素の同位体、例えば ^{13}C 及び ^{14}C を使用することができる。典型的な同位体置換は薬物の効能、例えば薬力学、薬物動態、生体内分布、半減期、安定性、AUC、Tmax、Cmax 等を改善するための分子上の1つ又は複数の位置での水素の重水素への置換である。例えば、重水素は代謝中の結合切断位置の（ α -重水素動態同位体効果）又は結合切断部位の隣若しくは近くの（ β -重水素動態同位体効果）炭素に結合することができる。

30

【0070】

同位体置換、例えば重水素置換は部分的又は完全であり得る。部分的重水素置換は、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。幾つかの実施形態では、同位体は対象の任意の位置の同位体が90%、95%若しくは99%又はそれ以上濃縮される。一実施形態では重水素は所望の位置で90%、95%又は99%濃縮される。特に指定のない限り、任意の点での濃縮は天然存在度を超え、ヒトにおける検出可能な薬物の特性を変更するのに十分である。

40

【0071】

一実施形態では、重水素原子への水素原子の置換はL-B部分領域上のR基置換基において生じる。一実施形態では、重水素原子への水素原子の置換は R^{18} 、 $\text{R}^{18'}$ 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 及び／又は R^{36} のいずれかから選択されるR基において生じる。一実施形態では、重水素原子への水素原子の置換はA-カルボニル部分領域内のR基置換基において生じる。一実施形態では、重水素原子への水素原子の置換は R^4 、 R^5 、 R^6 、 $\text{R}^{6'}$ 、 R^7 、 R^8 、 $\text{R}^{8'}$ 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} 、 R^{67} 、 R^{68} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{72} 、 R^{73} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} 、 R^{77} 、 R^{78} 、 R^{79} 、 R^{80} 、 R^{81} 、 R^{82} 、 R^{83} 、 R^{84} 、 R^{85} 、 R^{86} 、 R^{87} 、 R^{88} 、 R^{89} 、 R^{90} 、 R^{91} 、 R^{92} 、 R^{93} 、 R^{94} 、 R^{95} 、 R^{96} 、 R^{97} 、 R^{98} 、 R^{99} 、 R^{100} 、 R^{101} 、 R^{102} 、 R^{103} 、 R^{104} 、 R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、 R^{108} 、 R^{109} 、 R^{110} 、 R^{111} 、 R^{112} 、 R^{113} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} 、 R^{117} 、 R^{118} 、 R^{119} 、 R^{120} 、 R^{121} 、 R^{122} 、 R^{123} 、 R^{124} 、 R^{125} 、 R^{126} 、 R^{127} 、 R^{128} 、 R^{129} 、 R^{130} 、 R^{131} 、 R^{132} 、 R^{133} 、 R^{134} 、 R^{135} 、 R^{136} 、 R^{137} 、 R^{138} 、 R^{139} 、 R^{140} 、 R^{141} 、 R^{142} 、 R^{143} 、 R^{144} 、 R^{145} 、 R^{146} 、 R^{147} 、 R^{148} 、 R^{149} 、 R^{150} 、 R^{151} 、 R^{152} 、 R^{153} 、 R^{154} 、 R^{155} 、 R^{156} 、 R^{157} 、 R^{158} 、 R^{159} 、 R^{160} 、 R^{161} 、 R^{162} 、 R^{163} 、 R^{164} 、 R^{165} 、 R^{166} 、 R^{167} 、 R^{168} 、 R^{169} 、 R^{170} 、 R^{171} 、 R^{172} 、 R^{173} 、 R^{174} 、 R^{175} 、 R^{176} 、 R^{177} 、 R^{178} 、 R^{179} 、 R^{180} 、 R^{181} 、 R^{182} 、 R^{183} 、 R^{184} 、 R^{185} 、 R^{186} 、 R^{187} 、 R^{188} 、 R^{189} 、 R^{190} 、 R^{191} 、 R^{192} 、 R^{193} 、 R^{194} 、 R^{195} 、 R^{196} 、 R^{197} 、 R^{198} 、 R^{199} 、 R^{200} 、 R^{201} 、 R^{202} 、 R^{203} 、 R^{204} 、 R^{205} 、 R^{206} 、 R^{207} 、 R^{208} 、 R^{209} 、 R^{210} 、 R^{211} 、 R^{212} 、 R^{213} 、 R^{214} 、 R^{215} 、 R^{216} 、 R^{217} 、 R^{218} 、 R^{219} 、 R^{220} 、 R^{221} 、 R^{222} 、 R^{223} 、 R^{224} 、 R^{225} 、 R^{226} 、 R^{227} 、 R^{228} 、 R^{229} 、 R^{230} 、 R^{231} 、 R^{232} 、 R^{233} 、 R^{234} 、 R^{235} 、 R^{236} 、 R^{237} 、 R^{238} 、 R^{239} 、 R^{240} 、 R^{241} 、 R^{242} 、 R^{243} 、 R^{244} 、 R^{245} 、 R^{246} 、 R^{247} 、 R^{248} 、 R^{249} 、 R^{250} 、 R^{251} 、 R^{252} 、 R^{253} 、 R^{254} 、 R^{255} 、 R^{256} 、 R^{257} 、 R^{258} 、 R^{259} 、 R^{260} 、 R^{261} 、 R^{262} 、 R^{263} 、 R^{264} 、 R^{265} 、 R^{266} 、 R^{267} 、 R^{268} 、 R^{269} 、 R^{270} 、 R^{271} 、 R^{272} 、 R^{273} 、 R^{274} 、 R^{275} 、 R^{276} 、 R^{277} 、 R^{278} 、 R^{279} 、 R^{280} 、 R^{281} 、 R^{282} 、 R^{283} 、 R^{284} 、 R^{285} 、 R^{286} 、 R^{287} 、 R^{288} 、 R^{289} 、 R^{290} 、 R^{291} 、 R^{292} 、 R^{293} 、 R^{294} 、 R^{295} 、 R^{296} 、 R^{297} 、 R^{298} 、 R^{299} 、 R^{300} 、 R^{301} 、 R^{302} 、 R^{303} 、 R^{304} 、 R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、 R^{308} 、 R^{309} 、 R^{310} 、 R^{311} 、 R^{312} 、 R^{313} 、 R^{314} 、 R^{315} 、 R^{316} 、 R^{317} 、 R^{318} 、 R^{319} 、 R^{320} 、 R^{321} 、 R^{322} 、 R^{323} 、 R^{324} 、 R^{325} 、 R^{326} 、 R^{327} 、 R^{328} 、 R^{329} 、 R^{330} 、 R^{331} 、 R^{332} 、 R^{333} 、 R^{334} 、 R^{335} 、 R^{336} 、 R^{337} 、 R^{338} 、 R^{339} 、 R^{340} 、 R^{341} 、 R^{342} 、 R^{343} 、 R^{344} 、 R^{345} 、 R^{346} 、 R^{347} 、 R^{348} 、 R^{349} 、 R^{350} 、 R^{351} 、 R^{352} 、 R^{353} 、 R^{354} 、 R^{355} 、 R^{356} 、 R^{357} 、 R^{358} 、 R^{359} 、 R^{360} 、 R^{361} 、 R^{362} 、 R^{363} 、 R^{364} 、 R^{365} 、 R^{366} 、 R^{367} 、 R^{368} 、 R^{369} 、 R^{370} 、 R^{371} 、 R^{372} 、 R^{373} 、 R^{374} 、 R^{375} 、 R^{376} 、 R^{377} 、 R^{378} 、 R^{379} 、 R^{380} 、 R^{381} 、 R^{382} 、 R^{383} 、 R^{384} 、 R^{385} 、 R^{386} 、 R^{387} 、 R^{388} 、 R^{389} 、 R^{390} 、 R^{391} 、 R^{392} 、 R^{393} 、 R^{394} 、 R^{395} 、 R^{396} 、 R^{397} 、 R^{398} 、 R^{399} 、 R^{400} 、 R^{401} 、 R^{402} 、 R^{403} 、 R^{404} 、 R^{405} 、 R^{406} 、 R^{407} 、 R^{408} 、 R^{409} 、 R^{410} 、 R^{411} 、 R^{412} 、 R^{413} 、 R^{414} 、 R^{415} 、 R^{416} 、 R^{417} 、 R^{418} 、 R^{419} 、 R^{420} 、 R^{421} 、 R^{422} 、 R^{423} 、 R^{424} 、 R^{425} 、 R^{426} 、 R^{427} 、 R^{428} 、 R^{429} 、 R^{430} 、 R^{431} 、 R^{432} 、 R^{433} 、 R^{434} 、 R^{435} 、 R^{436} 、 R^{437} 、 R^{438} 、 R^{439} 、 R^{440} 、 R^{441} 、 R^{442} 、 R^{443} 、 R^{444} 、 R^{445} 、 R^{446} 、 R^{447} 、 R^{448} 、 R^{449} 、 R^{450} 、 R^{451} 、 R^{452} 、 R^{453} 、 R^{454} 、 R^{455} 、 R^{456} 、 R^{457} 、 R^{458} 、 R^{459} 、 R^{460} 、 R^{461} 、 R^{462} 、 R^{463} 、 R^{464} 、 R^{465} 、 R^{466} 、 R^{467} 、 R^{468} 、 R^{469} 、 R^{470} 、 R^{471} 、 R^{472} 、 R^{473} 、 R^{474} 、 R^{475} 、 R^{476} 、 R^{477} 、 R^{478} 、 R^{479} 、 R^{480} 、 R^{481} 、 R^{482} 、 R^{483} 、 R^{484} 、 R^{485} 、 R^{486} 、 R^{487} 、 R^{488} 、 R^{489} 、 R^{490} 、 R^{491} 、 R^{492} 、 R^{493} 、 R^{494} 、 R^{495} 、 R^{496} 、 R^{497} 、 R^{498} 、 R^{499} 、 R^{500} 、 R^{501} 、 R^{502} 、 R^{503} 、 R^{504} 、 R^{505} 、 R^{506} 、 R^{507} 、 R^{508} 、 R^{509} 、 R^{510} 、 R^{511} 、 R^{512} 、 R^{513} 、 R^{514} 、 R^{515} 、 R^{516} 、 R^{517} 、 R^{518} 、 R^{519} 、 R^{520} 、 R^{521} 、 R^{522} 、 R^{523} 、 R^{524} 、 R^{525} 、 R^{526} 、 R^{527} 、 R^{528} 、 R^{529} 、 R^{530} 、 R^{531} 、 R^{532} 、 R^{533} 、 R^{534} 、 R^{535} 、 R^{536} 、 R^{537} 、 R^{538} 、 R^{539} 、 R^{540} 、 R^{541} 、 R^{542} 、 R^{543} 、 R^{544} 、 R^{545} 、 R^{546} 、 R^{547} 、 R^{548} 、 R^{549} 、 R^{550} 、 R^{551} 、 R^{552} 、 R^{553} 、 R^{554} 、 R^{555} 、 R^{556} 、 R^{557} 、 R^{558} 、 R^{559} 、 R^{560} 、 R^{561} 、 R^{562} 、 R^{563} 、 R^{564} 、 R^{565} 、 R^{566} 、 R^{567} 、 R^{568} 、 R^{569} 、 R^{570} 、 R^{571} 、 R^{572} 、 R^{573} 、 R^{574} 、 R^{575} 、 R^{576} 、 R^{577} 、 R^{578} 、 R^{579} 、 R^{580} 、 R^{581} 、 R^{582} 、 R^{583} 、 R^{584} 、 R^{585} 、 R^{586} 、 R^{587} 、 R^{588} 、 R^{589} 、 R^{590} 、 R^{591} 、 R^{592} 、 R^{593} 、 R^{594} 、 R^{595} 、 R^{596} 、 R^{597} 、 R^{598} 、 R^{599} 、 R^{600} 、 R^{601} 、 R^{602} 、 R^{603} 、 R^{604} 、 R^{605} 、 R^{606} 、 R^{607} 、 R^{608} 、 R^{609} 、 R^{610} 、 R^{611} 、 R^{612} 、 R^{613} 、 R^{614} 、 R^{615} 、 R^{616} 、 R^{617} 、 R^{618} 、 R^{619} 、 R^{620} 、 R^{621} 、 R^{622} 、 R^{623} 、 R^{624} 、 R^{625} 、 R^{626} 、 R^{627} 、 R^{628} 、 R^{629} 、 R^{630} 、 R^{631} 、 R^{632} 、 R^{633} 、 R^{634} 、 R^{635} 、 R^{636} 、 R^{637} 、 R^{638} 、 R^{639} 、 R^{640} 、 R^{641} 、 R^{642} 、 R^{643} 、 R^{644} 、 R^{645} 、 R^{646} 、 R^{647} 、 R^{648} 、 R^{649} 、 R^{650} 、 R^{651} 、 R^{652} 、 R^{653} 、 R^{654} 、 R^{655} 、 R^{656} 、 R^{657} 、 R^{658} 、 R^{659} 、 R^{660} 、 R^{661} 、 R^{662} 、 R^{663} 、 R^{664} 、 R^{665} 、 R^{666} 、 R^{667} 、 R^{668} 、 R^{669} 、 R^{670} 、 R^{671} 、 R^{672} 、 R^{673} 、 R^{674} 、 R^{675} 、 R^{676} 、 R^{677} 、 R^{678} 、 R^{679} 、 R^{680} 、 R^{681} 、 R^{682} 、 R^{683} 、 R^{684} 、 R^{685} 、 R^{686} 、 R^{687} 、 R^{688} 、 R^{689} 、 R^{690} 、 R^{691} 、 R^{692} 、 R^{693} 、 R^{694} 、 R^{695} 、 R^{696} 、 R^{697} 、 R^{698} 、 R^{699} 、 R^{700} 、 R^{701} 、 R^{702} 、 R^{703} 、 R^{704} 、 R^{705} 、 R^{706} 、 R^{707} 、 R^{708} 、 R^{709} 、 R^{710} 、

⁹、R^{2 1}、R^{2 2}、R^{2 3}及びR^{3 0}で生じる。他の実施形態では、プロリン環上の幾つかの置換基が選択的に重水素化する。例えば一実施形態では、重水素原子への水素原子の置換はR、R'、R¹、R^{1'}、R²、R^{2'}、R³及び／又はR^{3'}で生じる。一実施形態では、例えばプロリン環のR置換基のいずれかがメチル又はメトキシであり、アルキル残基が任意に重水素化する（例えば、CD₃又はOCD₃）。幾つかの他の実施形態では、プロリン環の2つの置換基が合わせてシクロプロピル環を形成することで、非置換のメチレン炭素が重水素化する。

【0072】

一実施形態では、重水素原子への水素原子の置換は、R基における可変部分の少なくとも1つが水素（例えば²H又はD）又はアルキル（例えばCD₃）である場合にR基において生じる。例えば、R基のいずれかがメチル若しくはエチルであるか又は例えば置換を介してメチル若しくはエチルを含有する場合、アルキル残基が典型的には重水素化する（例えばCD₃、CH₂CD₃又はCD₂CD₃）。幾つかの他の実施形態では、上述のR基のいずれかが水素である場合、水素は重水素（すなわち²H）として同位体濃縮され得る。

10

【0073】

本発明の化合物は溶媒（水を含む）とともに溶媒和物を形成し得る。「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物（その塩を含む）と1つ又は複数の溶媒分子との分子複合体を指す。溶媒としては水、エタノール、ジメチルスルホキシド、アセトン及び他の通常の有機溶媒が挙げられる。「水和物」という用語は、本発明の化合物及び水を含む分子複合体を指す。本発明による薬学的に許容可能な溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体置換され得るもの、例えばD₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOが含まれる。溶媒和物は液体形態又は固体形態であり得る。

20

【0074】

2つの文字又は記号間がないダッシュ記号（「-」）は、置換基の付着点を示すために用いられる。例えば、-（C=O）NH₂はケト（C=O）基の炭素を介して付着する。

【0075】

「置換された」という用語は本明細書で使用される場合、指定の原子の正常原子価を超えない限りにおいて、指定の原子又は基上の任意の1つ又は複数の水素が指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、置換基がオキソ（すなわち=O）である場合、原子上の2つの水素が置き換えられる。オキソ基は芳香族部分中の2つの水素を置き換え、対応する部分的に不飽和の環が芳香環を置き換える。例えば、オキソによって置換されるピリジル基はピリドンである。置換基及び／又は可変部分の組合せは、かかる組合せが安定した化合物又は有用な合成中間体をもたらす場合にのみ許容される。

30

【0076】

安定した化合物又は安定した構造は、単離することができ、少なくとも1ヶ月の保存期間を有する投薬形態へと配合することができる化合物をもたらす化合物を指す。

【0077】

任意の好適な基は、安定した分子を形成し、本発明の所望の目的を進展させる「置換された」又は「任意に置換された」位置に存在することができ、例えばハロゲン（独立してF、Cl、Br又は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（C₂〜C₆アルカノイル基等）；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、アリーロキシ、例えばフェノキシ；1つ若しくは複数のチオエーテル結合を有するものを含むアルキルチオ；アルキルスルフィニル；1つ若しくは複数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；1つ若しくは複数のN原子を有する基を含むアミノアルキル基；アリール（例えばフェニル、ピフェニル、ナフチル等；各々の環は置換又は非置換の芳香族である）；例えば1つ〜3つの単独の若しくは縮合した環及び6個〜約14個若しくは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つ〜3つの単独の

40

50

若しくは縮合した環を有するアリアルアルコキシ（ベンジルオキシが例示的なアリアルアルコキシ基である）；又は1つ若しくは複数のN、O若しくはS原子を有する1つ～3つの単独の若しくは縮合した環を有する飽和、不飽和若しくは芳香族複素環基、例えばクマリニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、フラニル、ピロリル、チエニル、チアゾリル、トリアジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル及びピロリジニルを含むが、これらに限定されない。かかる複素環基は、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ていてもよい。幾つかの実施形態では、「任意に置換された」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、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルエステル、（モノー及びジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ） $C_0 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ 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（ヘテロアリアル）、 $-C_1 \sim C_6$ 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 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ又は複数の置換基を含む。

【0078】

「アルキル」は分岐又は直鎖状の飽和脂肪族炭化水素基である。一実施形態では、アルキルは1個～約12個の炭素原子、より一般には1個～約6個の炭素原子又は1個～約4個の炭素原子を含有する。一実施形態では、アルキルは1個～約8個の炭素原子を含有する。幾つかの実施形態では、アルキルは $C_1 \sim C_2$ 、 $C_1 \sim C_3$ 又は $C_1 \sim C_6$ である。本明細書で使用される指定の範囲は、独立した種として記載される範囲の各成員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個、2個、3個、4個、5個又は6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐アルキル基を示し、これらの各々が独立した種として記載されることを意図したものである。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個、2個、3個又は4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐アルキル基を示し、これらの各々が独立した種として記載されることを意図したものである。 $C_0 \sim C_n$ アルキルが本明細書で別の基、例えば（ $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル） $C_0 \sim C_4$ アルキル又は $-C_0 \sim C_4$ アルキル（ $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル）と併せて使用される場合に、指示される基、この場合シクロアルキルは単一の共有結合によって直接結合するか（ C_0 アルキル）、又はアルキル鎖、この場合1個、2個、3個若しくは4個の炭素原子によって付着する。アルキルは、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル（ $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル）のようにヘテロ原子等の他の基を介して付着していてもよい。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、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、2-メチルペンタン、3-メチルペンタン、2, 2-ジメチルブタン及び2, 3-ジメチルブタンが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、アルキル基は上記のように任意に置換される。

【0079】

「アルケニル」は、鎖に沿って安定した点に生じ得る1つ又は複数の炭素間二重結合を有する分岐又は直鎖脂肪族炭化水素基である。非限定的な例は $C_2 \sim C_8$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル及び $C_2 \sim C_4$ アルケニルである。本明細書で使用される指定の範囲は、アルキル部分について上で記載したように独立した種として記載される範囲の各成員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。一実施形態では、アルケニル基は上記のように任意に置換される。

【0080】

「アルキニル」は、鎖に沿って任意の安定した点に生じ得る1つ又は複数の炭素間三重

10

20

30

40

50

結合を有する分岐又は直鎖脂肪族炭化水素基、例えば $C_2 \sim C_8$ アルキニル又は $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。本明細書で使用される指定の範囲は、アルキル部分について上で記載したように独立した種として記載される範囲の各成員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。一実施形態では、アルキニル基は上記のように任意に置換される。

【0081】

「アルキレン」は二価の飽和炭化水素である。アルキレンは例えば炭素部分1~8、炭素部分1~6又は指示炭素原子数であり、例えば $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_1 \sim C_3$ アルキレン又は $C_1 \sim C_2$ アルキレンであり得る。

【0082】

「アルケニレン」は少なくとも1つの炭素間二重結合を有する二価の炭化水素である。アルケニレンは例えば炭素部分2~8、炭素部分2~6又は指示炭素原子数であり、例えば $C_2 \sim C_4$ アルケニレンであり得る。

【0083】

「アルキニレン」は少なくとも1つの炭素間三重結合を有する二価の炭化水素である。アルキニレンは例えば炭素部分2~8、炭素部分2~6又は指示炭素原子数であり、例えば $C_2 \sim C_4$ アルキニレンであり得る。

【0084】

「アルコキシ」は、酸素架橋(—O—)によって共有結合した上で規定のアルキル基である。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、2-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、*n*-ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ及び3-メチルペントキシが挙げられるが、これらに限定されない。同様に、「アルキルチオ」又は「チオアルキル」基は、硫黄架橋(—S—)によって共有結合した指示数の炭素原子を有する上で規定のアルキル基である。一実施形態では、アルコキシ基は上記のように任意に置換される。

【0085】

「アルケニルオキシ」は、酸素架橋(—O—)によって置換する基に共有結合した規定のアルケニル基である。

【0086】

「アルカノイル」は、カルボニル($C=O$)架橋によって共有結合した上で規定のアルキル基である。カルボニル炭素は炭素数に含まれ、すなわち C_2 アルカノイルは $CH_3(C=O)-$ 基である。一実施形態では、アルカノイル基は上記のように任意に置換される。

【0087】

「アルキルエステル」は、エステル結合によって共有結合した本明細書で規定のアルキル基である。エステル結合はいずれかの配向にあり、例えば式 $-O(C=O)$ アルキルの基又は式 $-(C=O)O$ アルキルの基であり得る。

【0088】

「アミド」又は「カルボキサミド」は、 $-C(O)NR^aR^b$ (式中、 R^a 及び R^b は各々独立して水素、アルキル、例えば $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルケニル、例えば $C_2 \sim C_6$ アルケニル、アルキニル、例えば $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル($C_3 \sim C_7$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル(アリール)及び $-C_0 \sim C_4$ アルキル(ヘテロアリール)から選択されるか、又は R^a 及び R^b は結合する窒素とともに $C_3 \sim C_7$ 複素環式環を形成していてもよい)である。一実施形態では、 R^a 及び R^b 基は各々独立して上記のように任意に置換される。

10

20

30

40

50

【0089】

「炭素環式基」、「炭素環」又は「シクロアルキル」は、全てが炭素環原子を含有する飽和した又は部分的に不飽和の（すなわち、芳香族ではない）基である。炭素環式基は、典型的には3個～7個の炭素原子の1つの環又は各々が3個～7個の炭素原子を含有する2つの縮合環を含有する。一実施形態では、炭素環はアリール環に縮合し得る。シクロアルキル置換基は置換窒素若しくは炭素原子からのペンダント基であってもよく、又は2つの置換基を有し得る置換炭素原子がスピロ基として付着したシクロアルキル基を有していてもよい。炭素環の例としては、シクロヘキセニル、シクロヘキシル、シクロペンテニル、シクロペンチル、シクロブテニル、シクロブチル及びシクロプロピル環が挙げられる。一実施形態では、炭素環は上記のように任意に置換される。一実施形態では、シクロアルキルは全てが炭素環原子を含有する部分的に不飽和の（すなわち、芳香族ではない）基である。別の実施形態では、シクロアルキルは全てが炭素環原子を含有する飽和基である。

10

【0090】

「炭素環式オキシ基」は、置換する基に酸素—O—リンカーを介して付着した上で規定の単環式炭素環又は単環式若しくは二環式の炭素環式基である。

【0091】

「ハロアルキル」は、1つ又は複数のハロゲン原子、最大許容数までのハロゲン原子で置換された分岐及び直鎖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。

20

【0092】

「ハロアルコキシ」は、酸素架橋（アルコールラジカルの酸素）によって付着した本明細書で規定のハロアルキル基を示す。

【0093】

「ヒドロキシアルキル」は、少なくとも1つのヒドロキシル置換基で置換された先に記載のアルキル基である。

【0094】

「アミノアルキル」は、少なくとも1つのアミノ置換基で置換された先に記載のアルキル基である。

【0095】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、独立してフルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードのいずれかを示す。

30

【0096】

「アリール」は、芳香環（単数又は複数）中に炭素のみを含有する芳香族基を示す。一実施形態では、アリール基は1つ～3つの単独の又は縮合した環を含有し、環原子が6～約14又は18であり、環員としてヘテロ原子を含まない。指示される場合に、かかるアリール基は炭素又は非炭素原子若しくは基で更に置換されていてもよい。かかる置換は、例えば3,4-メチレンジオキシフェニル基を形成するN、O及びSから独立して選ばれる任意に1個又は2個のヘテロ原子を含有する5員～7員の飽和環状基への縮合を含み得る。アリール基としては、例えばフェニル、並びに1-ナフチル及び2-ナフチルを含むナフチルが挙げられる。一実施形態では、アリール基はペンダント基である。ペンダント環の例はフェニル基で置換されたフェニル基である。一実施形態では、アリール基は上記のように任意に置換される。

40

【0097】

「複素環 ("heterocycle," or "heterocyclic ring")」という用語は本明細書で使用される場合、少なくとも1個の環原子が窒素、酸素、リン及び硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がCであり、1つ又は複数の環原子が独立して上記の1つ又は複数の置換基で任意に置換された3個～約12個、より典型的には3個、5個、6個、7個～10個の環原子の飽和した又は部分的に不飽和の（すなわち、芳香族性なしに環内に1つ又は複数の二重及び／又は三重結合を有する）炭素環式ラジカルを指す。複素環は3

50

～7の環員（2個～6個の炭素原子並びにN、O、P及びSから選択される1個～4個のヘテロ原子）を有する単環、又は6～10の環員（4個～9個の炭素原子並びにN、O、P及びSから選択される1個～6個のヘテロ原子）を有する二環（bicycle）、例えばビシクロ〔4, 5〕、〔5, 5〕、〔5, 6〕又は〔6, 6〕系であり得る。一実施形態では、ヘテロ原子は窒素のみである。一実施形態では、ヘテロ原子は酸素のみである。一実施形態では、ヘテロ原子は硫黄のみである。複素環はPaquette, Leo A.著"Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968)、特に1章、3章、4章、6章、7章及び9章、"The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)、特に13巻、14巻、16巻、19巻及び28巻、並びにJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566に記載されている。複素環の例としては、ピロリジニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、ピペリドニル、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1, 3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ピラゾリジニルイミダゾリニル、イミダゾリジニル、2-オキサ-5-アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン、3-オキサ-8-アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン、8-オキサ-3-アザビシクロ〔3. 2. 1〕オクタン、6-オキサ-3-アザビシクロ〔3. 1. 1〕ヘプタン、2-オキサ-5-アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン、3-アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサニル、3-アザビシクロ〔4. 1. 0〕ヘプタニル、アザビシクロ〔2. 2. 2〕ヘキサニル、3H-インドリル、キノリジニル、N-ピリジル尿素及びピロロピリミジンが挙げられるが、これらに限定されない。スピロ部分もこの定義の範囲に含まれる。1個又は2個の環炭素原子がオキソ(=O)部分で置換された複素環基の例は、ピリミジノニル及び1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルである。本明細書の複素環基は、本明細書に記載の1つ又は複数の置換基で独立して任意に置換される。

【0098】

「複素環式オキシ基」は、置換する基に酸素-O-リンカーを介して連結した、先に記載の単環式複素環又は二環式複素環基である。

【0099】

「ヘテロアリアル」はN、O及びSから選ばれる1個～3個、若しくは幾つかの実施形態では1個若しくは2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芳香環、又はN、O及びSから選ばれる1個～3個、若しくは幾つかの実施形態では1個若しくは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員～7員の芳香環を含有する安定した二環系若しくは三環系を示す。一実施形態では、ヘテロ原子は窒素のみである。一実施形態では、ヘテロ原子は酸素のみである。一実施形態では、ヘテロ原子は硫黄のみである。単環式ヘテロアリアル基は、典型的には5個～7個の環原子を有する。幾つかの実施形態では、二環式ヘテロアリアル基は9員又は10員のヘテロアリアル基、すなわち1つの5員～7員芳香環が第2の芳香族又は非芳香環に縮合した9個又は10個の環原子を含有する基である。ヘテロアリアル基中のS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。一実施形態では、ヘテロアリアル基中のS及びO原子の総数は2を超えない。別の実施形態では、芳香族複素環中のS及びO原子の総数は1を超えない。ヘテロアリアル基の例としては、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、テトラゾリル、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、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、テトラヒドロフラニル及びフロピリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリアル基は独立して本明細書に記載の1つ又は複数の置換基で任意に置換される。「ヘテロアリアルオキシ」は、置換する基に酸素－O－リンカーを介して結合した記載のヘテロアリアル基である。

【0100】

「ヘテロシクロアルキル」は飽和環基である。これは例えばN、S及びOから独立して選ばれる1個、2個、3個又は4個のヘテロ原子を有することができ、残りの環原子は炭素である。典型的な実施形態では、窒素はヘテロ原子である。単環式ヘテロシクロアルキル基は、典型的には3個～約8個の環原子又は4個～6個の環原子を有する。ヘテロシクロアルキル基の例としては、モルホリニル、ピペラジニル、ピペリジニル及びピロリニルが挙げられる。

10

【0101】

「モノー及び／又はジールキルアミノ」という用語は、第二級又は第三級アルキルアミノ基を示し、ここでアルキル基は独立して本明細書で規定のアルキル基から選ばれる。アルキルアミノ基の付着点は窒素上にある。モノー及びジールキルアミノ基の例としては、エチルアミノ、ジメチルアミノ及びメチルプロピルアミノが挙げられる。

20

【0102】

「投薬形態」は活性薬剤の投与単位を意味する。投薬形態の例としては、錠剤、カプセル、注射剤、懸濁液、液体、エマルション、インプラント、粒子、スフエア、クリーム、軟膏、坐剤、吸入可能形態、経皮形態、口腔投薬形態、舌下投薬形態、局所投薬形態、ゲル、粘膜投薬形態等が挙げられる。「投薬形態」はインプラント、例えば視覚インプラント (optical implant) も含み得る。

【0103】

「医薬組成物」は式Iの化合物又は塩等の少なくとも1つの活性薬剤と、担体等の少なくとも1つの他の物質とを含む組成物である。「医薬合剤 (Pharmaceutical combinations)」は、単一の投薬形態に組み合わせるか、又は別個の投薬形態でともに与えることができる少なくとも2つの活性薬剤の組合せであり、本明細書に記載の任意の障害を治療するために活性薬剤が併用されることが指示される。

30

【0104】

「薬学的に許容可能な塩」は、親化合物がその無機塩及び有機塩、非毒性塩、酸付加塩又は塩基付加塩を作製することによって修飾された開示の化合物の誘導体を含む。本化合物の塩は、従来の化学的方法によって塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。概して、かかる塩は、遊離酸形態のこれらの化合物と化学量論量の適切な塩基 (Na、Ca、Mg又はKの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等) とを反応させるか、又は遊離塩基形態のこれらの化合物と化学量論量の適切な酸とを反応させることによって調製することができる。かかる反応は典型的には水若しくは有機溶媒又はそれら2つの混合物中で行われる。概して、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルのような非水媒体が実用可能な場合に典型的である。本化合物の塩は、化合物及び化合物の塩の溶媒和物を更に含む。

40

【0105】

薬学的に許容可能な塩の例としては、アミン等の塩基性残基の鉱酸塩又は有機酸塩、カルボン酸等の酸性残基のアルカリ塩又は有機塩等が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容可能な塩としては、例えば非毒性無機酸又は有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩及び第四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、従来の非毒性酸の塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等の無機酸に由来するもの、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

50

ンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、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、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ （式中、 n は0～4である）等の有機酸から調製される塩が挙げられる。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)に見ることができる。

【0106】

本発明の医薬組成物／合剤に適用される「担体」という用語は、活性化合物をもたらす希釈剤、賦形剤又はビヒクルを指す。

10

【0107】

「薬学的に許容可能な賦形剤」は、概して安全、非毒性であり、生物学的にも他の形でも宿主への投与に不適切ではない、医薬組成物／合剤の調製に有用な賦形剤を意味し、一実施形態では、獣医学的使用及びヒトへの医薬使用に許容可能な賦形剤が含まれる。本出願で使用される「薬学的に許容可能な賦形剤」は、1つ及び2つ以上のかかる賦形剤の両方を含む。

【0108】

「患者」又は「宿主」又は「被験体」は、補体D因子経路の変調を必要とするヒト又は非ヒト動物である。典型的には、宿主はヒトである。「患者」又は「宿主」又は「被験体」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、魚類、鳥類等を指す。

20

【0109】

「プロドラッグ」は本明細書で使用される場合、宿主に *in vivo* で投与した場合に親薬物へと変換される化合物を意味する。本明細書で使用される場合、「親薬物」という用語は、本明細書に記載の障害のいずれかの治療、又は宿主、典型的にはヒトにおける本明細書に記載の任意の生理学的若しくは病理学的障害と関連する根本原因若しくは症状の制御若しくは改善に有用な本件で記載されている化学化合物のいずれかを意味する。プロドラッグは、親薬物の特性の増強又は親薬物の薬学的若しくは薬物動態特性の改善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。親薬物の *in vivo* 生成の条件を変調する選択肢を提供するプロドラッグ戦略が存在し、その全てが本明細書に含められると考えられる。プロドラッグ戦略の非限定的な例としては、除去可能な基又は除去可能な基の部分の共有結合、例えば限定されるものではないが、特にアシル化、リン酸化、ホスホニル化、ホスホルアミデート誘導体、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、スルホキシ若しくはスルホン誘導体、カルボニル化、又は無水物が挙げられる。

30

【0110】

「式Iの化合物を少なくとも1つの更なる活性薬剤とともに与える」とは、式Iの化合物及び更なる活性薬剤（複数の場合もあり）を単一の投薬形態中で同時に与える、別個の投薬形態で併用して与える、又は式Iの化合物及び少なくとも1つの更なる活性薬剤の両方が患者の血流中にある時間内で一定の時間を空けた投与のための別個の投薬形態で与えることを意味する。幾つかの実施形態では、式Iの化合物及び更なる活性薬剤は同じ医療従事者が患者に処方する必要はない。幾つかの実施形態では、更なる活性薬剤（単数又は複数）は処方箋を必要としない。式Iの化合物又は少なくとも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、経口液体、吸入、注射、坐剤又は局部接触によって行われ得る。

40

【0111】

本発明の医薬組成物／合剤の「治療有効量」は、患者に投与した場合に症状の改善等の治療効果をもたらすのに効果的な量、例えば黄斑変性の症状を低減するのに効果的な量を意味する。一実施形態では、治療有効量は顕著な増大を予防するのに十分であるか、又は患者の血液、血清若しくは組織中の補体D因子の検出可能レベルを顕著に低減する量であ

50

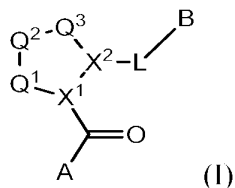
る。

【0112】

II. 活性化合物の詳細な説明

本発明によると、式 I :

【化9】



10

の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び組成物が提供される。式 I は中心コア、L-B 置換基及び (C=O) A 置換基を有するとみなすことができる。式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩若しくは組成物が補体 D 因子の優れた阻害剤であり、したがって補体 D 因子の変調を必要とする宿主を治療するのに有効量として使用することができることが発見された。

【0113】

可変部分、例えば A、B、R¹ ~ R³ ' 及び L における変化を伴う式 I に含まれる化合物の非限定的な例を下記に例示する。本開示は、安定した化合物が得られる限りにおいて、これらの定義の全ての組合せを含む。

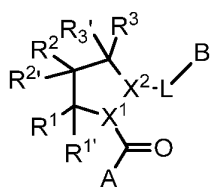
20

【0114】

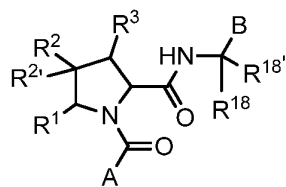
式 I I ~ X X X

一態様では、本開示は、式 I の範囲内である式 I I、I I I、I V、V、V I、V I I、V I I I、I X、X、X I、X I I、X I I I、X I V、X V、X V I、X V I I、X V I I I、X I X、X X、X X I、X X I I、X X I I I、X X I V、X X V、X X V I、X X V I I、X X V I I I、X X I X 及び X X X の化合物及び塩を含む。式 I I ~ X X X に示される可変部分は、式 I について発明の概要の欄に記載の定義又は本開示に記載の定義のいずれかを有する。

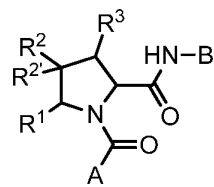
【化 10】



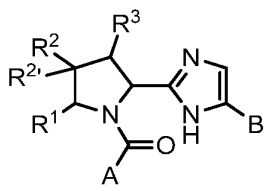
式 II



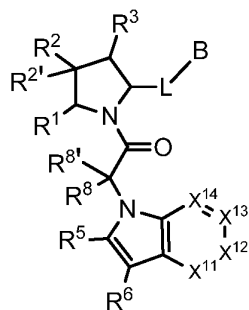
式 III



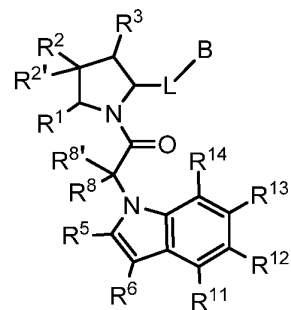
式 IV



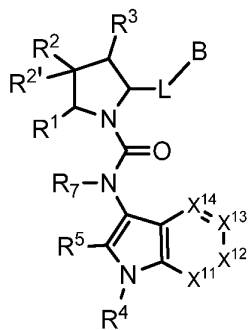
式 V



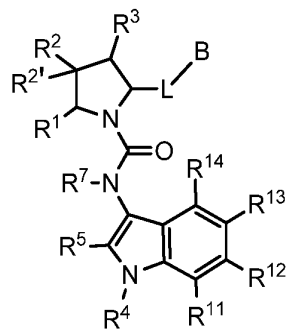
式 VI



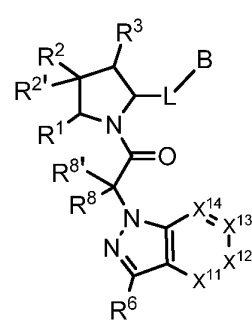
式 VII



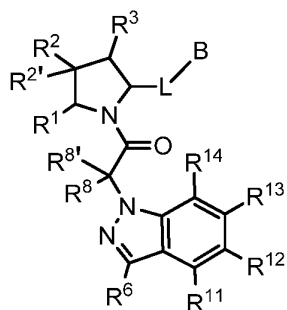
式 VIII



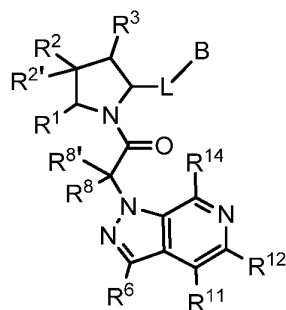
式 IX



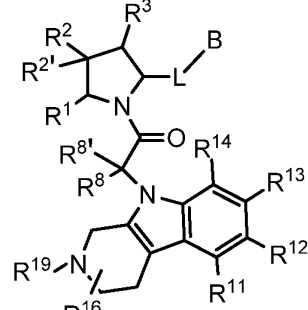
式 X



式 XI



式 XII



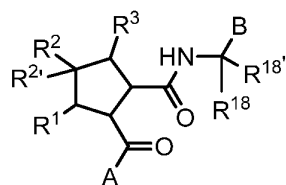
式 XIII

10

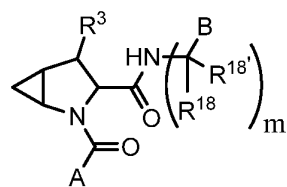
20

30

40

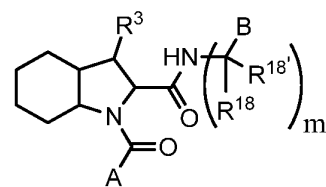


式 XIV



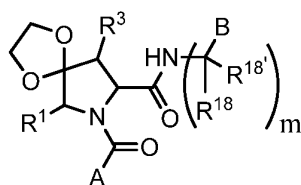
mは0又は1である。

式 XV



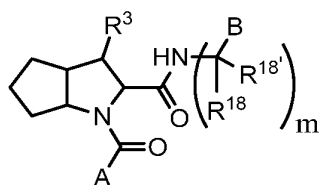
mは0又は1である。

式 XVI



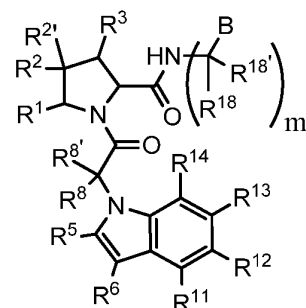
mは0又は1である。

式 XVII



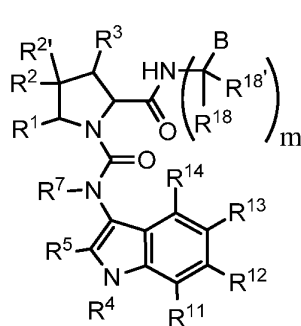
mは0又は1である。

式 XVIII



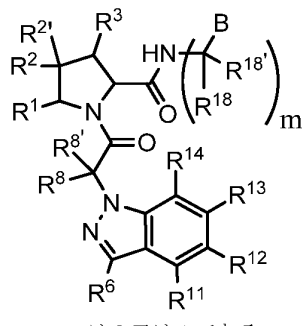
mは0又は1である。

式 XIX



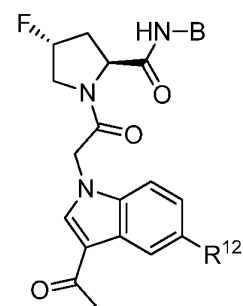
mは0又は1である。

式 XX

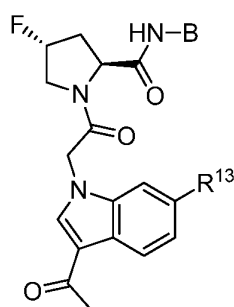


mは0又は1である。

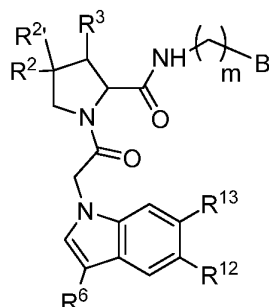
式 XXI



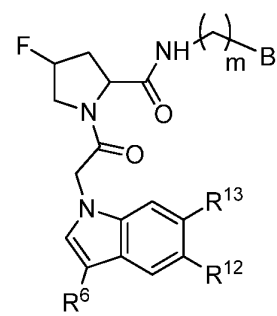
式 XXII



式 XXIII



式 XXIV



mは0又は1である。

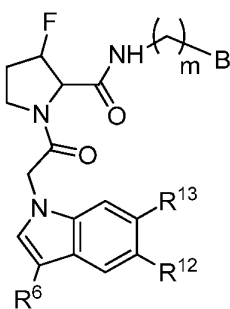
式 XXV

10

20

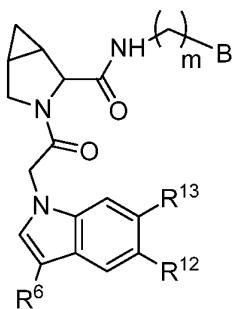
30

40



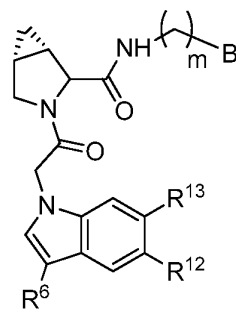
mは0又は1である。

式 XXVI



mは0又は1である。

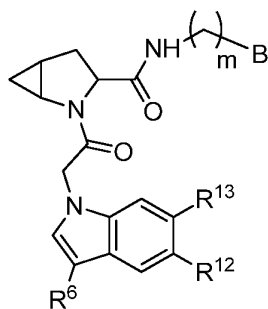
式 XXVII



mは0又は1である。

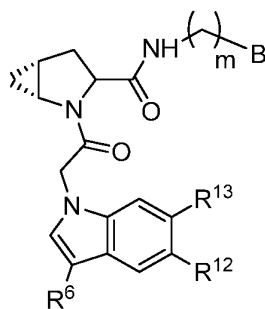
式 XXVIII

10



mは0又は1である。

式 XXIX



mは0又は1である。

式 XXX

20

【0115】

さらに、本開示は、下記の実施形態において以下の条件の少なくとも1つが満たされる式Iの化合物及びその塩、並びに薬学的に許容可能な組成物、並びにその下位式（II～XXX）のいずれかを含む。

【0116】

R¹²及びR¹³の置換基

式Iの化合物、その薬学的に許容可能な塩又は組成物が補体D因子の優れた阻害剤であることが発見された。

30

【0117】

一実施形態では、R¹²及びR¹³はいずれの場合にも独立して（q）、（r）及び（s）から選ばれる：

（q）水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、-COOH、C₁～C₂ハロアルキル、C₁～C₂ハロアルコキシ、

（r）C₁～C₆アルキル、-C₀～C₄アルキル（C₃～C₇シクロアルキル）、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルカノイル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルケニルオキシ、-C(O)OR⁹、C₁～C₆チオアルキル、-C₀～C₄アルキルNR⁹R¹⁰、-C(O)NR⁹R¹⁰、-SO₂R⁹、-SO₂NR⁹R¹⁰、-OC(O)R⁹及び-C(NR⁹)NR⁹R¹⁰（いずれの場合も（r）は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、-COOH、-CONH₂、C₁～C₂ハロアルキル及びC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選択される1つ若しくは複数の置換基で置換され、いずれの場合も（r）はフェニル、並びにN、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する4員～7員の複素環から選ばれる1つの置換基でも任意に置換され、そのフェニル又は4員～7員の複素環は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルカノイル、C₁～C₆アルコキシ、（モノー及びジ- C₁～C₆アルキルアミノ）C₀～C₄アルキル、C₁～C₆アルキルエステル、-（C₀～C₄アルキル）（C₃～C₇シクロアルキル）、C₁～C₂ハロアルキル及びC₁～C₂ハ

40

50

ロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換される)、

(s) -C(CH₂)_{2~4}R^{3 0}。

【0118】

R^{3 0}は-NR⁹C(O)R^{3 1}又はR^{3 2}である。

【0119】

R^{3 1}及びR^{3 2}はC₁~C₆アルキル、C₁~C₆ハロアルキル、(C₃~C₇シクロアルキル)C₀~C₄アルキル、(フェニル)C₀~C₄アルキル、N、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する(4員~7員のヘテロシクロアルキル)C₀~C₄アルキル、並びにN、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する(5員又は6員の不飽和又は芳香族複素環)C₀~C₄アルキルである。

10

【0120】

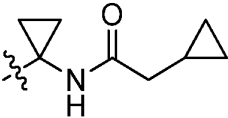
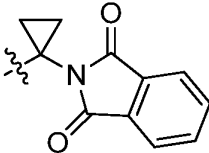
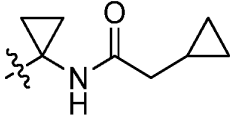
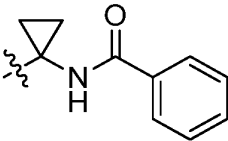
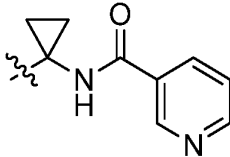
いずれの場合も(s)は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、-B(OH)₂、-Si(CH₃)₃、-COOH、-CONH₂、-P(O)(OH)₂、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルコキシ、-C₀~C₂アルキル(モノー及びジ-C₁~C₄アルキルアミノ)、C₁~C₆アルキルエステル、C₁~C₄アルキルアミノ、C₁~C₄ヒドロキシルアルキル、C₁~C₂ハロアルキル及びC₁~C₂ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0121】

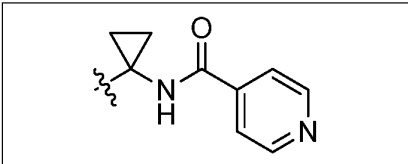
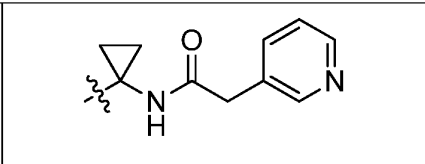
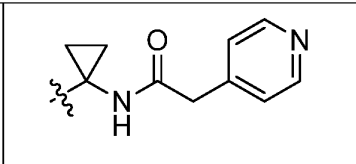
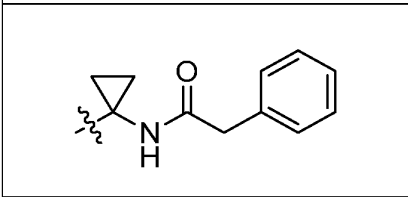
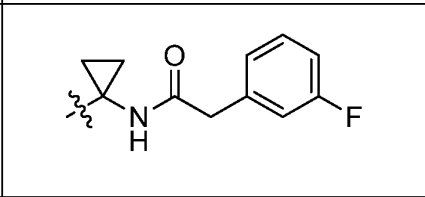
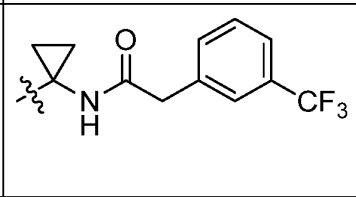
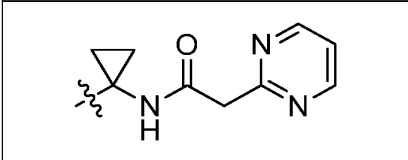
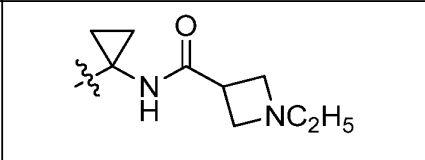
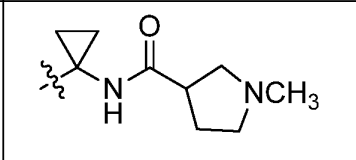
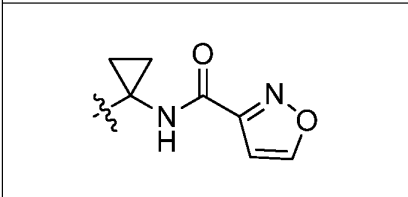
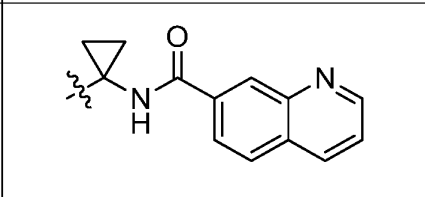
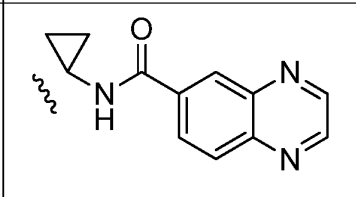
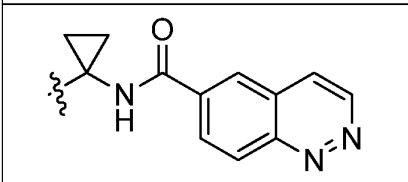
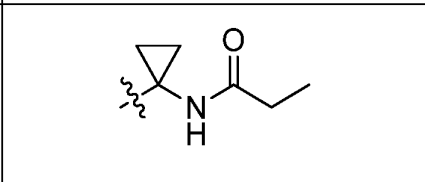
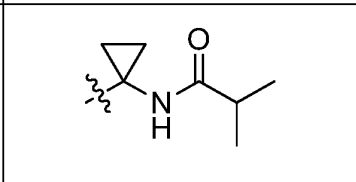
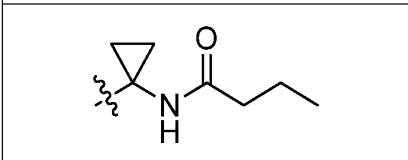
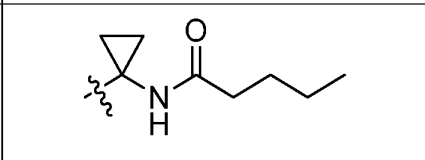
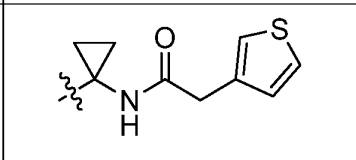
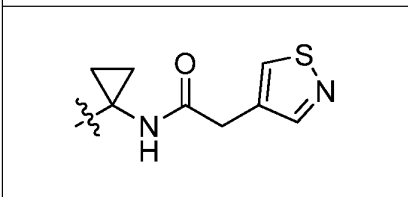
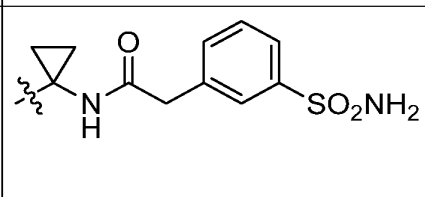
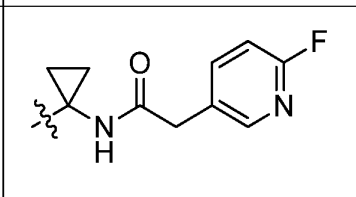
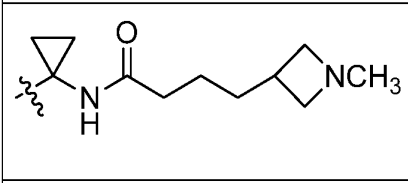
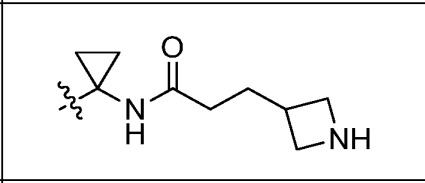
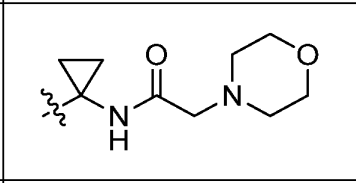
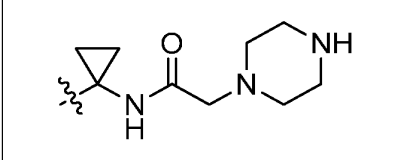
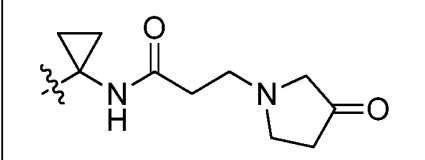
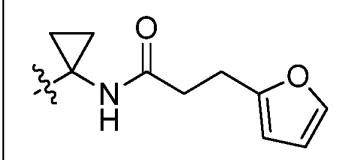
20

幾つかの実施形態では、R^{1 2}又はR^{1 3}は独立して、

【化11】

		
-OH		

30

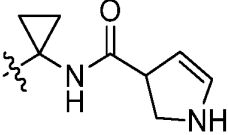
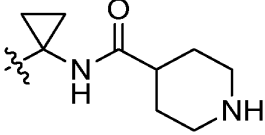
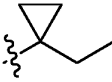
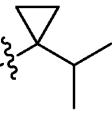
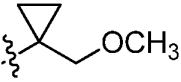
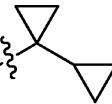
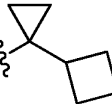
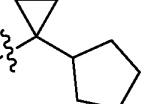
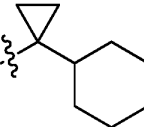
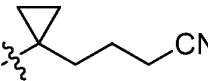
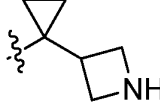
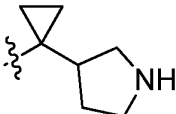
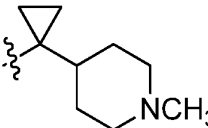
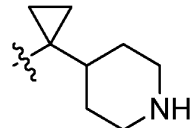
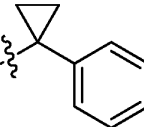
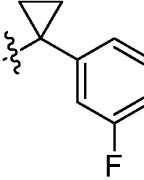
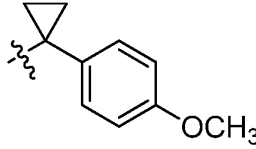
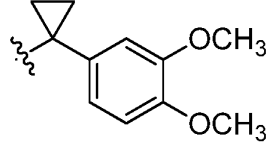
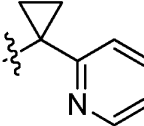
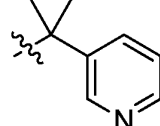
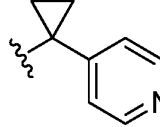
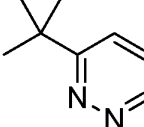
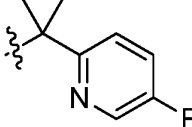
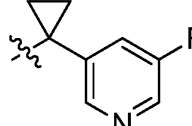
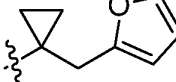
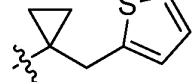
		
		
		
		
		
		
		
		
		

10

20

30

40

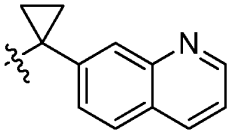
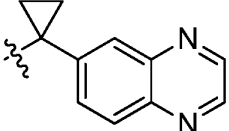
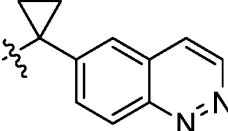
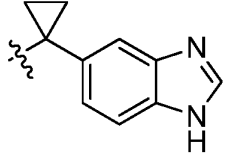
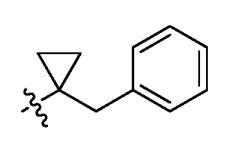
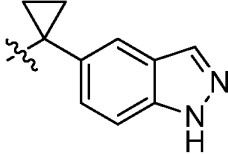
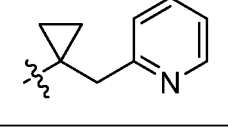
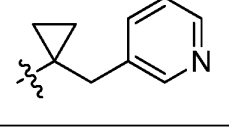
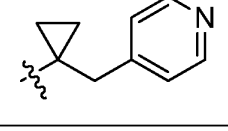
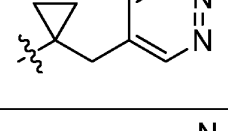
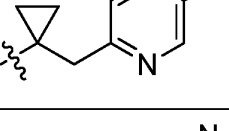
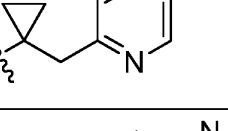
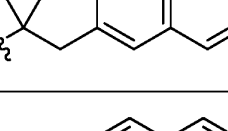
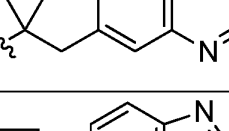
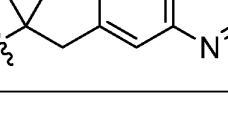
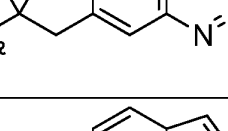
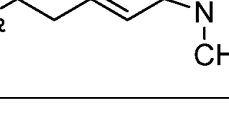
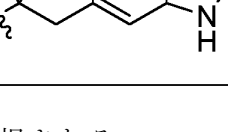
		
		
		
		
		
		
		
		
		

10

20

30

40

10

20

30

から選択される。

【0122】

R^{12}/R^{13} の非限定的な実施形態

一実施形態において、本開示は、

R^{12} 及び R^{13} の一方は H であり、 R^{12} 及び R^{13} の他方は (s) - C(CH₂)₂

R^{30} から選ばれ、

ここで、 R^{30} は上記の発明の概要の欄に規定されるとおりである、

式 I の化合物を提供する。

【0123】

別の実施形態では、本開示が、

R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 及び $R^{3'}$ は全て水素であり、

R^2 はフルオロであり、 $R^{3'}$ は、水素、-C₀~C₄ アルキル (C₃~C₇ シクロアルキル) 又は -O-C₀~C₄ アルキル (C₃~C₇ シクロアルキル) であり、

R^5 は、水素、ハロゲン又は C₁~C₂ アルキルであり、

R^{11} 、 R^{13} 、 R^{14} 及び R^{15} は、存在する場合、いずれの場合も独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、C₁~C₄ アルキル、C₁~C₄ アルコキシ、-C₀~C₂ アルキル (モノー及びジ-C₁~C₂ アルキルアミノ)、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選ばれ、

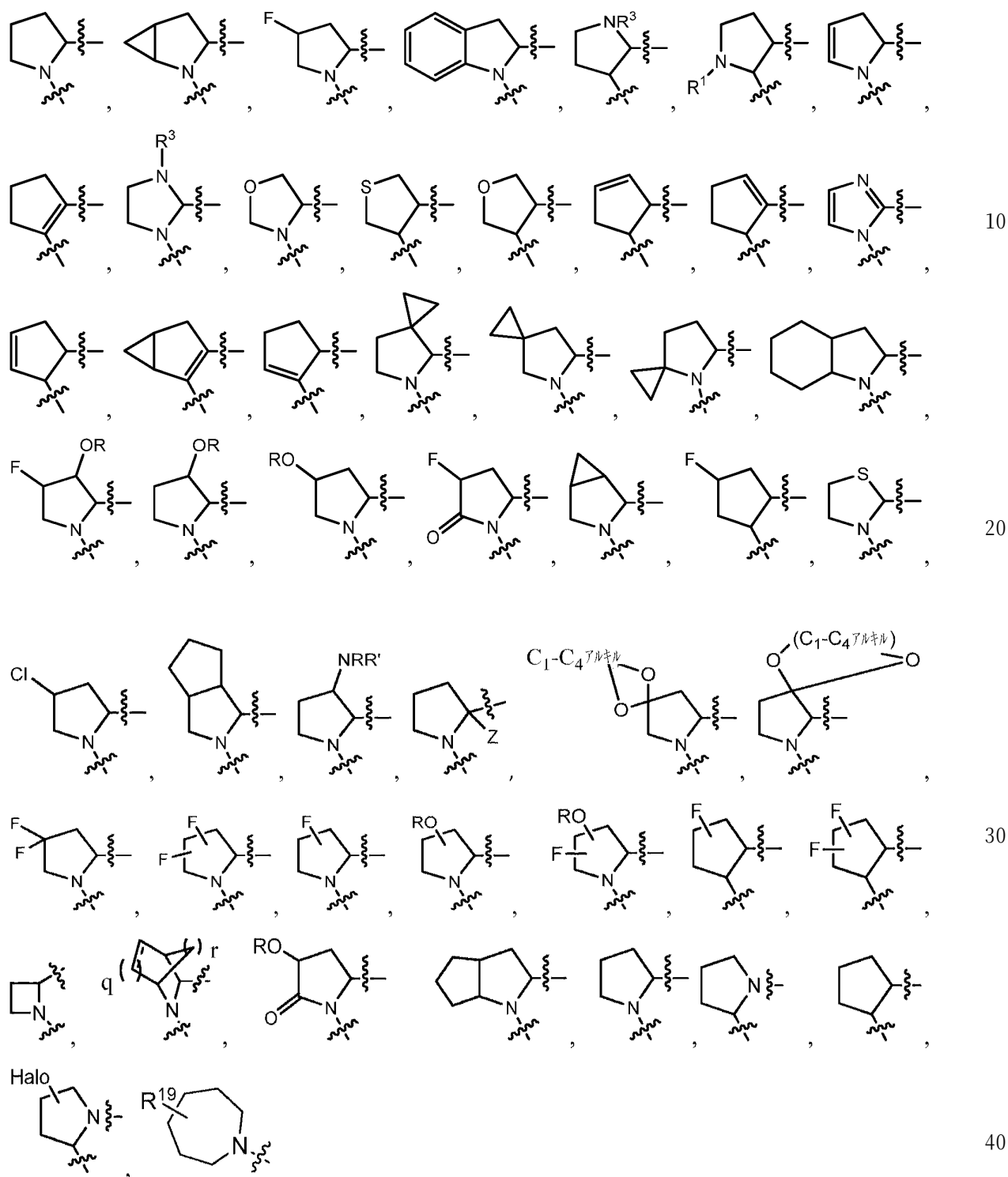
X^{12} は C R^{12} であり、

40

50

¹、R²、R²′、R³及びR³′により他の形で置換されていてもよい。

【化14】



(式中、qは0、1、2又は3であり、rは1、2又は3である)

【0128】

R及びR′は独立してH、アルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環、ヘテロシクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルから選ばれ、ここで各々の基は任意に置換されていてもよく、又は所望の特性をもたらす本明細書の任意の他の置換基であってもよい。幾つかの実施形態では、環は1つ又は複数のキラル炭素原子を含む。本発明は、キラル炭素を鏡像異性体又はラセミ混合物を含む鏡像異性体の混合物として与えることができる実施形態を

含む。環が2つ以上の立体中心を含む場合、全ての鏡像異性体及びジアステレオマーが個々の種として本発明に含まれる。

【0129】

ZはF、Cl、NH₂、CH₃、CH₂D、CHD₂又はCD₃である。

【0130】

R¹、R^{1'}、R²、R^{2'}、R³及びR^{3'}はいずれの場合にも独立して(c)及び(d)から選ばれる：

(c) 水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₁～C₆アルコキシ、C₂～C₆アルキニル、C₂～C₆アルカノイル、C₁～C₆チオアルキル、ヒドロキシC₁～C₆アルキル、アミノC₁～C₆アルキル、-C₀～C₄アルキルNR⁹R¹⁰、-C(O)OR⁹、-OC(O)R⁹、-NR⁹C(O)R¹⁰、-C(O)NR⁹R¹⁰、-OC(O)NR⁹R¹⁰、-O(ヘテロアリール)、-NR⁹C(O)OR¹⁰、C₁～C₂ハロアルキル及びC₁～C₂ハロアルコキシ(ここでR⁹及びR¹⁰はいずれの場合にも独立して水素、C₁～C₆アルキル、(C₃～C₇シクロアルキル)C₀～C₄アルキルから選ばれる)、

(d) -C₀～C₄アルキル(C₃～C₇シクロアルキル)及び-O-C₀～C₄アルキル(C₃～C₇シクロアルキル)。

【0131】

非限定的な中心コアの実施形態

代替的な実施の形態では、以下の環(e)、(f)、(g)、(h)、(i)又は(j)のいずれか1つが存在し得る：

(e) R¹及びR^{1'}又はR³及びR^{3'}はともに3員～6員の炭素環式スピロ環、又はN、O若しくはSから独立して選ばれる1個若しくは2個のヘテロ原子を含有する3員～6員の複素環式スピロ環を形成していてもよく、

(f) R²及びR^{2'}はともに3員～6員の炭素環式スピロ環を形成していてもよく、

(g) R²及びR^{2'}がともに3員～6員の複素環式スピロ環を形成していてもよく、いずれの場合もスピロ環(e)、(f)及び(g)は非置換であるか、又はハロゲン(特にF)、ヒドロキシル、シアノ、-COOH、C₁～C₄アルキル(特にメチルを含む)、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、C₁～C₄アルコキシ、C₂～C₄アルカノイル、ヒドロキシC₁～C₄アルキル、(モノー及びジ- C₁～C₄アルキルアミノ)C₀～C₄アルキル、-C₀～C₄アルキル(C₃～C₇シクロアルキル)、-O-C₀～C₄アルキル(C₃～C₇シクロアルキル)、C₁～C₂ハロアルキル及びC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換され、

(h) R¹及びR²はともに3員の炭素環を形成していてもよく、

(i) R¹及びR²はともに4員～6員の炭素環、又はN、O及びSから独立して選ばれる1個若しくは2個のヘテロ原子を含有する4員～6員の複素環を形成していてもよく、

(j) R²及びR³は隣接炭素原子に結合する場合に、ともに3員～6員の炭素環又は3員～6員の複素環を形成していてもよく、いずれの場合も環(h)、(i)及び(j)は非置換であるか、又はハロゲン(特にF)、ヒドロキシル、シアノ、-COOH、C₁～C₄アルキル(特にメチルを含む)、C₂～C₄アルケニル、C₂～C₄アルキニル、C₁～C₄アルコキシ、C₂～C₄アルカノイル、ヒドロキシC₁～C₄アルキル、(モノー及びジ- C₁～C₄アルキルアミノ)C₀～C₄アルキル、-C₀～C₄アルキル(C₃～C₇シクロアルキル)、-O-C₀～C₄アルキル(C₃～C₇シクロアルキル)、C₁～C₂ハロアルキル及びC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよい。

【0132】

一実施形態では、中心コア部分はプロリンである。

【0133】

一実施形態では、中心コア部分は4-フルオロプロリンである。

【0134】

10

20

30

40

50

一実施形態では、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 R^3 及び $R^{3'}$ は存在する場合に全て水素であり、 R^2 はフルオロである。

【0135】

一実施形態では、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 及び $R^{3'}$ は存在する場合に全て水素であり、 R^2 はフルオロであり、 R^3 は $-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) 又は $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) である。

【0136】

一実施形態では、 R^1 及び R^2 はともに 3 員～6 員のシクロアルキル基を形成し、 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 R^3 及び $R^{3'}$ は存在する場合に全て水素である。

【0137】

一実施形態では、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^3 及び $R^{3'}$ は存在する場合に全て水素であり、 R^2 及び $R^{2'}$ はともに 1 個又は 2 個の酸素原子を有する 5 員又は 6 員のヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0138】

一実施形態では、 R^1 は水素であり、 R^2 はフルオロである。

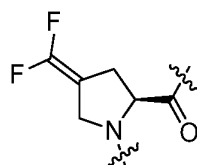
【0139】

一実施形態では、 R^1 及び R^2 は接合して 3 員環を形成する。

【0140】

本開示は、中心のピロリジンがビニル置換された式 I の化合物、例えば、

【化 15】

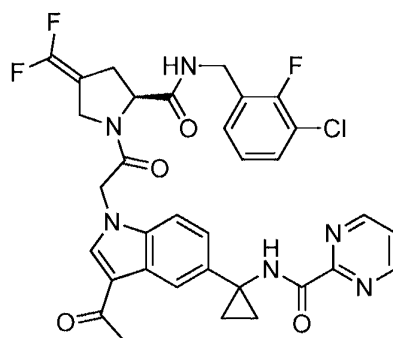


を含む。

【0141】

一実施形態では、式 I の化合物は構造：

【化 16】

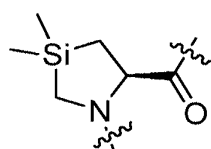


を有する。

【0142】

一実施形態では、中心のピロリジンは N、O、S 又は Si 等の第 2 のヘテロ原子がピロリジン環に付加すること、例えば、

【化 17】



10

20

30

40

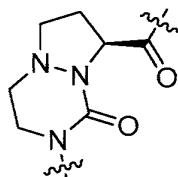
50

により修飾される。

【0143】

本開示の範囲内の別の修飾は、中心のピロリジン環上の置換基が R^7 又は R^8 に接合して5員又は6員の複素環が形成されること、例えば、

【化18】



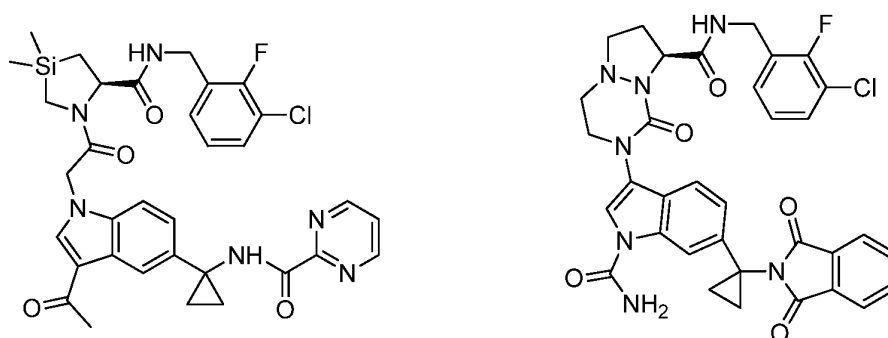
10

である。

【0144】

上記に開示される修飾を有する化合物の例としては、

【化19】



20

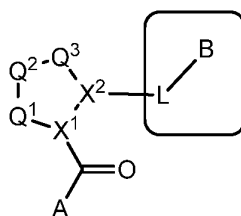
が挙げられる。

【0145】

中心コアのL-B置換基

式I中の中心コアのL-B置換基を下記に例示する：

【化20】

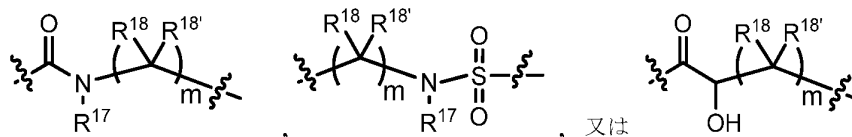


【0146】

Lは(t)、(u)又は(v)のいずれかである：

(t)は式：

【化21】

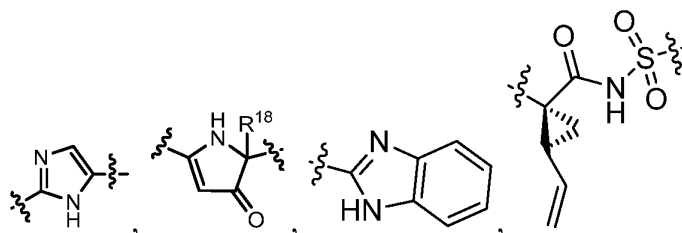


40

(式中、 R^{17} は水素又は $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^{18} 及び $R^{18'}$ は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシメチル及びメチルから選ばれ、mは0、1、2又は3である)の基であり、

50

(u) は結合であり、
 (v) は限定されるものではないが、
 【化 2 2】



10

を含む、直接連結した任意に置換されたアルキル、アルキル（ヘテロアリール）、複素環式アリール、ヘテロアリール部分である。

【0147】

Bは単環式若しくは二環式の炭素環式基若しくは炭素環式オキシ基、若しくはN、O及びSから独立して選択される1個、2個、3個若しくは4個のヘテロ原子及び1つの環当たり4個～7個の環原子を有する単環式、二環式若しくは三環式の複素環基であるか、又はBはC₂～C₆アルケニル若しくはC₂～C₆アルキニル基であるか、又はBは—(C₀～C₄アルキル)（アリール）、—(C₀～C₄アルキル)（ヘテロアリール）若しくは—(C₀～C₄アルキル)（ビフェニル）である。

20

【0148】

いずれの場合もBは非置換であるか、又は(w)及び(x)から独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基、並びに(y)及び(z)から選ばれる0若しくは1つの置換基で置換される：

(w) ハロゲン、ヒドロキシル、—COOH、シアノ、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルカノイル、C₁～C₆アルコキシ、—C₀～C₄アルキルNR⁹R¹⁰、—SO₂R⁹、C₁～C₂ハロアルキル及びC₁～C₂ハロアルコキシ、

(x) ニトロ、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₁～C₆チオアルキル、—JC₃～C₇シクロアルキル、—B(OH)₂、—JC(O)NR⁹R²³、—JOSO₂OR²¹、—C(O)(CH₂)_{1~4}S(O)R²¹、SR⁹、—O(CH₂)_{1~4}S(O)NR²¹R²²、—JOP(O)(OR²¹)(OR²²)、—JP(O)(OR²¹)(OR²²)、—JOP(O)(OR²¹)R²²、—JP(O)(OR²¹)R²²、—JOP(O)R²¹R²²、—JP(O)R²¹R²²、—JSP(O)(OR²¹)(OR²²)、—JSP(O)(OR²¹)(R²²)、—JSP(O)(R²¹)(R²²)、—JNR⁹P(O)(NHR²¹)(NHR²²)、—JNR⁹P(O)(OR²¹)(NHR²²)、—JNR⁹P(O)(OR²¹)(OR²²)、—JC(S)R²¹、—JNR²¹SO₂R²²、—JNR⁹S(O)NR¹⁰R²²、—JNR⁹SO₂NR¹⁰R²²、—JSO₂NR⁹COR²²、—JSO₂NR⁹CONR²¹R²²、—JNR²¹SO₂R²²、—JC(O)NR²¹SO₂R²²、—JC(NH₂)NR²²、—JC(NH₂)NR⁹S(O)₂R²²、—JOC(O)NR²¹R²²、—JNR²¹C(O)OR²²、—JNR²¹OC(O)R²²、—(CH₂)_{1~4}C(O)NR²¹R²²、—JC(O)R²⁴R²⁵、—JNR⁹C(O)R²¹、—JC(O)R²¹、—JNR⁹C(O)NR¹⁰R²²、—CCR²¹、—(CH₂)_{1~4}OC(O)R²¹及び—JC(O)OR²³（いずれの場合も(x)は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、—B(OH)₂、—Si(CH₃)₃、—COOH、—CONH₂、—P(O)(OH)₂、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、—C₀～C₂アルキル（モノー及びジ—C₁～C₄アルキルアミノ）、C₁～C₆アルキルエステル、C₁～C₄アルキルアミノ、C₁～C₄ヒドロキシルアルキル、C₁～C₂ハロアルキル及びC₁～C₂ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換されていてもよい）、

30

40

50

(y) ナフチル、ナフチルオキシ、インダニル、N、O及びSから選ばれる1個又は2個のヘテロ原子を含有する(4員～7員のヘテロシクロアルキル) $C_0 \sim C_4$ アルキル、並びにN、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有し、各環中に4個～7個の環原子を含有する二環式複素環(いずれの場合も(y)は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、(モノー及びジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ) $C_0 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルエステル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $-SO_2 R^9$ 、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換される)、並びに、

10

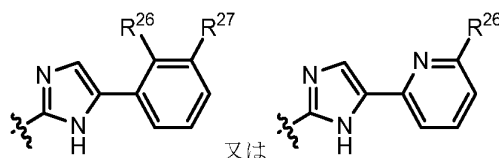
(z) テトラゾリル、(フェニル) $C_0 \sim C_2$ アルキル、(フェニル) $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、フェノキシ、並びにN、O、B及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員のヘテロアリール(いずれの場合も(z)は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、(モノー及びジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ) $C_0 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルエステル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $-SO_2 R^9$ 、 $-OSi(CH_3)_2 C(CH_3)_3$ 、 $-Si(CH_3)_2 C(CH_3)_3$ 、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換される)。

20

【0149】

一実施形態では、 $-L-B-$ は、

【化23】



(式中、 R^{26} 及び R^{27} は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル(モノー及びジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ)、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $-C_0 \sim C_4$ アルコキシ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシ及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルキルチオから選ばれる)である。

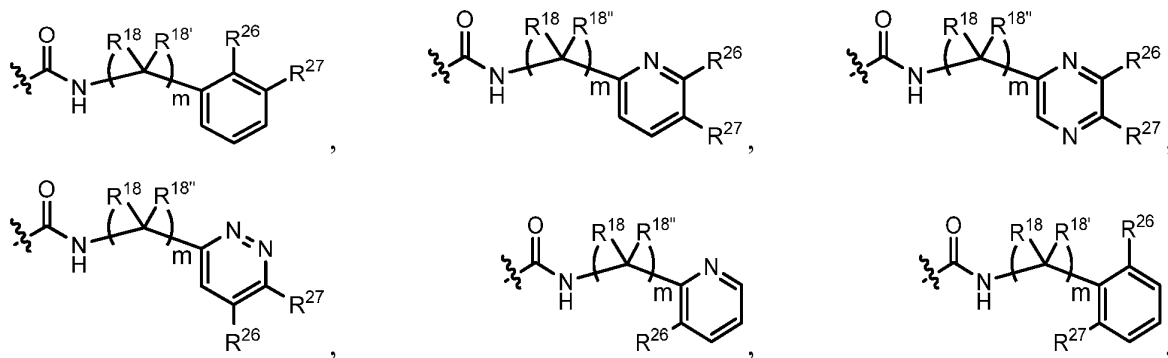
30

【0150】

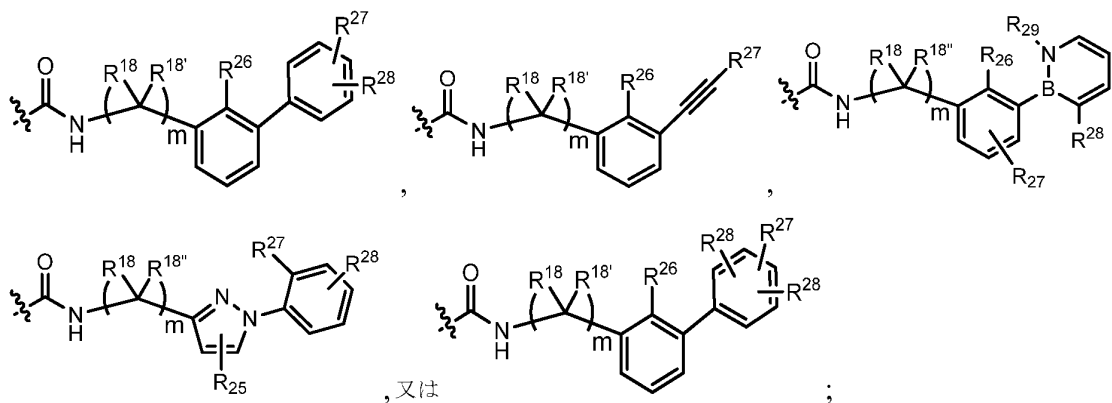
非限定的な $L-B$ の実施形態

別の実施形態では、 $-L-B-$ は、

【化24】



40



(式中、 R^{18} 及び $R^{18'}$ は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシメチル及びメチルから選ばれ、 m は 0 又は 1 であり、

R^{26} 、 R^{27} 及び R^{28} は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキル、(モノー及びジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ) $C_0 \sim C_4$ アルキル、($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_4$ アルキル、(アリール) $C_0 \sim C_4$ アルキル、(ヘテロアリール) $C_0 \sim C_4$ アルキル及び $-C_0 \sim C_4$ アルコキシ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)から選ばれ、いずれの場合も水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ以外の R^{26} 、 R^{27} 及び R^{28} は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる 1 つ若しくは複数の置換基で置換され、

R^{29} は水素、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル又は $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ である)である。

【0151】

一実施形態では、 m は 0 である。

【0152】

一実施形態では、本開示は、 B が 2-フルオロ-3-クロロフェニルである式 I の化合物及び塩を更に含む。別の実施形態では、2-ブロモ-ピリジン-6-イル、1-(2, 2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル、2, 2-ジクロロシクロプロピルメチル又は 2-フルオロ-3-トリメチルシリルフェニル等の別の炭素環式、アリール、複素環式又はヘテロアリール基が使用される。

【0153】

別の実施形態では、 B はフェニル、ピリジル又はインダニルであり、その各々が非置換であるか、又は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキル、(モノー及びジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ) $C_0 \sim C_4$ アルキル、($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_4$ アルキル、 $-C_0 \sim C_4$ アルコキシ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、(フェニル) $C_0 \sim C_2$ アルキル、(ピリジル) $C_0 \sim C_2$ アルキルから独立して選ばれる 1 つ若しくは複数の置換基で置換され、いずれの場合も水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ以外の置換基は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $-\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる 1 つ若しくは複数の置換基で置換される。

【0154】

別の実施形態では、 B はクロロ、ブロモ、ヒドロキシル、 $-\text{SCF}_3$ 、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、トリフルオロメチル、フェニル及びトリフルオロメトキシから選ばれる 1 つ、2 つ又は 3 つの置換基で置換されたフェニル又はピリジルであり、い

10

20

30

40

50

ずれの場合もクロロ、ブロモ、ヒドロキシル、 $-SCF_3$ 以外の置換基は任意に置換されていてもよい。

【0155】

幾つかの実施形態では、Bは2-フルオロ-3-クロロフェニル又は2-フルオロ-3-トリフルオロメトキシフェニル基である。

【0156】

一実施形態では、Bはハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ及びトリフルオロメチルで任意に置換されたピリジルである。

【0157】

一実施形態では、Bはハロゲン、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、トリフルオロメチル及び任意に置換されたフェニルから独立して選択される1つ、2つ又は3つの置換基で置換されたフェニルである。

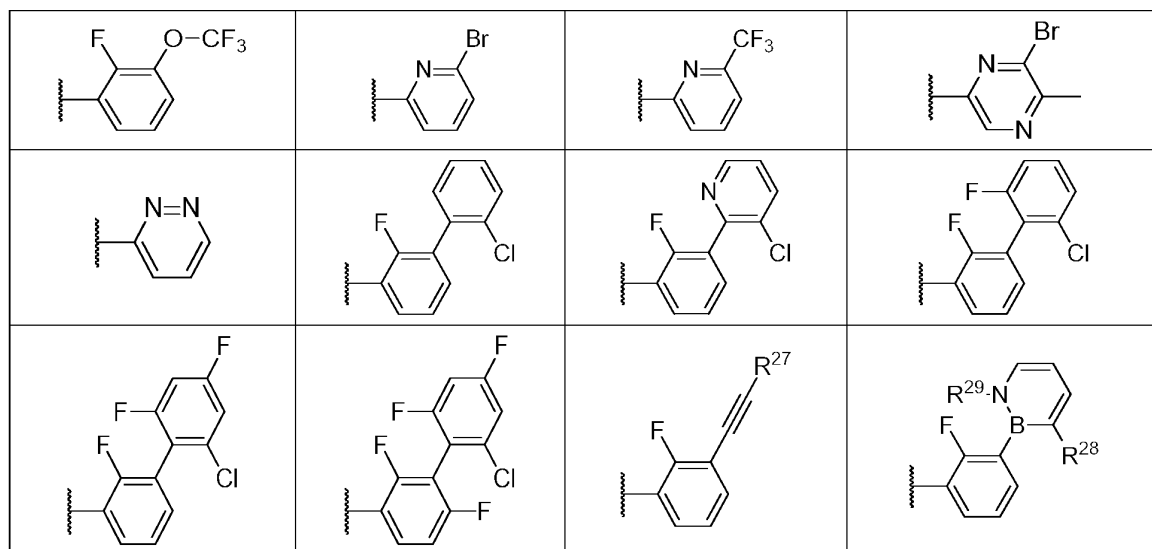
【0158】

一実施形態では、 R^{23} はいずれの場合にも独立して ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル) $C_0 \sim C_4$ アルキル、(フェニル) $C_0 \sim C_4$ アルキル、N、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する (4員～7員のヘテロシクロアルキル) $C_0 \sim C_4$ アルキル、並びにN、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を有する (5員又は6員の不飽和又は芳香族複素環) $C_0 \sim C_4$ アルキルから選ばれる。

【0159】

一実施形態では、Bは、

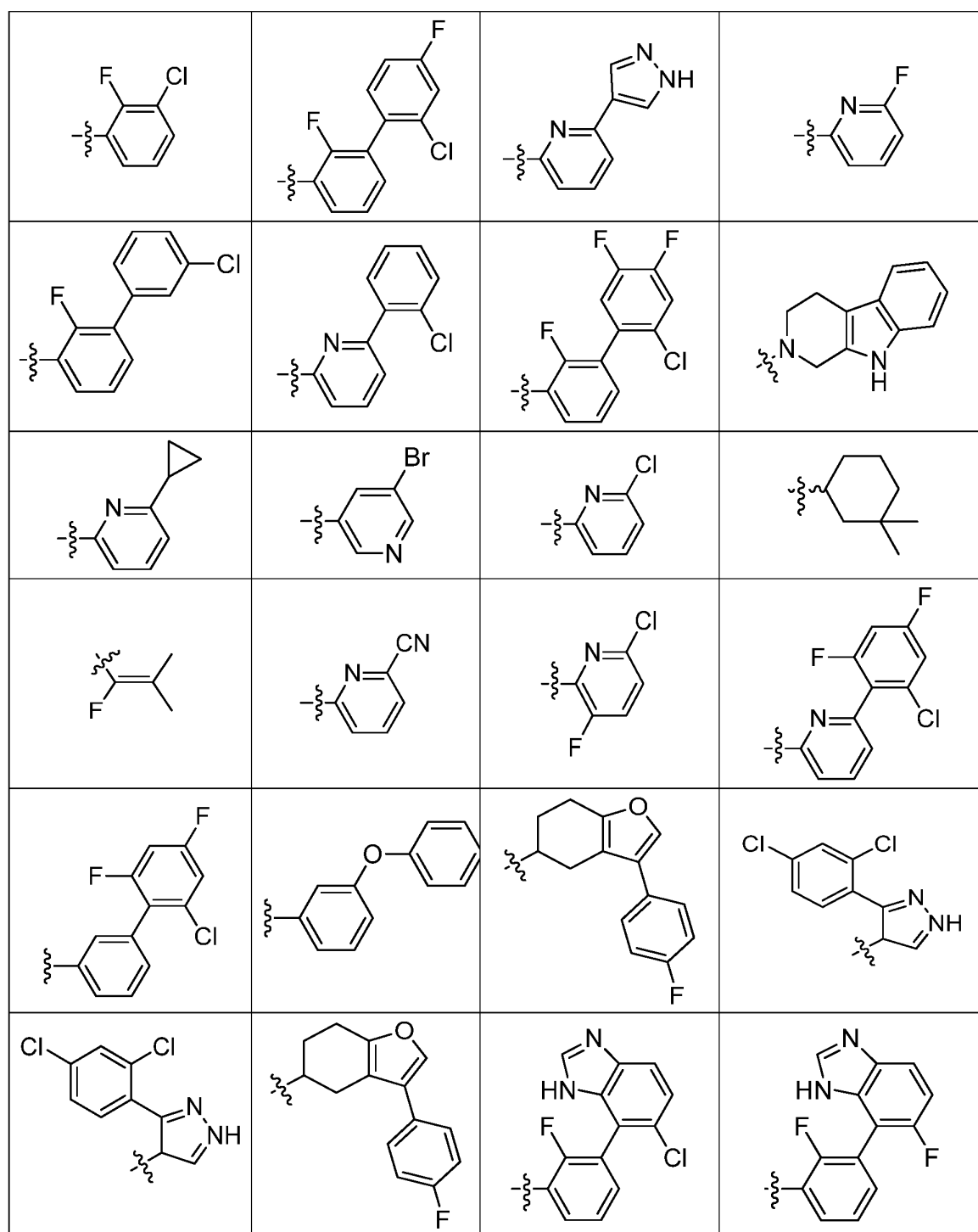
【化25】



10

20

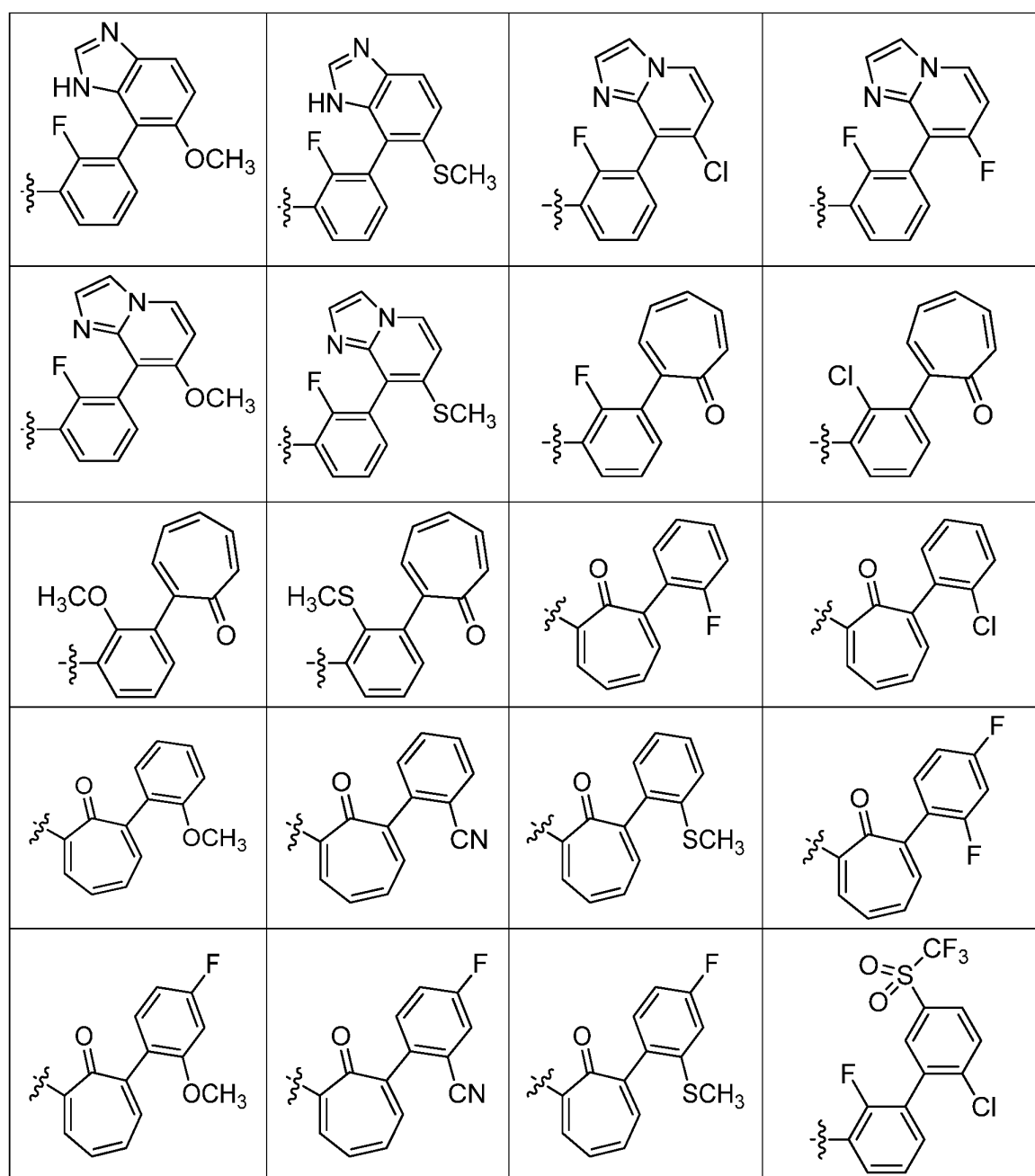
30



10

20

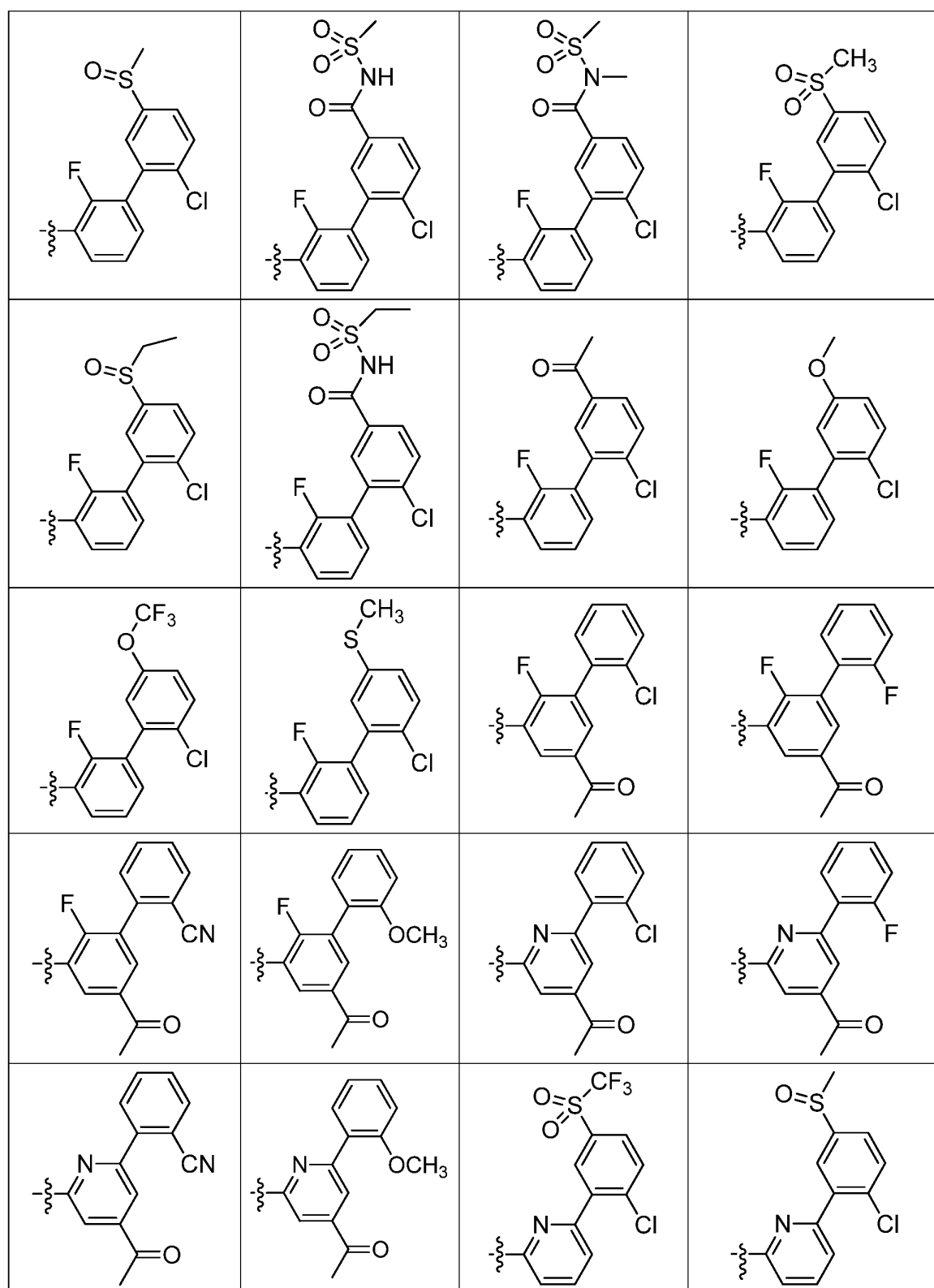
30



10

20

30

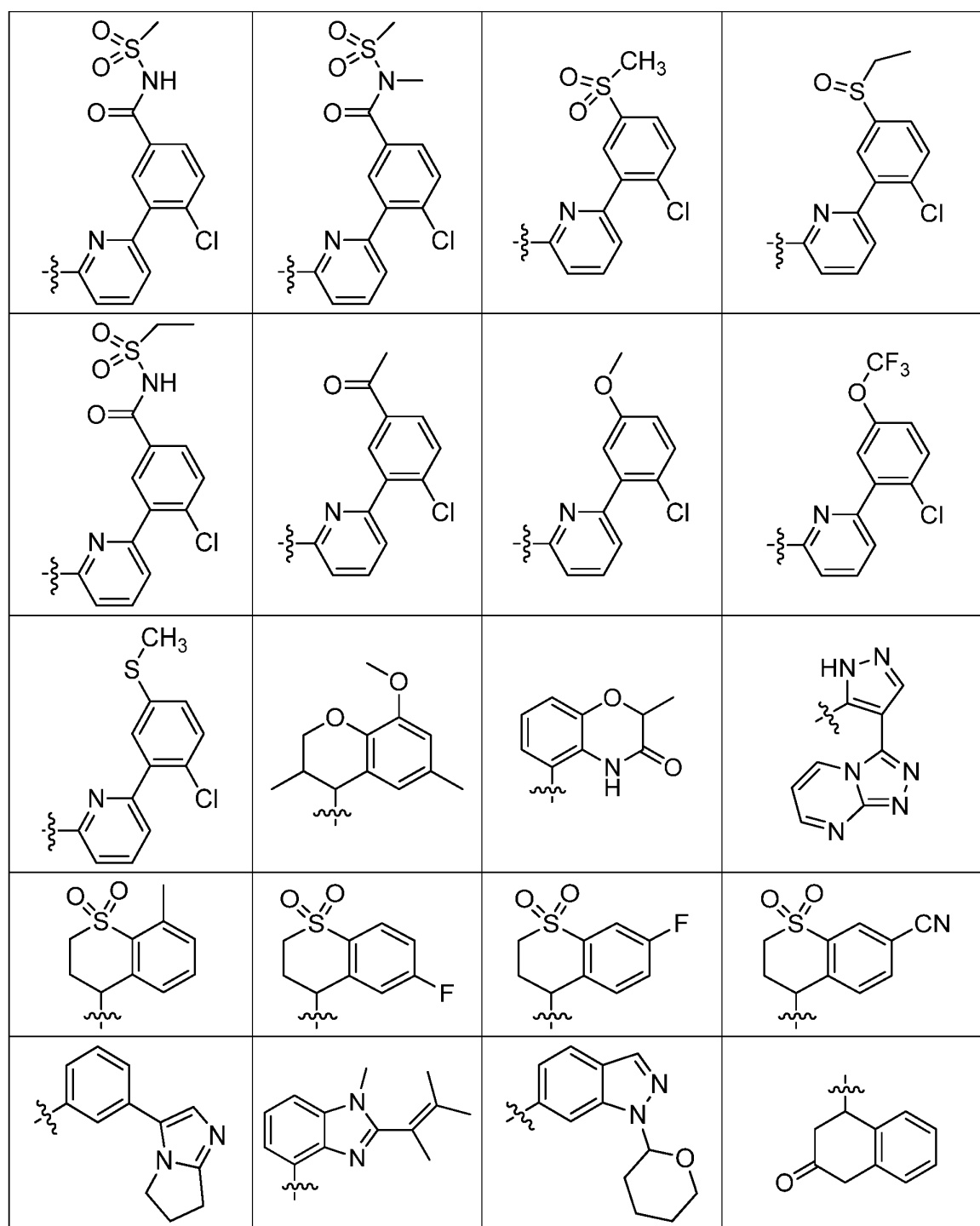


10

20

30

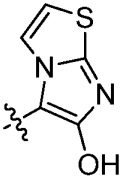
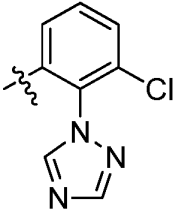
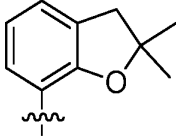
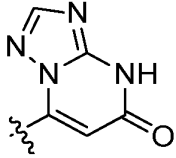
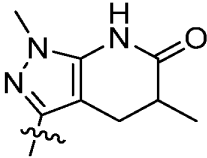
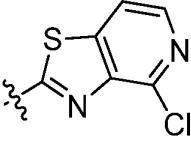
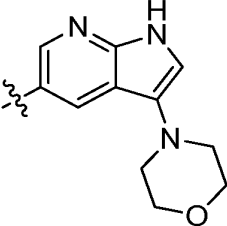
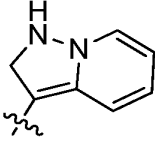
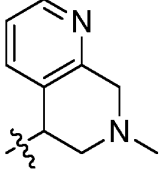
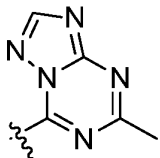
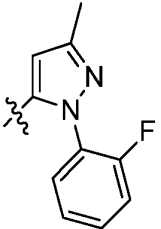
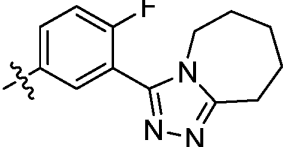
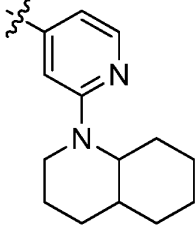
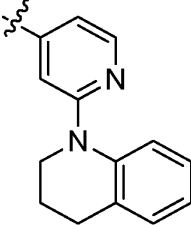
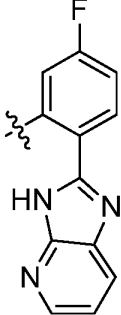
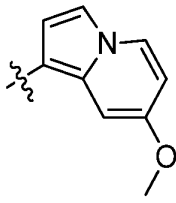
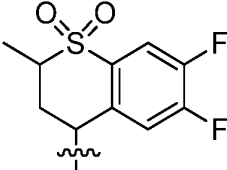
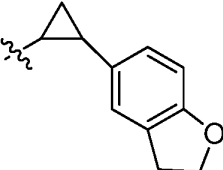
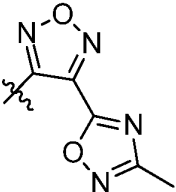
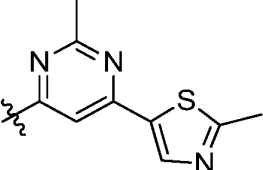
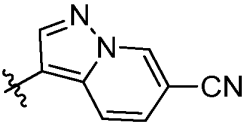
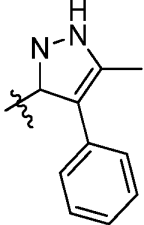
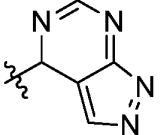
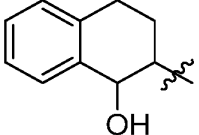
40



10

20

30

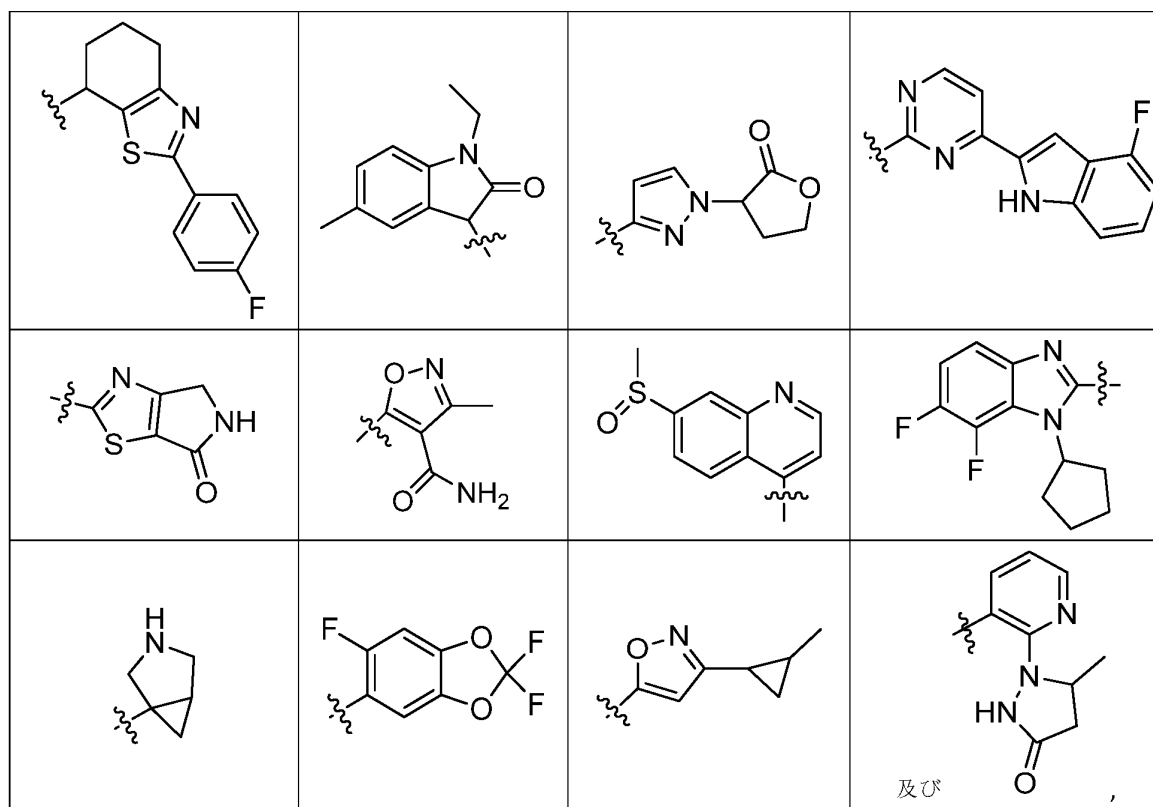
			
			
			
			
			
			

10

20

30

40



10

20

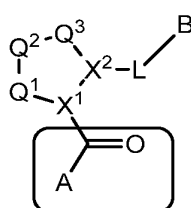
(式中、 R^{27} は水素、メチル又はトリフルオロメチルであり、 R^{28} は水素又はハロゲンであり、 R^{29} は水素、メチル、トリフルオロメチル又は $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ である) から選択される。

【0160】

中心コアの (C=O) A 置換基

式 I 中の中心コアの (C=O) A 置換基を下記に例示する：

【化26】

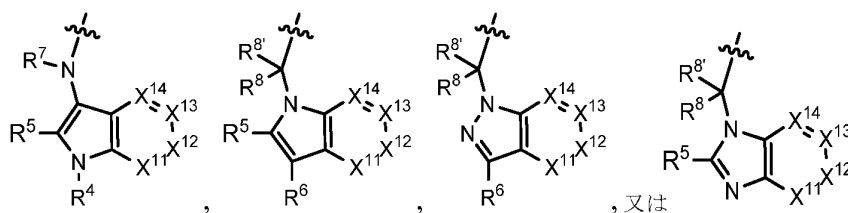


30

【0161】

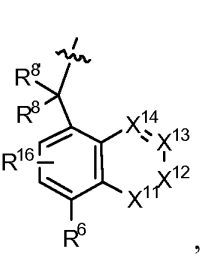
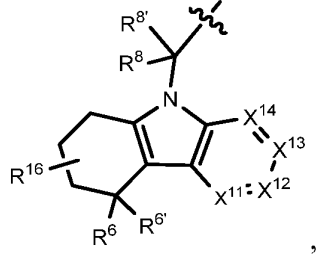
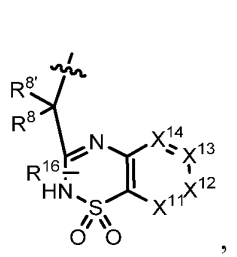
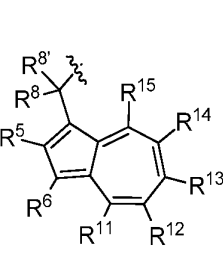
A は (k) 及び (1) から選ばれる基であり、ここで (k) は、

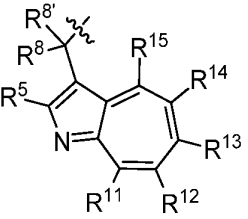
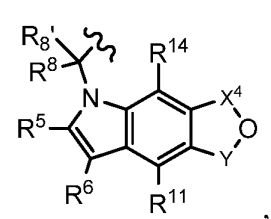
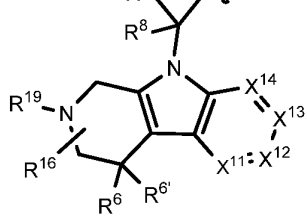
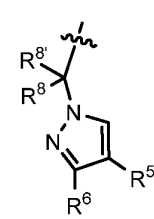
【化27】

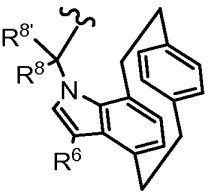
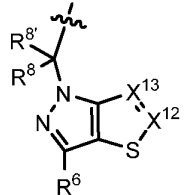
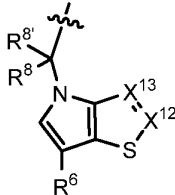
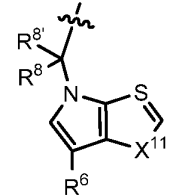
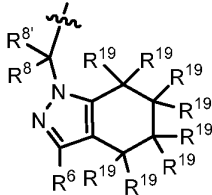


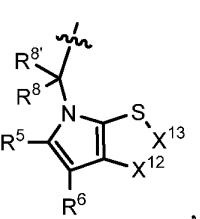
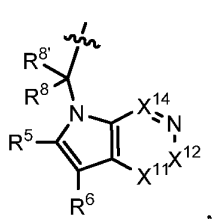
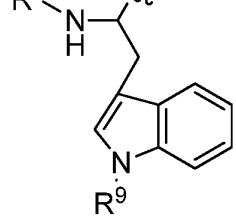
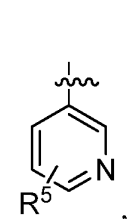
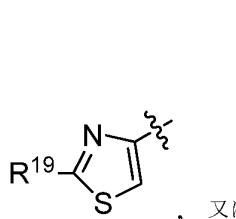
40

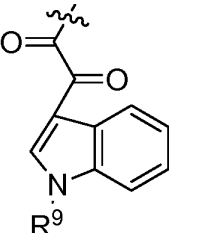
であり、(1) は、



【 0 1 6 2 】

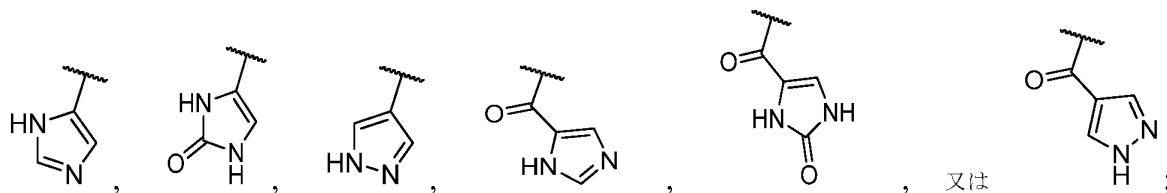
40

R^{101} は水素、アルキル、カルボキシである。

R^4 は (m) 又は (n) である :

(n) 水素、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル ($\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル)、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ アルキル ($\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル)、

【化 29】



いずれの場合も水素、 $-\text{CHO}$ 及び $-\text{CONH}_2$ 以外の R^4 は非置換であるか、又はアミノ、イミノ、ハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、シアノイミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルコキシ、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ アルキル（モノー及びジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルアミノ）、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシの1つ若しくは複数で置換される。

10

【0165】

R^5 及び R^6 は独立して(o)及び(p)から選ばれる：

(o) $-\text{CHO}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{CH}_3)$ 又は $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルカノイル、

(p) 水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ アルキル、 $-\text{C}(\text{NH}_2)\text{C}_1 \sim \text{C}_3$ ハロアルキル、 $-\text{CF}(\text{C}=\text{CH}_2)$ 、 $-\text{C}(=\text{NCN})\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル）、 $-\text{C}(\text{O})\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル）、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^9)_2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{R}^9)(\text{R}^{10})$ 、 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、フェニル、又は5員若しくは6員のヘテロアリール。

20

【0166】

水素、ヒドロキシル、シアノ及び $-\text{COOH}$ 以外の R^5 及び R^6 は各々非置換であるか、又は任意に置換される。例えば、水素、ヒドロキシル、シアノ及び $-\text{COOH}$ 以外の R^5 及び R^6 はハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、イミノ、シアノ、シアノイミノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシ、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ アルキル（モノー及びジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルアミノ）、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシ、 $\text{C}(\text{O})$ アルキル、 $\text{C}(\text{O})$ シクロアルキル、 $\text{C}(\text{O})$ アリール、 $\text{C}(\text{O})$ 複素環及び $\text{C}(\text{O})$ ヘテロアリールから独立して選ばれる1つ又は複数の置換基で置換されていてもよい。

30

【0167】

$\text{R}^{6'}$ は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル若しくは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルコキシであるか、又は R^6 及び $\text{R}^{6'}$ はともにオキソ基、ビニル基若しくはイミノ基を形成していてもよい。

【0168】

R^7 は水素、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル又は $-\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル）である。

【0169】

R^8 及び $\text{R}^{8'}$ は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ及び（ $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルアミノ） $\text{C}_0 \sim \text{C}_2$ アルキルから選ばれるか、又は R^8 及び $\text{R}^{8'}$ はともにオキソ基を形成するか、又は結合する炭素とともに3員の炭素環を形成していてもよい。

40

【0170】

R^{16} はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ アルカノイル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル（モノー及びジ- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキルアミノ）、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_4$ アルキル（ $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$ シクロアルキル）、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルキル及び $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる0又は1つ以上の置換基である。

50

【0171】

R¹⁹は水素、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルカノイル、
 -SO₂C₁～C₆アルキル、(モノー及びジ- C₁～C₆アルキルアミノ) C₁～C₄
 アルキル、-C₀～C₄アルキル(C₃～C₇シクロアルキル)、-C₀～C₄アルキ
 ル(C₃～C₇ヘテロシクロアルキル)、-C₀～C₄アルキル(アリール)、C₀～C₄
 アルキル(ヘテロアリール)であり、いずれの場合も水素以外のR¹⁹はハロゲン、ヒ
 ドロキシル、アミノ、-COOH及び-C(O)OC₁～C₄アルキルから独立して選ば
 れる0又は1つ以上の置換基で置換される。

【0172】

X¹¹はN又はCR¹¹である。

10

【0173】

X¹²はN又はCR¹²である。

【0174】

X¹³はN又はCR¹³である。

【0175】

X¹⁴はN又はCR¹⁴である。

【0176】

X¹¹、X¹²、X¹³及びX¹⁴のうち2つ以下がNである。

【0177】

R¹¹、R¹⁴及びR¹⁵はいずれの場合にも独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル
 、ニトロ、シアノ、-NR⁹C(O)R¹⁰、C(O)NR⁹R¹⁰、-O(P(O)(O
 R⁹)₂、-(P(O)(OR⁹)₂、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂
 ～C₆アルケニル(アリール)、C₂～C₆アルケニル(シクロアルキル)、C₂～C₆
 アルケニル(複素環)、C₂～C₆アルケニル(ヘテロアリール)、C₂～C₆アルキニ
 ル、C₂～C₆アルキニル(アリール)、C₂～C₆アルキニル(シクロアルキル)、C₂
 ～C₆アルキニル(複素環)、C₂～C₆アルキニル(ヘテロアリール)、C₂～C₆
 アルカノイル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆チオアルキル、-C₀～C₄アルキル
 (モノー及びジ- C₁～C₆アルキルアミノ)、-C₀～C₄アルキル(C₃～C₇シク
 ロアルキル)、(フェニル)C₀～C₄アルキル、N、O及びSから独立して選ばれる1
 個、2個又は3個のヘテロ原子を有する(4員～7員のヘテロシクロアルキル)C₀～C
 4アルキル、並びにN、O及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子
 を有する(5員又は6員の不飽和又は芳香族複素環)C₀～C₄アルキル)、-C₀～C
 4アルコキシ(C₃～C₇シクロアルキル)、C₁～C₂ハロアルキル並びにC₁～C₂
 ハロアルコキシから選ばれる。代替的には、R¹³及びR¹⁴はともに任意に置換された
 シクロアルキル、複素環又はヘテロアリール環であり得る架橋を形成してもよい。

20

30

【0178】

一実施形態では、R⁵及びR⁶は独立して-CHO、-C(O)NH₂、-C(O)N
 H(CH₃)、C₂～C₆アルカノイル及び水素から選ばれる。

【0179】

一実施形態では、水素、ヒドロキシル、シアノ及び-COOH以外のR⁵及びR⁶は各
 々非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、イミノ、シアノ、シアノイミ
 ノ、C₁～C₂アルキル、C₁～C₄アルコキシ、-C₀～C₂アルキル(モノー及びジ
 -C₁～C₄アルキルアミノ)、C₁～C₂ハロアルキル、C₁～C₂ハロアルコキシ、
 C(O)アルキル、C(O)シクロアルキル、C(O)アリール、C(O)複素環及びC
 (O)ヘテロアリールから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換される。

40

【0180】

一実施形態では、R⁸及びR^{8'}は独立して水素又はメチルである。

【0181】

一実施形態では、R⁸及びR^{8'}は水素である。

【0182】

50

一実施形態では、 R^7 は水素又はメチルである。

【0183】

一実施形態では、 R^7 は水素である。

【0184】

代替的な実施形態では、2つのA基が所望の目的を達成する好適な連結基を介して結合し、二量体を形成してもよい。連結基の例としては、尿素、アミド、 $-C(O)-C(O)-$ 、カルバメート及びケトンが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、2つのヘテロアリール環、例えば2つのインドール環が尿素を介して連結し、インドール-NHC(O)NH-インドールを形成する。

【0185】

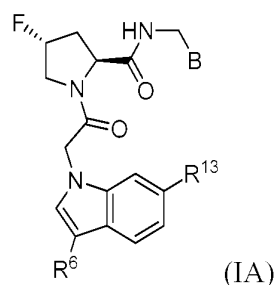
式IA、IB、IC及びIDの実施形態

本発明を更に示すために、式IA、IB、IC及びIDの様々な実施形態を提示する。これらは、本発明に提示の化合物における変化の一部を示すために例として提示され、式I~XXXのいずれにも適用することができる。

【0186】

一態様では、本開示は式IA：

【化30】

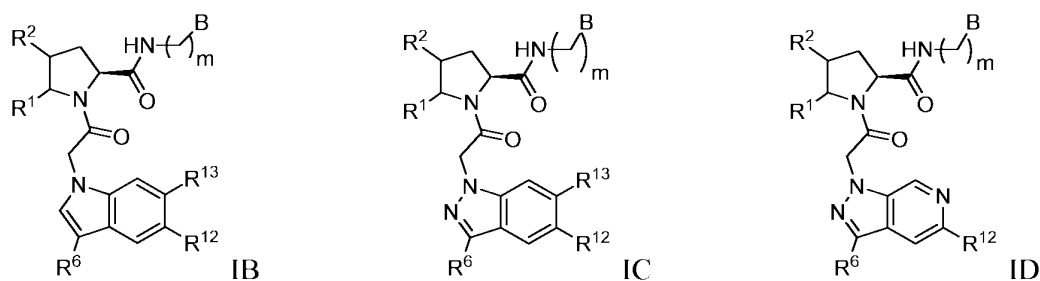


(式中、 R^6 、 R^{13} 及びBはこの可変部分について本明細書に記載の定義のいずれかを有し得る)の化合物及び塩を含む。

【0187】

別の態様では、本開示は式IB、IC及びIDの化合物及び塩を含む。

【化31】



【0188】

式IA、IB、IC及びIDにおいて、可変部分は安定した化合物をもたらす本明細書に記載の定義のいずれかを含み得る。

【0189】

式VIIの実施形態

本発明を更に示すために、式VIIの様々な実施形態を提示する。一態様では、本開示は式VII：

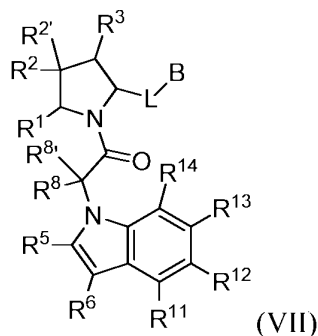
10

20

30

40

【化 3 2】



10

(式中、 R^1 、 R^2 、 $R^{2'}$ 及び R^3 は独立して水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $-C_0 \sim C_2$ アルキル $NR^9 R^{10}$ 、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $-O-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選ばれ、 R^8 及び $R^{8'}$ は独立して水素、ハロゲン及びメチルから選ばれ、 R^5 は水素、ヒドロキシル、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $-C(O)C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル又は $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシであり、 R^6 は $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)$ (シクロプロピル) 又は $-エチル$ (シアノイミノ) であり、 R^{11} 及び R^{14} は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ チオアルキル、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル (モノー及びジ- $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ)、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $-OC_0 \sim C_4$ アルキル ($C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから選ばれる) の化合物及び塩を含む。

20

【0190】

式 I のプロドラッグも開示の範囲内である。

30

【0191】

I I I. 医薬品の調製

本明細書に開示の化合物は純粋な (neat) 化学物質として投与することができるが、治療を必要とする宿主に対して有効量の選択される本明細書に記載の式 I の化合物を含む医薬組成物としても投与することができる。したがって、本開示は、有効量の式 I の化合物又は薬学的に許容可能な塩を少なくとも 1 つの薬学的に許容可能な担体とともに含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、活性薬剤として式 I の化合物又は塩のみ、又は代替的な実施形態では、式 I の化合物及び少なくとも 1 つの更なる活性薬剤を含有し得る。幾つかの実施形態では、医薬組成物は単位投薬形態中に約 0.1 mg ~ 約 2000 mg、約 10 mg ~ 約 1000 mg、約 100 mg ~ 約 800 mg 又は約 200 mg ~ 約 600 mg の式 I の化合物、及び任意に約 0.1 mg ~ 約 2000 mg、約 10 mg ~ 約 1000 mg、約 100 mg ~ 約 800 mg 又は約 200 mg ~ 約 600 mg の更なる活性薬剤を含有する投薬形態である。例は少なくとも 25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、700 mg 又は 750 mg の活性化化合物又はその塩を含む投薬形態である。医薬組成物はモル比の式 I の化合物及び更なる活性薬剤も含み得る。例えば、医薬組成物は約 0.5 : 1、約 1 : 1、約 2 : 1、約 3 : 1 又は約 1.5 : 1 ~ 約 4 : 1 のモル比の別の抗炎症剤を含有し得る。

40

【0192】

本明細書で開示される化合物は経口で、局部的に、非経口的に、吸入又はスプレーによって、舌下で、眼インプラントを含むインプラントにより、経皮的に、口腔投与により、

50

直腸で、点眼剤、眼内注射剤を含む注射剤として、静脈内、大動脈内、頭蓋内、又は他の手段によって従来の薬学的に許容可能な担体を含有する投薬単位配合物中で投与することができる。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、丸薬、カプセル、錠剤、シロップ、経皮パッチ又は点眼剤として配合することができる。錠剤及びカプセル等の一部の投薬形態は、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を含有する適切なサイズの単位用量へと分割される。

【0193】

担体には賦形剤及び希釈剤が含まれ、それらを治療される患者への投与に好適なものとするのに十分に高純度及び十分に低毒性である必要がある。担体は不活性であってもよく、又はその独自の薬効を有していてもよい。化合物と併せて用いられる担体の量は、化合物の単位用量当たり投与に実用的な量の材料を与えるのに十分である。

10

【0194】

担体の種類としては、結合剤、緩衝剤、着色料、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、着香剤、流動促進剤 (glidants)、潤滑剤、保存料、安定剤、界面活性剤、錠剤化剤及び湿潤剤が挙げられるが、これらに限定されない。一部の担体は2つ以上の種類に挙げられる場合があり、例えば植物油は一部の配合物で潤滑剤として、他の配合物で希釈剤として使用することができる。例示的な薬学的に許容可能な担体としては、糖、デンプン、セルロース、トラガント末、モルト、ゼラチン、タルク及び植物油が挙げられる。本発明の化合物の活性を実質的に妨げない任意の活性薬剤が医薬組成物に含まれていてもよい。

20

【0195】

医薬組成物／合剤は経口投与用に配合することができる。これらの組成物は所望の結果を達成する任意の量の式 I の活性化合物、例えば 0.1 重量%～99 重量% (wt. %) の式 I の化合物、通常は少なくとも約 5 wt. % の式 I の化合物を含有し得る。幾つかの実施形態は、約 25 wt. %～約 50 wt. % 又は約 5 wt. %～約 75 wt. % の式 I の化合物を含有する。

【0196】

本発明の補体 D 因子阻害剤は例えば全身的又は局所的に投与することができる。全身投与としては、例えば経口投与、経皮投与、皮下投与、腹腔内投与、皮下投与、経鼻投与、舌下投与又は直腸投与が挙げられる。眼投与のための局所投与としては、局部投与、硝子体内投与、眼周囲投与、経強膜投与、球後投与、強膜近傍 (juxtasclearal) 投与、テノン嚢下 (sub-tenon) 投与、又は眼内デバイスによる投与が挙げられる。阻害剤は硝子体内若しくは経強膜的に埋め込まれた持続送達デバイス、又は他の既知の局所眼送達手段を介して送達することができる。

30

【0197】

I V. 治療方法

本明細書に開示の化合物及び医薬組成物は補体経路、特に補体 D 因子によって変調される経路によって媒介される障害の治療又は予防に有用である。幾つかの実施形態では、障害は宿主における炎症性障害、免疫障害、自己免疫障害又は補体 D 因子関連障害である。一実施形態では、障害は眼障害である。本開示の化合物及び組成物によって治療又は予防され得る補体媒介障害としては、敗血症の炎症作用、全身性炎症反応症候群 (SIRS)、虚血／再灌流傷害 (I/R 傷害)、乾癬、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス (SLE)、発作性夜間血色素尿症 (PNH)、遺伝性血管浮腫、多発性硬化症、外傷、熱傷、毛細血管漏出症候群、肥満、糖尿病、アルツハイマー型認知症、脳卒中、統合失調症、癲癇、加齢黄斑変性、緑内障、糖尿病性網膜症、喘息、アレルギー、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS)、溶血性尿毒症症候群 (HUS)、嚢胞性線維症、心筋梗塞、ループス腎炎、クローン病、関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症、移植片拒絶反応、胎児消失の予防、生体材料反応 (例えば血液透析、インプラントにおける)、C3 系球体腎炎、腹部大動脈瘤、視神経脊髄炎 (NMO)、血管炎、神経障害、ギランバレー症候群、外傷性脳損傷、パーキンソン病、不適切な又は望ましくない補体活性化の障害、血液透析合併症、超急性同種移植片拒絶、異種移植片拒絶、I L-

40

50

2 療法時のインターロイキン-2 誘導毒性、炎症性障害、自己免疫疾患の炎症、成人呼吸窮迫症候群、火傷又は凍傷を含む熱傷害 (thermal injury)、心筋炎、虚血後再灌流病態、バルーン血管形成術、心肺バイパス又は腎臓バイパスにおけるポストポンプ (post-pump) 症候群、血液透析、腎臓虚血、大動脈再建術後の腸間膜動脈再灌流、免疫複合体障害及び自己免疫疾患、SLE 腎炎、増殖性腎炎、肝線維症、溶血性貧血、組織再生及び神経再生が挙げられるが、これらに限定されない。加えて、他の既知の補体関連疾患は肺疾患及び障害、例えば呼吸困難、喀血、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、気腫、肺塞栓症及び梗塞、肺炎、線維形成粉塵疾患 (fibrogenic dust diseases)、不活性粉塵及び鉱物 (例えばケイ素、炭塵、ペリリウム及びアスベスト)、肺線維症、有機粉塵疾患、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起因する)、煙傷害 (smoke injury)、熱傷害 (例えば火傷、凍傷)、気管支収縮、過敏性肺炎、寄生虫性疾患、グッドパスチャー症候群、肺血管炎、微量免疫型血管炎、免疫複合体関連炎症、ブドウ膜炎 (ベーチェット病及びブドウ膜炎の他の亜型を含む)、抗リン脂質抗体症候群、関節炎、自己免疫心臓病、炎症性腸疾患、虚血再灌流傷害、バラクローサイモン (Barraquer-Simons) 症候群、血液透析、全身性エリテマトーデス (systemic lupus)、エリテマトーデス (lupus erythematosus)、移植、中枢神経系の疾患及び他の神経変性病態、糸球体腎炎 (膜増殖性糸球体腎炎を含む)、水疱形成性皮膚疾患 (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、MPGN II、ブドウ膜炎、成人黄斑変性、糖尿病性網膜症、網膜色素変性症、黄斑浮腫、ベーチェットブドウ膜炎、多病巣性脈絡膜炎、フォークト小柳原田症候群、中間部ブドウ膜炎、散弾脈絡網膜炎、交感性眼炎、眼部瘢痕性類天疱瘡、眼天疱瘡、非動脈炎性虚血性視神経症、術後炎症及び網膜静脈閉塞である。

【0198】

幾つかの実施形態では、補体媒介疾患は眼疾患 (初期又は血管新生型の加齢黄斑変性及び地図状萎縮を含む)、自己免疫疾患 (関節炎、関節リウマチを含む)、呼吸器疾患、心血管疾患を含む。他の実施形態では、本発明の化合物は、肥満及び他の代謝異常を含む脂肪酸代謝と関連する疾患及び障害の治療への使用に好適である。

【0199】

一実施形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、発作性夜間血色素尿症 (PNH) を治療する方法が提供される。別の実施形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、加齢黄斑変性 (AMD) を治療する方法が提供される。別の実施形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、関節リウマチを治療する方法が提供される。別の実施形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、多発性硬化症を治療する方法が提供される。別の実施形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、重症筋無力症を治療する方法が提供される。別の実施形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、非典型溶血性尿毒症症候群 (aHUS) を治療する方法が提供される。別の実施形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、C3 糸球体腎炎を治療する方法が提供される。別の実施形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、腹部大動脈瘤を治療する方法が提供される。別の実施形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、視神経脊髄炎 (NMO) を治療する方法が提供される。

【0200】

幾つかの実施形態では、本発明は、それを必要とする宿主に有効量の本発明の式 I の化合物を投与することによって炎症性障害又は補体関連疾患を治療又は予防する方法を提供する。幾つかの実施形態では、本発明は、有効量の式 I の化合物又は薬学的に許容可能な

塩を、D因子媒介炎症性障害を有する患者に与えることによって炎症性障害、より一般には免疫障害、自己免疫障害又は補体D因子関連疾患を治療又は予防する方法を提供する。式Iの化合物又は塩は活性薬剤のみとして与えても、又は1つ若しくは複数の更なる活性薬剤とともに与えてもよい。

【0201】

一実施形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、補体カスケードにおける機能不全と関連する障害を治療する方法が提供される。一実施形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、被験体において副補体経路の活性化を阻害する方法が提供される。一実施形態では、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の式Iの化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む、被験体におけるD因子活性を変調する方法が提供される。

10

【0202】

「予防」は本開示で使用される場合、化合物を投与していない患者における症状の発現の可能性と比較して、化合物を予防的に投与した患者において症状の発現の可能性を低減すること、又は化合物を投与していない、障害若しくは病態を有する患者が経験する症状の重症度と比較して、化合物を予防的に投与した患者における症状の重症度を低減することを意味する。代替的な実施形態では、有効量の式Iの化合物を補体D因子関連障害の予防又は予防法に使用する。

【0203】

20

有効量の本発明の医薬組成物／合剤は、(a)炎症性障害、自己免疫障害を含む免疫障害又は補体D因子関連疾患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、自己免疫障害を含む免疫障害又は補体D因子関連疾患の退行をもたらす、又は(c)炎症性障害、自己免疫障害を含む免疫障害又は補体D因子関連疾患の治療をもたらすのに十分な量であり得る。

【0204】

有効量の本明細書に記載の化合物又は医薬組成物は、臨床効果をもたらすために患者に投与した場合に十分な量の活性薬剤も与える。かかる量は、例えば薬剤の血中濃度を検査することによって実験的に、又はバイオアベイラビリティを算出することによって理論的に確認することができる。

30

【0205】

V. 併用療法

一実施形態では、式Iの化合物又は塩は、少なくとも1つの更なる補体系の阻害剤又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又は交互に与えることができる。一実施形態では、式Iの化合物又は塩は補体C5阻害剤又はC5転換酵素阻害剤と組み合わせて与えることができる。別の実施形態では、式Iの化合物又は塩はエクリズマブと組み合わせて与えることができる。一実施形態では、式Iの化合物又は塩はD因子の更なる阻害剤と組み合わせて与えることができる。

【0206】

一実施形態では、式Iの化合物又は塩は、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与えることができる。一実施形態では、式Iの化合物又は塩はリトナビルとともに与えることができる。

40

【0207】

非限定的な実施形態では、式Iの化合物又は塩はプロテアーゼ阻害剤、可溶性補体調節因子、治療用抗体(モノクローナル又はポリクローナル)、補体成分阻害剤、受容体アゴニスト又はsiRNAとともに与えることができる。

【0208】

これらのカテゴリーの活性薬剤の非限定的な例は以下のとおりである：

プロテアーゼ阻害剤：血漿由来C1-INH濃縮物、例えばCetor(商標)(Sanquin)、Berinert-P(商標)(CSL Behring、Lev Pharma)及びCinryze(

50

商標)、並びに組み換えヒトC1阻害剤、例えばRhucin(商標)、
可溶性補体調節因子:可溶性補体受容体1(TP10)(Avant Immunotherapeutics)、
sCR1-sLex/TP-20(Avant Immunotherapeutics)、MLN-2222/C
AB-2(Millennium Pharmaceuticals)、Miroccept(Inflazyme Pharmaceu
ticals)、

治療用抗体:エクリズマブ/Soliris(Alexion Pharmaceuticals)、パキセリズ
マブ(Alexion Pharmaceuticals)、オフアツムマブ(Genmab A/S)、TNX-234(T
anox)、TNX-558(Tanox)、TA106(Taligen Therapeutics)、ニュートラ
ツマブ(G2 Therapies)、抗プロパージン(Novelmed Therapeutics)、HuMax-C
D38(Genmab A/S)、

補体成分阻害剤:Compstatin/POT-4(Potentia Pharmaceuticals)、A
RC1905(Archemix)、

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)。

【0209】

実施形態では、本発明は、それを必要とする被験体に本発明の化合物を含む組成物を有
効量投与することによって加齢黄斑変性(AMD)を治療又は予防する方法を提供する。
一実施形態では、本発明の組成物は抗VEGF薬と組み合わせて投与される。抗VEGF
薬の非限定的な例としては、アフリベルセプト(Eylea(商標);Regeneron Pharma
ceuticals)、ラニビズマブ(Lucentis(商標):Genentech及びNovartis)、及
びペガプタニブ(Macugen(商標);OSI Pharmaceuticals及びPfizer)、ベバシ
ズマブ(Avastin;Genentech/Roche)、酢酸アネコルタブ、乳酸スクアラミン、
並びにトリウムシノロンアセトニドを含むが、これに限定されないコルチコステロイドが
挙げられるが、これらに限定されない。

【0210】

別の実施形態では、式Iの化合物は眼の障害を治療するために第2の作用物質と組み合
わせることができる。

【0211】

眼用途に組み合わせて使用することができる治療剤のタイプの例としては、抗炎症薬、
抗菌剤、血管新生阻害薬、免疫抑制剤、抗体、ステロイド、降眼圧薬及びそれらの組合せ
が挙げられる。治療剤の例としては、アミカシン、酢酸アネコルタブ、アントラセンジオ
ン、アントラサイクリン、アゾール、アムホテリシン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(desamethazone)、エコナゾール、セフタジジム、エピボ
ドフィロトキシシン、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、硝酸ミコナ
ゾール、モキシフロキサシン、ナタマイシン、ネオマイシン、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、プレドニゾロン、酢酸プレドニゾロン、ペガプタ
ニブ、白金アナログ、ポリミキシンB、イセチオン酸プロパミジン、ピリミジンスクレオ
シド、ラニビズマブ、乳酸スクアラミン、スルホンアミド、トリウムシノロン、トリウム
シノロンアセトニド、トリアゾール、バンコマイシン、抗血管内皮成長因子(VEGF)
薬、VEGF抗体、VEGF抗体フラグメント、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、ビマトプロスト、ブリモニジン、ドルゾ
ラミド、アセタゾラミド、ピロカルピン、シプロフロキサシン、アジスロマイシン、ゲン
タマイシン、トブラマイシン、セファゾリン、ポリコナゾール、ガンシクロビル、シドフ
ォビル、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、フルオロメトロン、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、タクロリムス及びそれらの組合せが挙げられる。本明細書に開示の組成物及び方法によって治療することができ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、フックス角膜内皮変性症、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法及び治療、自己免疫性ブドウ膜炎、感染性ブドウ膜炎、前部ブドウ膜炎、後部ブドウ膜炎（トキソプラズマ症を含む）、全ブドウ膜炎、硝子体又は網膜の炎症性疾患、眼内炎の予防法及び治療、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、色素性緑内障並びにそれらの組合せが挙げられる。

10

【0212】

式 I の化合物又は式 I の化合物及び別の活性薬剤の組合せは、硝子体腔、網膜下腔、脈絡膜下腔、上強膜、結膜、強膜、前房及び角膜、並びにそれらの一部分（例えば上皮下、基質内、内皮）への注射によって眼の一部分に投与することができる。

【0213】

代替的な実施形態では、式 I の化合物又は式 I の化合物及び別の活性薬剤の組合せは、硝子体腔、網膜下腔、脈絡膜下腔、上強膜、結膜、強膜又は前房及び角膜、並びにそれらの一部分（例えば上皮下、基質内、内皮）に位置する病態を治療するため粘膜浸透粒子と結合することによって眼の一部分に投与することができる。粘膜浸透粒子は当該技術分野で既知であり、例えば Kala Pharmaceuticals の国際公開第 2013166436 号（その全体が引用することにより本明細書の一部をなす）に記載されている。

20

【0214】

他の実施形態では、眼への局部投与に好適な式 I の化合物を含む組成物が提供される。医薬組成物は、式 I の化合物を含むコア粒子を含み、式 I の化合物がコア粒子の少なくとも約 80 wt % を占め、コーティングが 1 つ又は複数の表面改変物質を含み、1 つ又は複数の表面改変物質がポロキサマー、ポリ（ビニルアルコール）又はポリソルベートの少なくとも 1 つを含む複数のコーティング粒子を含む。1 つ又は複数の表面改変物質は、コア粒子の外表面上に少なくとも 0.01 分子/nm の密度で存在する。1 つ又は複数の表面改変物質は、医薬組成物中に約 0.001 重量%～約 5 重量%の量で存在する。上記複数のコーティング粒子は約 1 ミクロン未満の平均最小断面寸法を有する。医薬組成物は、1 つ又は複数の眼に許容可能な担体、添加剤及び／又は希釈剤も含む。

30

【0215】

本開示の方法での使用に好適な粒子が楕円体、棒、円板、錐体、立方体、円柱、ナノヘリックス（nanohelices）、ナノスプリング（nanosprings）、ナノリング（nanorings）、棒状粒子、矢状粒子、涙滴状粒子、テトラポッド状粒子、プリズム状粒子、並びに複数の他の幾何学的及び非幾何学的形状を含むが、これらに限定されない様々な形状で存在し得ることが当業者には理解される。幾つかの実施形態では、本件で開示される粒子は球状である。

【0216】

一実施形態では、本発明は、それを必要とする被験体に本発明の化合物を含む組成物を有効量投与することによって発作性夜間血色素尿症（PNH）を治療又は予防する方法を提供する。一実施形態では、本発明は、それを必要とする被験体に本発明の化合物を含む組成物を、補体系の更なる阻害剤又は異なる生物学的作用機序を有する別の活性化合物と組み合わせて又は交互に有効量投与することによって発作性夜間血色素尿症（PNH）を治療又は予防する方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、それを必要とする被験体に本発明の化合物を含む組成物を、エクリズマブと組み合わせて又は交互に有効量投与することによって発作性夜間血色素尿症（PNH）を治療又は予防する方法を提供する。

40

【0217】

一実施形態では、本発明は、それを必要とする被験体に本発明の化合物を含む組成物を

50

有効量投与することによって関節リウマチを治療又は予防する方法を提供する。一実施形態では、本発明は、それを必要とする被験体に本発明の化合物を含む組成物を、補体系の更なる阻害剤と組み合わせて又は交互に有効量投与することによって関節リウマチを治療又は予防する方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、それを必要とする被験体に本発明の化合物を含む組成物を、メトトレキサートと組み合わせて又は交互に有効量投与することによって関節リウマチを治療又は予防する方法を提供する。

【0218】

幾つかの実施形態では、式 I の化合物は以下のものから選択される少なくとも 1 つの抗関節リウマチ薬と組み合わせて又は交互に投与される：アスピリン (Anacin、Ascriptin、Bayer Aspirin、Ecotrin) 及びサルサレート (Mono-Gesic、Salgesic) を含むサリチル酸塩；非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)；ジクロフェナク (Cataflam、Voltaren)、イブプロフェン (Advil、Motrin)、ケトプロフェン (Orudis)、ナプロキセン (Aleve、Naprosyn)、ピロキシカム (Feldene)、エトドラク (Lodine)、インドメタシン、オキサプロジン (Daypro)、ナブメトン (Relafen) 及びメロキシカム (Mobic) を含むシクロオキシゲナーゼ (COX-1 及び COX-2) 酵素の非選択的阻害剤；セレコキシブ (Celebrex) を含む選択的シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害剤；アザチオプリン (Imuran)、シクロスポリン (Sandimmune、Neoral)、金塩 (Ridaura、Solganal、Aurolate、Myochrysine)、ヒドロキシクロロキン (Plaquenil)、レフルノミド (Arava)、メトトレキサート (Rheumatrex)、ペニシラミン (Cuprimine) 及びスルファサラジン (Azulfidine) を含む疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD)；アバタセプト (Orencia)、エタネルセプト (Enbrel)、インフリキシマブ (Remicade)、アダリムマブ (Humira) 及びアナキンラ (Kineret) を含む生物製剤；ベタメタゾン (Celestone Soluspan)、コルチゾン (Cortone)、デキサメタゾン (Decadron)、メチルプレドニゾロン (Solumedrol、Depo Medrol)、プレドニゾロン (Delta-Cortef)、プレドニゾン (Deltasone、Orasone) 及びトリウムシノロン (Aristocort) を含むコルチコステロイド；オーラノフィン (Ridaura) を含む金塩；オーロチオグルコース (Solganal)；Aurolate；Myochrysine；又はそれらの任意の組合せ。

【0219】

一実施形態では、本発明は、それを必要とする被験体に本発明の化合物を含む組成物を有効量投与することによって、多発性硬化症を治療又は予防する方法を提供する。一実施形態では、本発明は、それを必要とする被験体に本発明の化合物を含む組成物を更なる補体系の阻害剤と組み合わせて又は交互に有効量投与することによって、多発性硬化症を治療又は予防する方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、それを必要とする被験体に本発明の化合物を含む組成物をコルチコステロイドと組み合わせて又は交互に有効量投与することによって、多発性硬化症を治療又は予防する方法を提供する。コルチコステロイドの例としては、プレドニゾン、デキサメタゾン、ソルメドロール及びメチルプレドニゾロンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0220】

一実施形態では、式 I の化合物を Aubagio (テリフルノミド)、Avonex (インターフェロン β -1a)、Betaseron (インターフェロン β -1b)、Copaxone (酢酸グラチラマー)、Extavia (インターフェロン β -1b)、Gilenya (フィンゴリモド)、Lemtrada (アテムツズマブ)、Novant rone (ミトキサントロン)、Plegri dy (ペグインターフェロン β -1a)、Rebif (インターフェロン β -1a)、Tecfidera (フマル酸ジメチル)、Tysabri (ナタリズマブ)、Sol u-Medrol (メチルプレドニゾロン)、

高用量経口 Deltasone（プレドニゾン）、H. P. Acthar ゲル（ACTH）及びそれらの組合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る。

【0221】

一態様では、式 I の化合物又は塩は免疫抑制剤又は抗炎症剤と組み合わせて又は交互に与えることができる。

【0222】

本発明の一実施形態では、本明細書に記載の化合物は少なくとも1つの免疫抑制剤と組み合わせて又は交互に投与することができる。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又はアスコマイシン、例えばシクロスポリン A（NEORAL（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又はその誘導体、例えばシロリムス（RAPAMUNE（商標））、エベロリムス（Certican（商標））、テムシロリムス、ゾタロリムス、バイオリムスー7、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 受容体モジュレーター、例えばフィンゴリモド又はその類縁体、抗IL-8 抗体、ミコフェノール酸又はその塩、例えばナトリウム塩又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（商標））、OKT3（ORTHOCLONE OKT3（商標））、プレドニゾン、ATGAM（商標）、THYMOGLOBULIN（商標）、ブレキナルナトリウム、OKT4、T10B9、A-3A、33B3、1、15-デオキシスパガリン、トレスペリムス、レフルノミドARA VA（商標）、CTLA4-Ig、抗CD25、抗IL2R、バシリキシマブ（SIMULECT（商標））、ダクリズマブ（ZENAPAX（商標））、ミゾリビン、メトトレキサート、デキサメタゾン、ISATx-247、SDZ ASM 981（ピメクロリムス、Elidel（商標））、CTLA4-Ig（アバタセプト）、ベラタセプト、LFA3-Ig、エタネルセプト（ImmunexによりEnbrel（商標）として販売される）、アダリマブ（Humira（商標））、インフリキシマブ（Remicade（商標））、抗LFA-1 抗体、ナタリズマブ（Antegren（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、ベノリレート、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、アスピリン、並びにイブプロフェンであり得る。

【0223】

抗炎症剤の例としては、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、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸フルオロメトロン、フルオロメトロンアルコール、エタボン酸ロテプレドノール、メドリゾン、酢酸プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウム、ジフルプレドナート、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、フルルビプロフェン、ナプロキセン、ケトプロフェン、テノキシカム、ジクロフェナクナトリウム、フマル酸ケトチフェン、ジクロフェナクナトリウム、ネパフェナク、ブロムフェナク、フル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任意のそれらの組合せが挙げられる。一実施形態では、式 I の化合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）、並びにそれらの組合せから選択される1つ又は複数の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）と組み合わせられる。

【0224】

VI. 式Iの化合物の調製プロセス

略語

(Boc)₂O 二炭酸ジ-tert-ブチル

ACN アセトニトリル

AcOEt、EtOAc 酢酸エチル

CH₃OH、MeOH メタノール

CsF フッ化セシウム

CuI ヨウ化第一銅

DCM、CH₂Cl₂ ジクロロメタン

10

DIEA、DIPEA N, N-ジイソプロピルエチルアミン

DMA N, N-ジメチルアセトアミド

DMF N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO ジメチルスルホキシド

DPPA ジフェニルホスホリルアジド

Et₃N、TEA トリエチルアミン

EtOAc 酢酸エチル

EtOH エタノール

HATU 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート

20

HCl 塩酸

ⁱPr₂NEt N, N-ジイソプロピルエチルアミンK₂CO₃ 炭酸カリウム

LiOH 水酸化リチウム

MTBE メチル^tブチルエーテルNa₂SO₄ 硫酸ナトリウム

NaCl 塩化ナトリウム

NaH 水素化ナトリウム

NaHCO₃ 重炭酸ナトリウムNEt₃、TEA トリエチルアミン

30

Pd(OAc)₂ 酢酸パラジウムPd(dppf)Cl₂ [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)Pd(PPh₃)₂Cl₂ ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドPd(PPh₃)₄ テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)Pd₂(dba)₃ トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)PPh₃ トリフェニルホスフィン

RT 室温

TBTU O-ベンゾトリアゾリルテトラメチルイソウロニウムテトラフルオロボレート

40

tBuOK カリウムtert-ブトキシド

Tf₂O 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

THF テトラヒドロフラン

TMSBr ブロモトリメチルシラン

t_R 保持時間Zn(CN)₂ シアン化亜鉛

【0225】

一般的方法

全ての非水性反応は乾燥アルゴン又は窒素ガスの雰囲気下で無水溶媒を使用して行った

50

。反応の進行及び標的化合物の純度は、下に挙げる2つの液体クロマトグラフィー（LC）法の一つを用いて決定した。出発物質、中間体及び最終生成物の構造は、NMR分光法及び質量分析を含む標準分析法を用いて確認した。

【0226】

LC法A

機器：Watersの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：0.8mL/分

勾配：15%のBで0.24分間、勾配（15%→85%のB）で3.26分間、次いで85%のBで0.5分間

検出：UV（PDA）、ELS及びMS（EIモードでのSQ）

【0227】

LC法B

機器：株式会社島津製作所のLC-2010A HT

カラム：Athena、C18-WP、50×4.6mm、5µm

カラム温度：40℃

移動相：溶媒A：H₂O/CH₃OH/FA=90/10/0.1；溶媒B：H₂O/C
H₃OH/FA=10/90/0.1

流量：3mL/分

勾配：30%のBで0.4分間、勾配（30%→100%のB）で3.4分間、次いで100%のBで0.8分間

検出：UV（220/254nm）

【実施例】

【0228】

実施例1. 一般的な合成経路

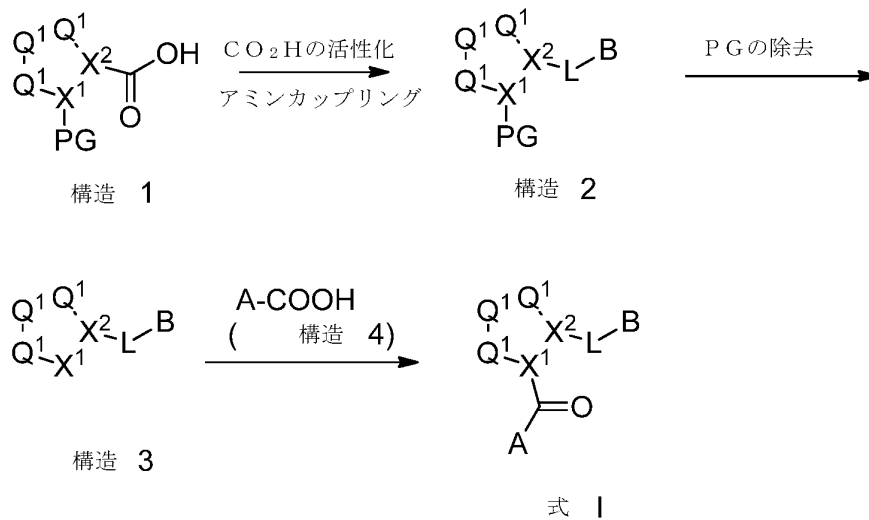
本発明の化合物は、例えば中心コアから調製することができる。一実施形態では、例えば中心コア構造1は、X¹が窒素であり、PG=保護基であるN-保護アミノ酸である。一実施形態では、中心コアをアミンとカップリングして、構造2のアミドを生成する（ここでL-BはC(O)N部分を含む）。次いで、構造2を脱保護して構造3を生成することができる。構造3を構造4（A-COOH）とカップリングして、第2のアミド結合を生成し、式I内の化合物を形成する。その化学反応を経路1に示す。

10

20

30

【化 3 3】

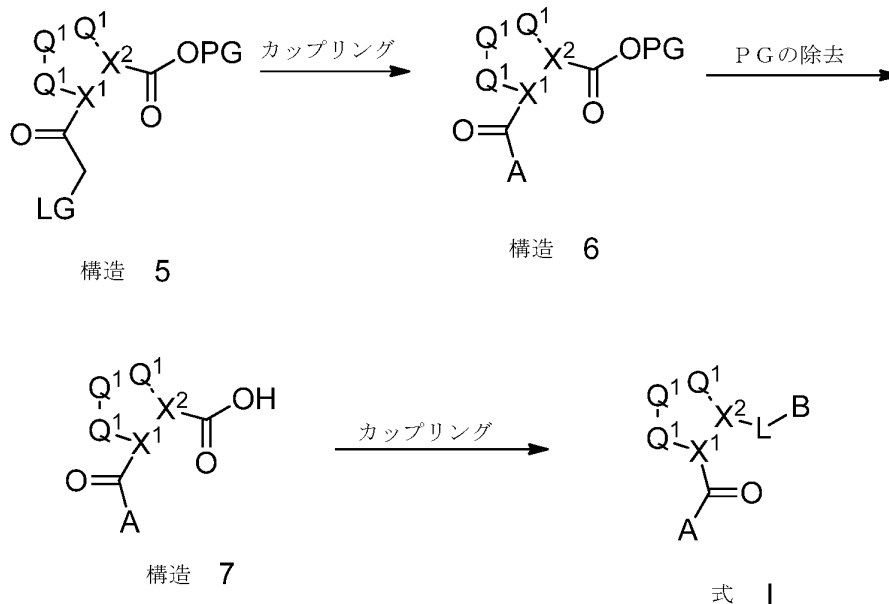


経路 1

【0 2 2 9】

代替的な実施形態では、中心コア構造 5 を複素環式又はヘテロアリアル化合物と反応させて、構造 6 の化合物を生成する。一実施形態では、構造 6 を脱保護して、カルボン酸構造 7 を生成する。一実施形態では、構造 7 をアミンとカップリングして、式 I の化合物を生成する。この化学反応を経路 2 に示す。

【化 3 4】

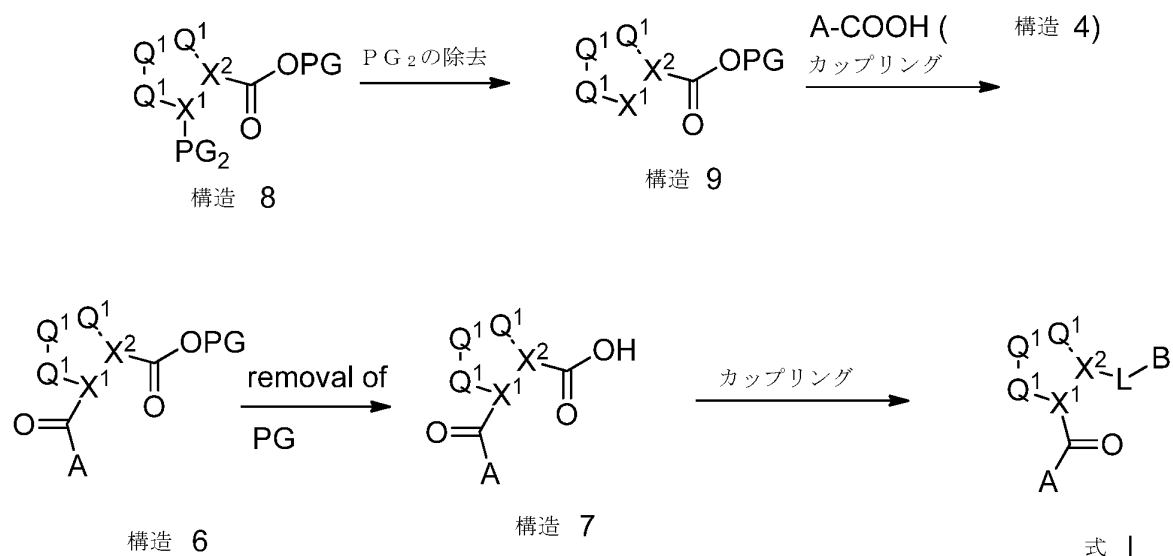


経路 2

【0 2 3 0】

代替的な実施形態では、構造 8 を脱保護して、構造 9 であるアミンを生成する。次いで、構造 9 をカップリングして、構造 6 であるアミドを生成する。次いで、構造 6 を脱保護して、構造 7 であるカルボン酸を生成する。次いで、構造 7 をカップリングして、式 I の範囲内のアミドを形成する。その化学反応を経路 3 に示す。

【化 3 5】

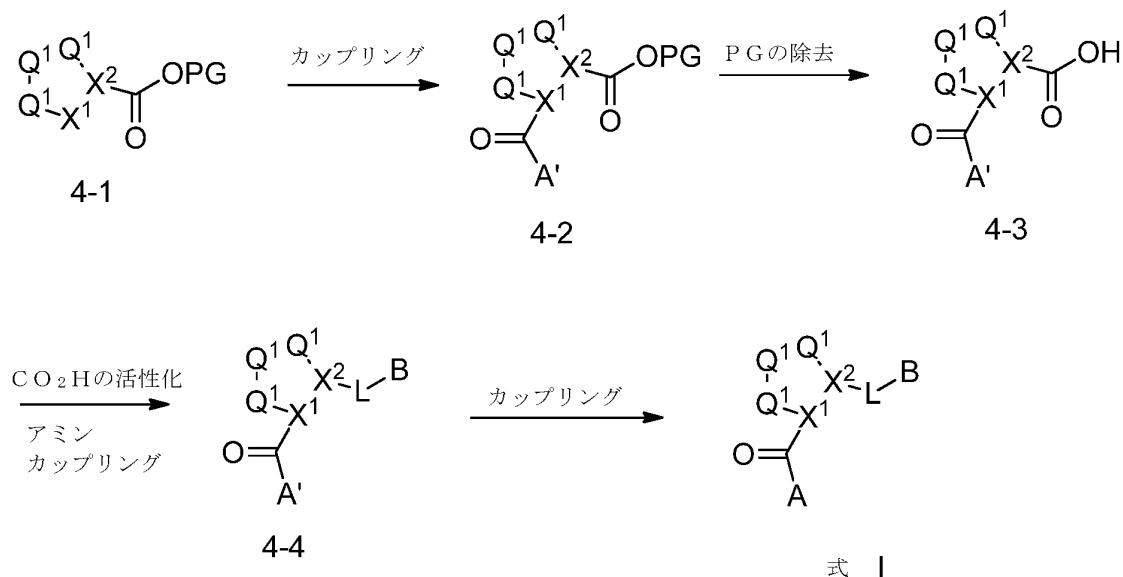


経路 3

【0 2 3 1】

代替的な実施形態では、ヘテロアリール部分又はアリール部分 4-1 を中心コアとカップリングして、4-2 を生成する。その保護された酸 4-2 を脱ブロック化して、カルボン酸 4-3 を形成する。次いで該カルボン酸をカップリングして、アミド (L-B) を形成し、それが 4-4 である。そのヘテロアリール部分又はアリール部分 A' を次いで更に誘導体化して、X¹¹、X¹²、X¹³ 及び X¹⁴ の位置に置換基を付加して、式 I の化合物を生成することができる。この化学反応を経路 4 に示す。

【化 3 6】



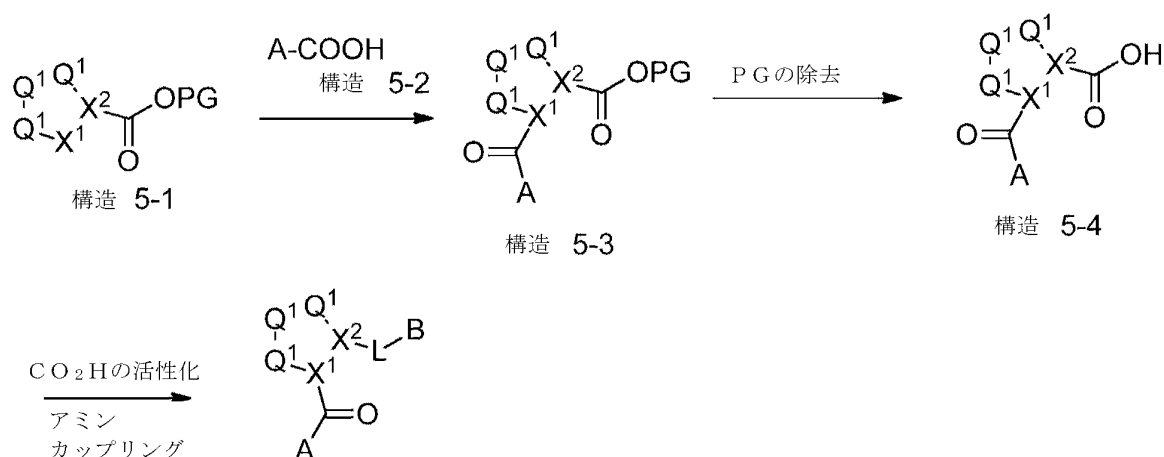
経路 4

【0 2 3 2】

代替的な実施形態では、構造 5-1 を構造 5-2 の酸とカップリングして、構造 5-3 を生成する。その構造 5-3 のカルボン酸を脱ブロック化して、構造 5-4 のカルボン酸を生成する。構造 5-4 のカルボン酸をアミンとカップリングして、式 I 内の化合物であ

る生成物のアミド（L-B）を形成する。この化学反応を経路5に示す。

【化37】

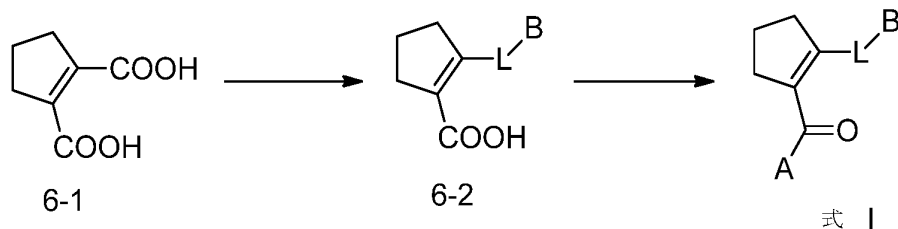


経路 5

【0233】

代替的な実施形態では、構造6-1をアミンとカップリングして、構造6-2であるアミド（L-B）を生成する。構造6-2をアミンとカップリングして、式I内の化合物を生成する。この化学反応を経路6に示す。

【化38】

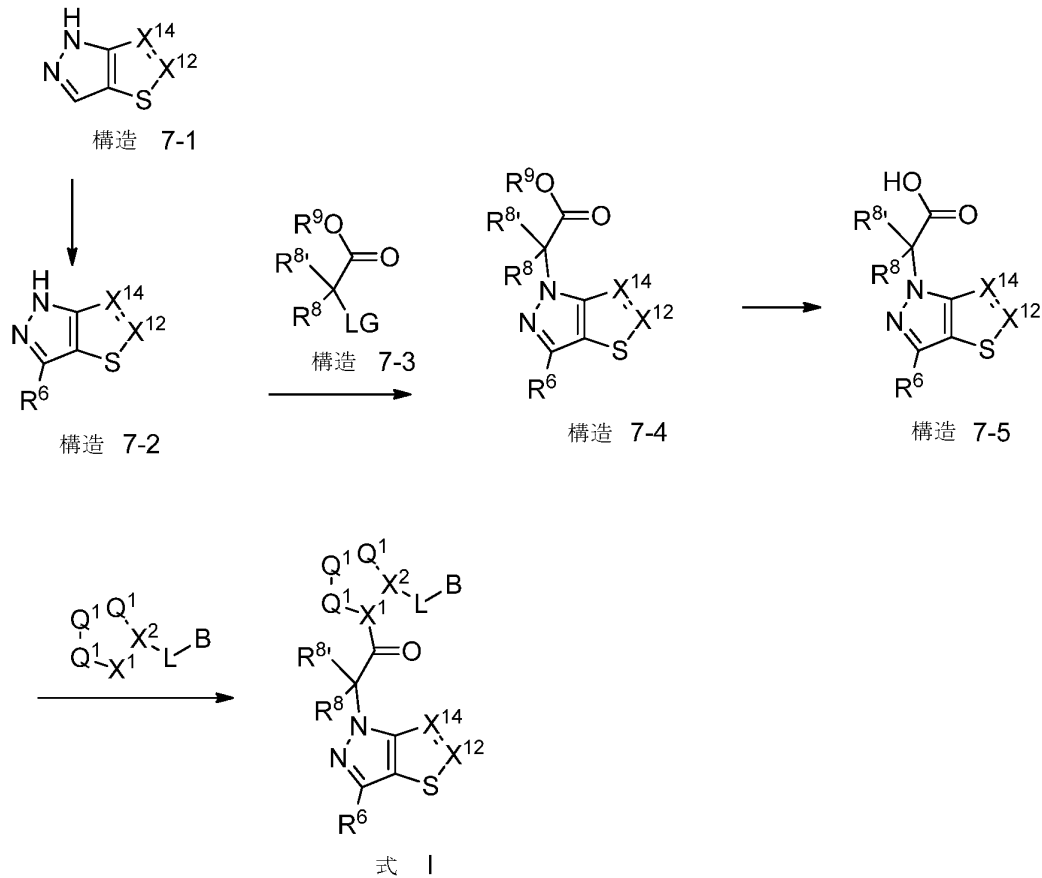


経路 6

【0234】

別の実施形態では、ヘテロアリール化合物、例えば構造7-1をヨウ化して、R⁶位置にヨウ化物基を組み込む。当業者は他のR⁶基を導入することができる。例えば、構造7-1をアシル化して、R⁶位置にアシル基を導入することができる。構造7-2を活性化エステル構造7-3とカップリングして、構造7-4を生成する。幾つかの実施形態では、脱離基LGはハロゲン化物である。構造7-4を無機シアン化物及び2つの有機金属触媒で処理して、R⁶位置にシアノ基を生成する。幾つかの実施形態では、無機シアン化物はシアン化亜鉛である。幾つかの実施形態では、有機金属触媒はPd(dppf)₂及びPd₂(dba)₃である。構造7-4を有機酸で処理して、構造7-5を生成する。幾つかの実施形態では、有機酸はトリフルオロ酢酸である。構造7-5を経路1による構造3とカップリングして、式Iの化合物を生成する。この化学反応を経路7に示す。

【化 3 9】



10

20

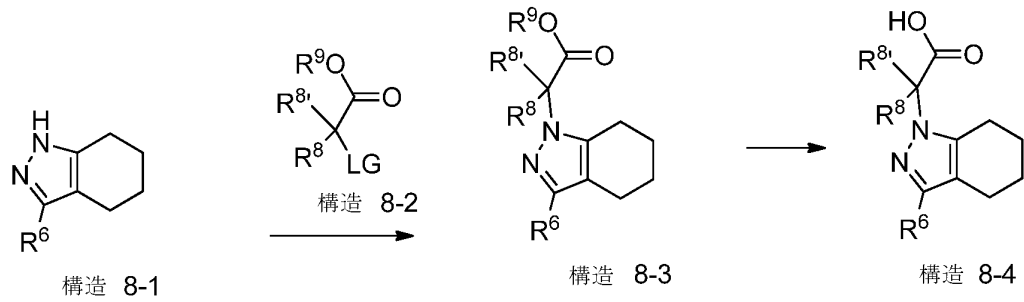
経路 7

【0 2 3 5】

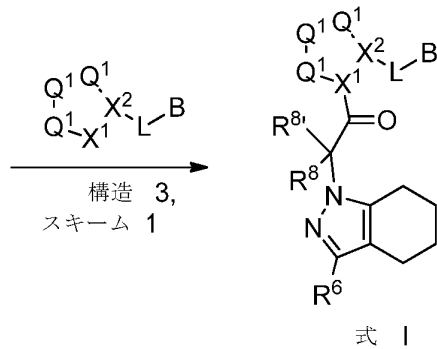
別の実施形態では、ヘテロアリール化合物、例えば構造 8-1 を活性化エステル構造 8-2 とカップリングして、構造 8-3 を生成する。幾つかの実施形態では、 R^6 は $C(O)OEt$ である。幾つかの実施形態では、脱離基 LG はハロゲン化物である。構造 8-3 を有機酸で処理して、構造 8-4 を生成する。幾つかの実施形態では、有機酸はトリフルオロ酢酸である。構造 8-4 を経路 1 による構造 3 とカップリングして、式 I の化合物を生成する。 R^6 が $C(O)OEt$ である幾つかの実施形態では、エステルを加水分解し、酸を使用して、 R^6 位置にアミド $C(O)NH_2$ を生成することができる。この化学反応を経路 8 に示す。

30

【化 4 0】



10



20

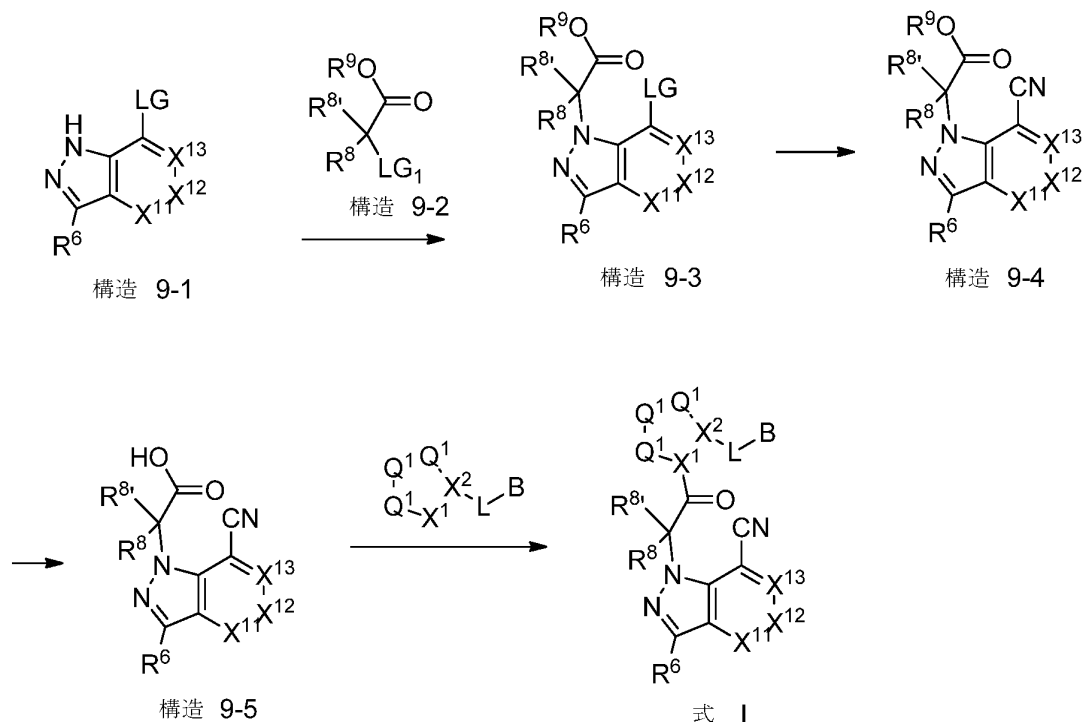
経路 8

【0 2 3 6】

別の実施形態では、ヘテロアリール化合物構造 9-1 を活性化エステル構造 9-2 とカップリングして、構造 9-3 を生成する。幾つかの実施形態では、脱離基 LG_1 はハロゲン化物である。幾つかの実施形態では、 LG はハロゲン化物である。幾つかの実施形態では、構造 9-3 を無機シアン化物及び 2 つの有機金属触媒で処理して、構造 9-4 を生成する。幾つかの実施形態では、無機シアン化物はシアン化亜鉛である。幾つかの実施形態では、2 つの有機金属触媒は $Pd_2(dba)_3$ 及び $Pd(dppf)Cl_2$ である。構造 9-4 を有機酸で処理して、構造 9-5 を生成する。幾つかの実施形態では、有機酸はトリフルオロ酢酸である。構造 9-5 を経路 1 による構造 3 とカップリングして、式 I の化合物を生成する。この化学反応を経路 9 に示す。

30

【化 4 1】



経路 9

【0 2 3 7】

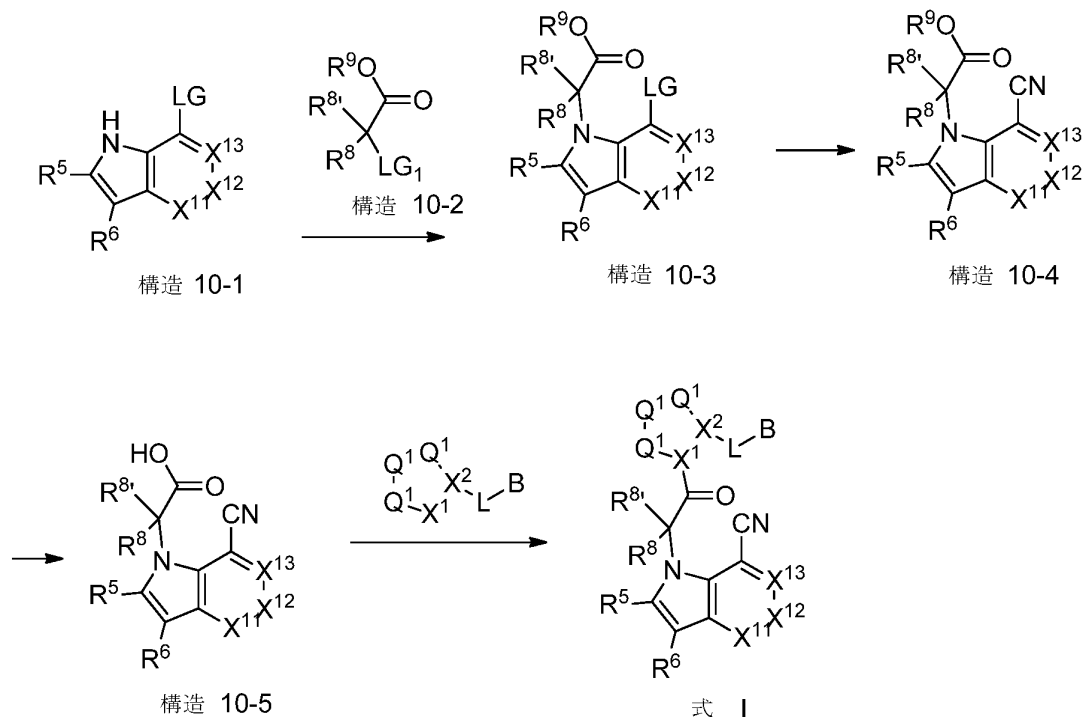
別の実施形態では、ヘテロアリール化合物構造 10-1 を活性化エステル構造 10-2 とカップリングして、構造 10-3 を生成する。幾つかの実施形態では、脱離基 LG_1 はハロゲン化物である。幾つかの実施形態では、 LG はハロゲン化物である。幾つかの実施形態では、構造 10-3 を無機シアン化物及び 2 つの有機金属触媒で処理して、構造 10-4 を生成する。幾つかの実施形態では、無機シアン化物はシアン化亜鉛である。幾つかの実施形態では、2 つの有機金属触媒は $Pd_2(dba)_3$ 及び $Pd(dppf)Cl_2$ である。構造 10-4 を有機酸で処理して、構造 10-5 を生成する。幾つかの実施形態では、有機酸はトリフルオロ酢酸である。構造 10-5 を経路 1 による構造 3 とカップリングして、式 I の化合物を生成する。この化学反応を経路 10 に示す。

10

20

30

【化 4 2】



10

経路 10

20

【0 2 3 8】

L-B領域の代わりにアリール又はヘテロアリール基に直接 (directed) 連結した中心コアは、既知のプロセスに従って調製することができる。例えば、中心コアをアルキル化して、カルボン酸を含む中心コア-A化合物を生成し、これをアルコールへと還元し、ハロゲン化アルキルの生成に使用する。ハロゲン化アルキルをヘテロアリール化合物で処理して、式 I の化合物を生成する。有機化学の当業者はこの化学反応を行うことができる。例えばJ. MarchによるAdvanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structureを参照されたい。

30

【0 2 3 9】

一実施形態では、ピロリジン化合物をアルキル化して、ピロリジン-C(O)-A化合物を生成する。生成物をピロリジンへとα塩素化し、塩基で処理して、イミンを生成する。イミン生成物をヘテロアリール化合物で処理して、式 I の化合物を生成する。有機化学の当業者はこの化学反応を行うことができる。例えば、J. MarchによるAdvanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structureを参照されたい。

【0 2 4 0】

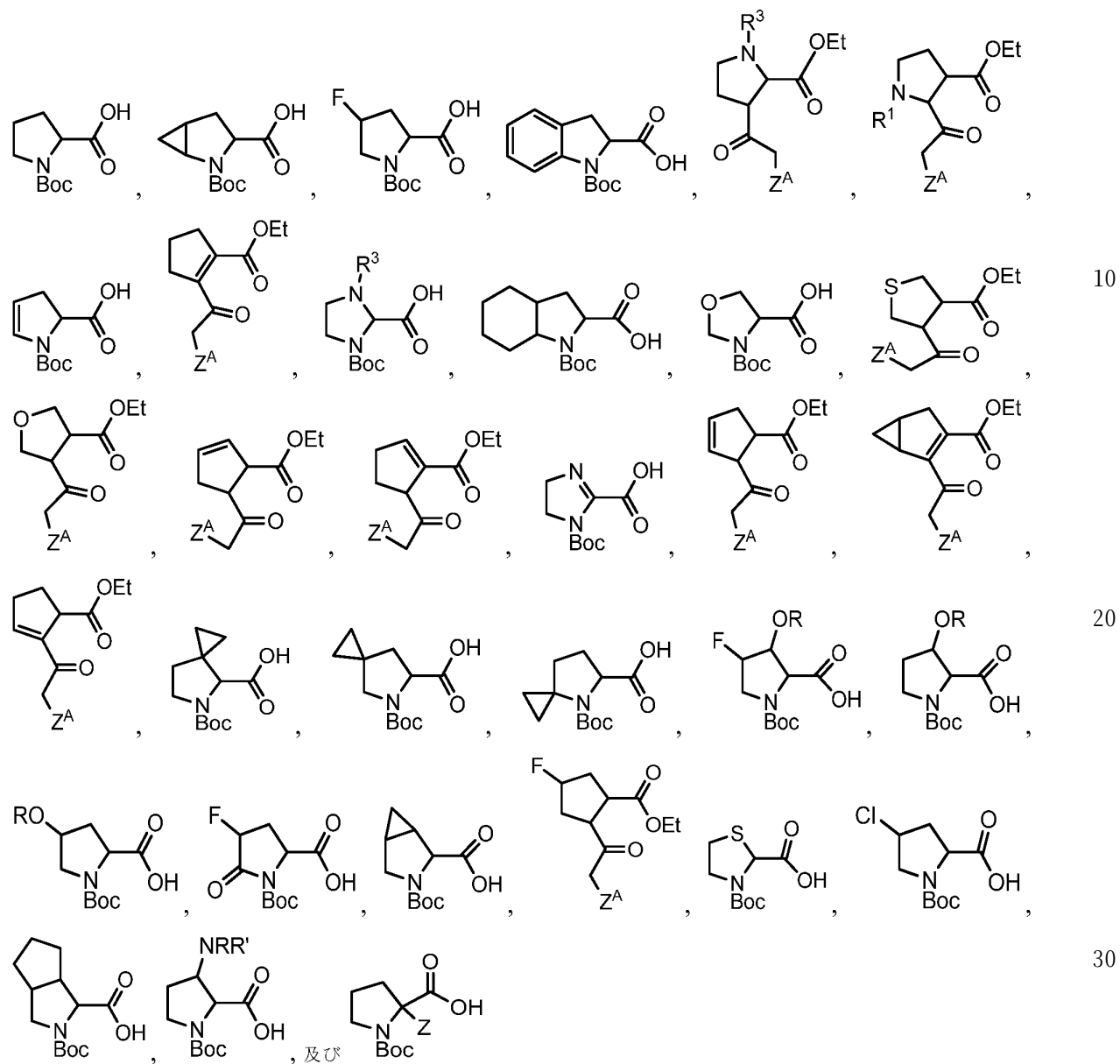
一実施形態では、アミノインドールをホスゲン又はホスゲン相当物で処理して、式 I の化合物を生成する。有機化学の当業者はこの化学反応を行うことができる。例えば、J. MarchによるAdvanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structureを参照されたい。

40

【0 2 4 1】

実施例 2. 中心シントンの例

【化 4 3】

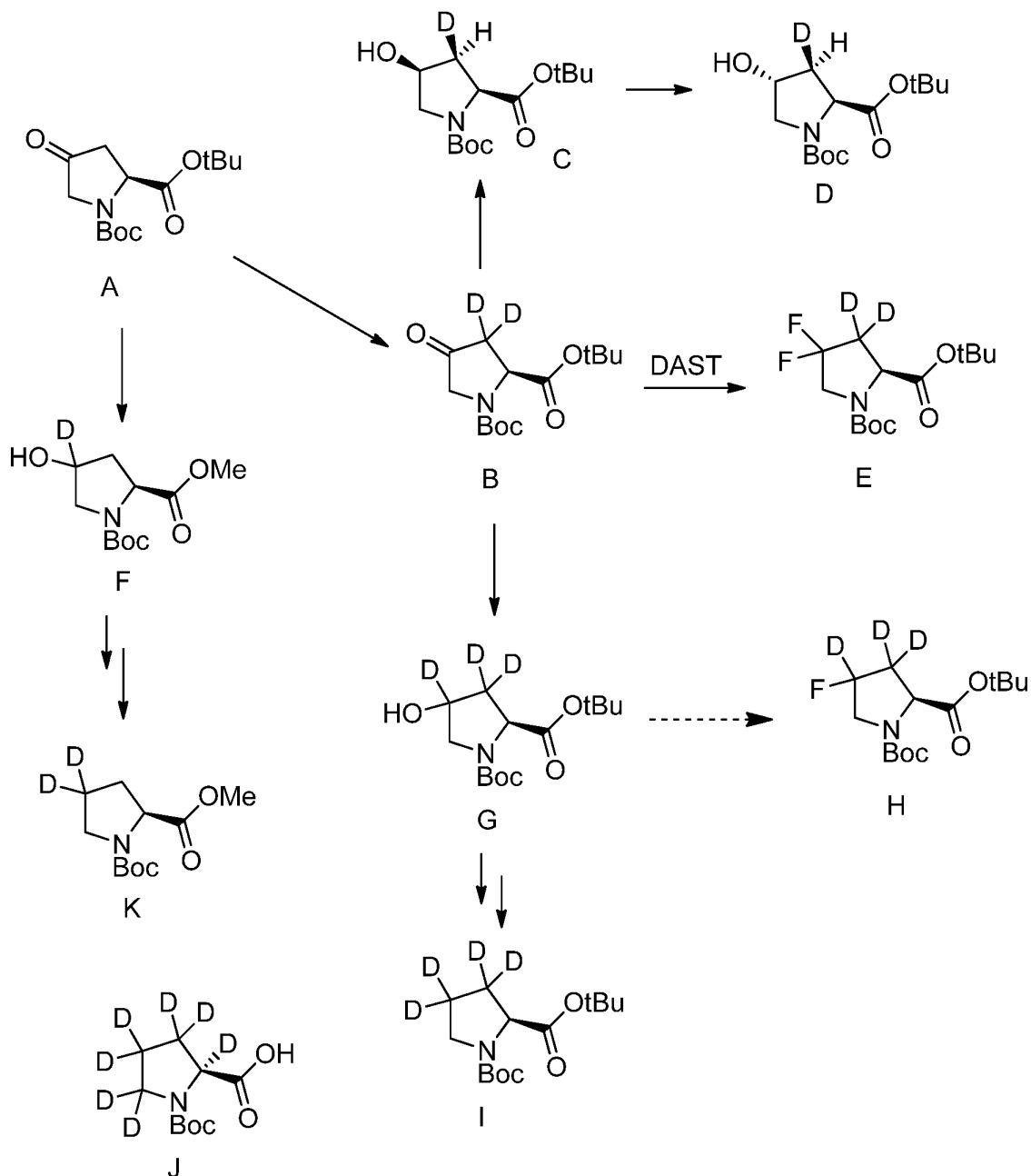


Z^A はハロゲンである。

【0242】

一実施形態では、重水素化L-プロリンシントンを開示する。重水素化シントンとしては、例えば以下の化合物が挙げられるが、これらに限定されない：

【化 4 4】



【0243】

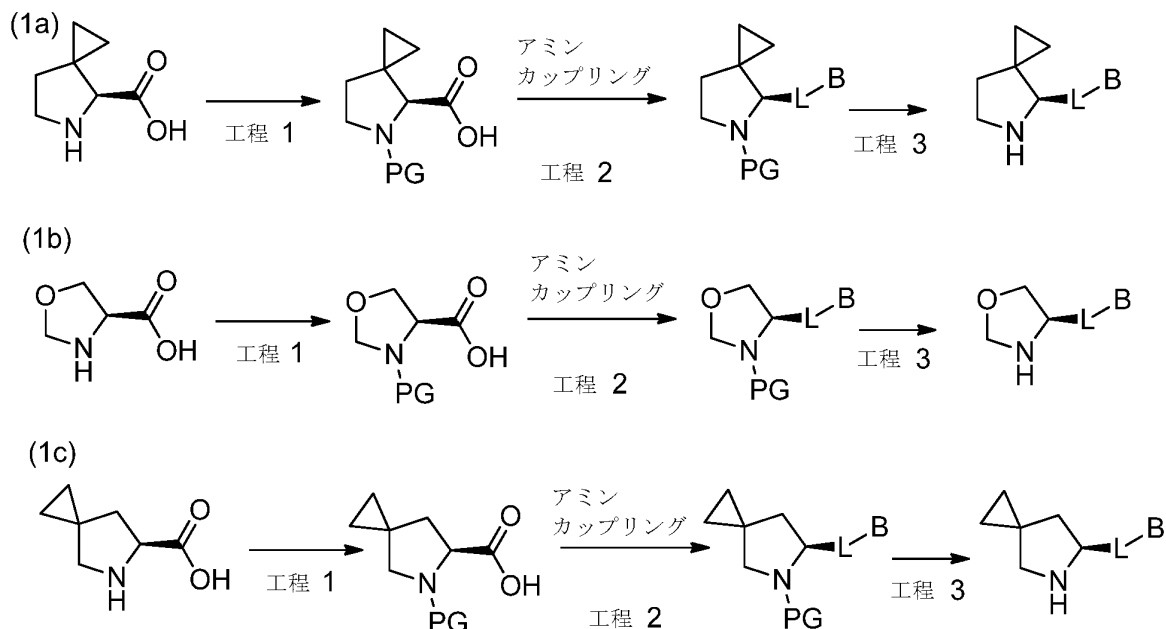
構造Aを酸化重水素で処理して、構造Bを生成することができる。Barracclough, P. et al. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 4653-4655、Barracclough, P. et al. Org. Biomol. Chem. 2006, 4, 1483-1491、及び国際公開第2014/037480号(103頁)を参照されたい。構造Bを還元して構造Cを生成することができる。Barracclough, P. et al. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 4653-4655、Barracclough, P. et al. Org. Biomol. Chem. 2006, 4, 1483-1491を参照されたい。構造Cを光延反応条件で処理して、構造Dを生成することができる。構造BをDASTで処理して、構造Eを生成することができる。国際公開第2014/037480号を参照されたい。構造Aを重水素化ホウ素ナトリウムで処理して、構造Fを生成することができる。Dormoy, J. -R.; Castro, B. Synthesis 1986, 81-82を参照されたい。化合物Fを使用して構造Kを生成することができる。Dormoy, J. -R.; Castro, B. Synthesis 1986, 81-82を参照されたい。構造Bを重水素化還元剤、例えば重水素化ホウ素ナトリウムで処理して、構造Gを生成することができる。構造GをDASTで処理して、構造Hを生成することができる。構造Fを使用して構造Kを生成す

ることができる。Dormoy, J. -R.; Castro, B. Synthesis 1986, 81-82を参照されたい。構造 G を使用して構造 I を生成することができる。構造 J は Hruby, V. J. et al. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 202-212 に従って調製することができる。構造 A ～ J を使用して式 I の化合物を調製することができる。

【0244】

実施例 3. 中央 L-B シントンの調製

【化45】



経路 1 a、1 b 及び 1 c

【0245】

経路 1 a では、5-アザスピロ [2. 4] ヘプタン-4, 5-ジカルボン酸, 5-(1, 1-ジメチルエチル) エステル, (4 S) -, CAS 209269-08-9 を, Tandon, M. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1998, 8, 1139-1144 に記載のように調製することができる。工程 2 では、保護アザスピロ [2. 4] ヘプタンを有機溶媒、塩基及びカップリング試薬の存在下でアミンとカップリングして、アミド結合である L-B 部分を生成する。一実施形態では、アミンは (3-クロロ-2-フルオロフェニル) メタンアミンである。一実施形態では、有機溶媒は DMF である。一実施形態では、塩基はジイソプロピルエチルアミンである。一実施形態では、カップリング試薬は HATU である。工程 3 では、保護基を除去する。一実施形態では、出発物質を有機溶媒の存在下で酸と反応させる。一実施形態では、酸は 4 N 塩酸である。一実施形態では、有機溶媒はジオキサンである。

【0246】

経路 1 b では、(4 S) 4-オキサゾリジンカルボン酸のヒドロクロリドをアミン保護試薬で処理する。一実施形態では、アミン保護試薬は二炭酸ジ-tert-ブチルである。別の実施形態では、3, 4-オキサゾリジンカルボン酸, 3-(1, 1-ジメチルエチル) エステル, (4 S) - は JPM2 Pharmaceuticals から市販されている。一実施形態では、反応は有機溶媒中、塩基の存在下で行う。一実施形態では、有機溶媒はアセトニトリルである。一実施形態では、塩基は 4-ジメチルアミノピリジン (DMAPI) である。工程 2 では、保護 4-オキサゾリジンカルボン酸を有機溶媒、塩基及びカップリング試薬の存在下でアミンとカップリングして、アミド結合である L-B 部分を生成する。一実施形態では、アミンは (3-クロロ-2-フルオロフェニル) メタンアミンである。一実施形態では、有機溶媒は DMF である。一実施形態では、塩基はジイソプロピルエチルアミンである。一実施形態では、カップリング試薬は HATU である。工程 3 では、保護基を除

去する。一実施形態では、出発物質を有機溶媒の存在下で酸と反応させる。一実施形態では、酸は4 N塩酸である。一実施形態では、有機溶媒はジオキサンである。

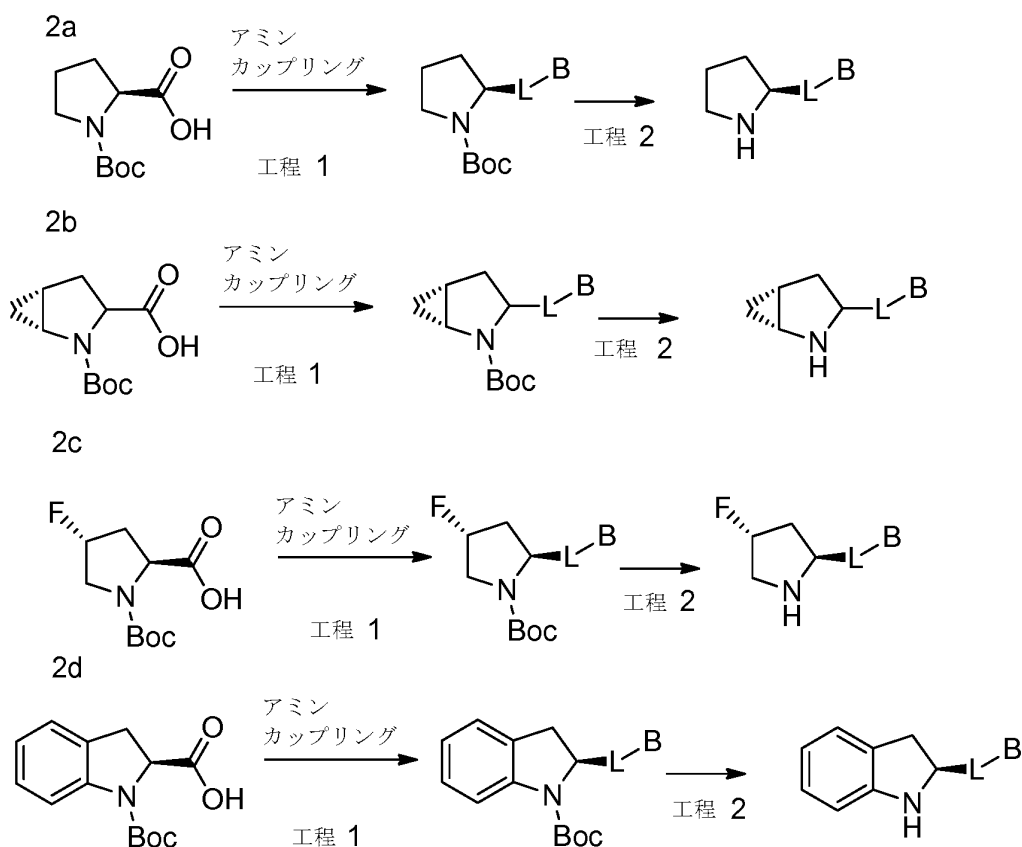
【0247】

経路1cでは、(S)-5-(tert-ブトキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸、CAS 1129634-44-1はArk Pharmから市販されている。工程2では、カルボン酸を有機溶媒、塩基及びカップリング試薬の存在下でアミンとカップリングして、アミド結合であるL-B部分を生成する。一実施形態では、アミンは(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メタンアミンである。一実施形態では、有機溶媒はDMFである。一実施形態では、塩基はジイソプロピルエチルアミンである。一実施形態では、カップリング試薬はHATUである。工程3では、保護基を除去する。一実施形態では、出発物質を有機溶媒の存在下で酸と反応させる。一実施形態では、酸は4 N塩酸である。一実施形態では、有機溶媒はジオキサンである。

10

【0248】

【化46】



20

30

経路2a、2b、2c及び2d

【0249】

経路2aでは、市販のBoc-L-プロリンを有機溶媒、塩基及びカップリング試薬の存在下でアミンとカップリングして、アミド結合であるL-B部分を生成する。一実施形態では、アミンは(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メタンアミンである。一実施形態では、有機溶媒はDMFである。一実施形態では、塩基はジイソプロピルエチルアミンである。一実施形態では、カップリング試薬はHATUである。工程2では、Boc保護基を除去する。一実施形態では、出発物質を有機溶媒の存在下で酸と反応させる。一実施形態では、酸は4 N塩酸である。一実施形態では、有機溶媒はジオキサンである。

40

【0250】

経路2bでは、Enamineから市販されている(1R, 3S, 5R)-2-[(tert-ブトキシ)カルボニル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸

50

を有機溶媒、塩基及びカップリング試薬の存在下でアミンとカップリングして、アミド結合であるL-B部分を生成する。一実施形態では、アミンは(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メタンアミンである。一実施形態では、有機溶媒はDMFである。一実施形態では、塩基はジイソプロピルエチルアミンである。一実施形態では、カップリング試薬はHATUである。工程2では、Boc保護基を除去する。一実施形態では、出発物質を有機溶媒の存在下で酸と反応させる。一実施形態では、酸は4N塩酸である。一実施形態では、有機溶媒はジオキサンである。

【0251】

経路2cでは、Manchester Organicsから市販されている(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸を有機溶媒、塩基及びカップリング試薬の存在下でアミンとカップリングして、アミド結合であるL-B部分を生成する。一実施形態では、アミンは(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メタンアミンである。一実施形態では、有機溶媒はDMFである。一実施形態では、塩基はジイソプロピルエチルアミンである。一実施形態では、カップリング試薬はHATUである。工程2では、Boc保護基を除去する。一実施形態では、出発物質を有機溶媒の存在下で酸と反応させる。一実施形態では、酸は4N塩酸である。一実施形態では、有機溶媒はジオキサンである。

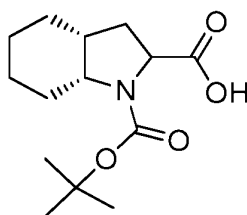
【0252】

経路2dでは、Chem-Impexから市販されている(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)インドリン-2-カルボン酸を有機溶媒、塩基及びカップリング試薬の存在下でアミンとカップリングして、アミド結合であるL-B部分を生成する。一実施形態では、アミンは(3-クロロ-2-フルオロフェニル)メタンアミンである。一実施形態では、有機溶媒はDMFである。一実施形態では、塩基はジイソプロピルエチルアミンである。一実施形態では、カップリング試薬はHATUである。工程2では、Boc保護基を除去する。一実施形態では、出発物質を有機溶媒の存在下で酸と反応させる。一実施形態では、酸は4N塩酸である。一実施形態では、有機溶媒はジオキサンである。この化学反応をスキーム2に示す。

【0253】

中心-L-B-シントヘと容易に変換することができる更なる出発物質としては、Ark Pharmから入手可能な(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボン酸、CAS 90104-21-5; Ark Pharmから購入されるシクロペンタ-1-エン-1,2-ジカルボン酸、CAS 3128-15-2; FCH Groupから市販されているイミダゾール, 1H-イミダゾール-1,2-ジカルボン酸, 1-(1,1-ジメチルエチル)-2-エチルエステル、CAS 553650-00-3; Chem Impexから購入することができるBoc-L-オクタヒドロインドール-2-カルボン酸; 国際公開第2004/111041号に開示の手順に従って調製することができる化合物

【化47】



; Aldrich Chemical Co.から入手可能な(S)-Boc-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸; Ark Pharmから入手可能な(1S, 2S, 5R)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ[3.3.0]ヘキサン-2-カルボン酸; Alfa Aesarから入手可能な(S)-3-Boc-チアゾリジン-2-カルボン酸; Arch Bioscience

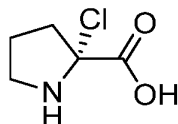
から入手可能な (2 S, 4 R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - クロロピロリジン - 2 - カルボン酸; Ark Pharmから入手可能な (1 S, 3 a R, 6 a S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール - 1 - カルボン酸; 国際公開第 2 0 0 4 / 0 0 7 5 0 1 号に開示のように調製することができる 1, 2 - ピロリジンジカルボン酸, 3 - [[(フェニルメトキシ) カルボニル] アミノ] -, 1 - (1, 1 - ジメチルエチル) エステル, (2 S, 3 R) が挙げられるが、これらに限定されない。Cbz 基を除去することができ、アミノ基をアルキル化して、本発明の中心コア化合物を生成することができる。

【0254】

化合物

【化48】

10



は、Braun, J.V.; Heymons, Albrecht Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft [Abteilung] B: Abhandlungen (1930) 63B, 502-7によって開示されているように調製することができる。

【0255】

20

化合物 (2 S, 3 S, 4 S) - 4 - フルオロ - 3 - メトキシ - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert-ブチルエステル及び (2 R, 3 R, 4 R) - 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert-ブチルエステルは、Novartisの特許文献 2 に従って混合物として調製することができ、位置異性体をカップリングした後、最終的に分離して、中心コア - L - B シントンを生成することができる。化合物 (S) - Boc - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸はAldrich Chemical Co.から入手可能である。

【0256】

実施例 4. A - C (O) - 部分の調製

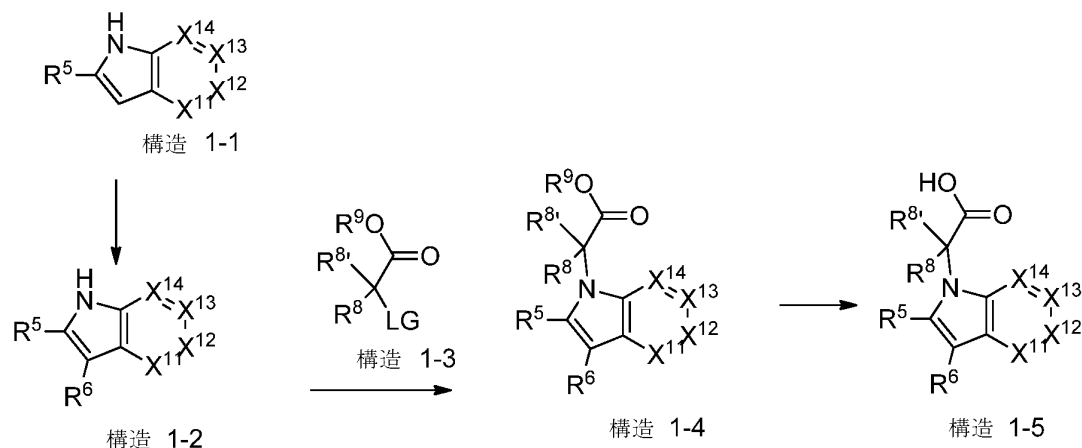
A - C (O) - 部分の調製の例は実施例 1 及び下記に見ることができる。

30

【0257】

代替的な実施形態では、構造 1 - 1 のヘテロアール化合物をアシル化して、構造 1 - 2 を生成する。代替的な実施形態では、構造 1 - 1 を無機シアン化物及び有機金属触媒で処理して、R⁶ = シアノである化合物を生成する。シアノ化合物をオキシムで処理して、R⁶ 位置にアミド - C (O) NH₂ を生成することができる。構造 1 - 2 を構造 1 - 3 の活性化エステルとカップリングして、構造 1 - 4 を生成する。幾つかの実施形態では、脱離基 LG はハロゲン化物である。エステルを加水分解して、酸構造 1 - 5 を生成する。この化学反応を経路 4 a に示す。

【化 4 9】

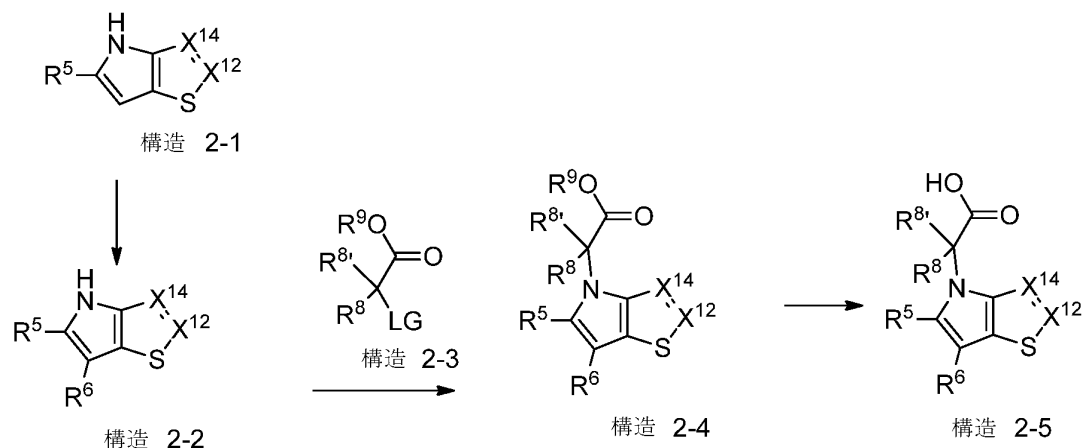


経路 4a

【0258】

代替的な実施形態では、構造 2-1 のヘテロアリール化合物をアシル化して、構造 2-2 を生成する。代替的な実施形態では、構造 2-1 を無機シアン化物及び有機金属触媒で処理して、 R^6 = シアノである化合物を生成する。シアノ化合物をオキシムで処理して、 R^6 位置にアミド $-C(=O)NH_2$ を生成することができる。構造 2-2 を構造 2-3 の活性化エステルとカップリングして、構造 2-4 を生成する。幾つかの実施形態では、脱離基 LG はハロゲン化物である。構造 2-4 中のエステル基を加水分解して、酸構造 2-5 を生成する。この化学反応を経路 4 b に示す。

【化 5 0】

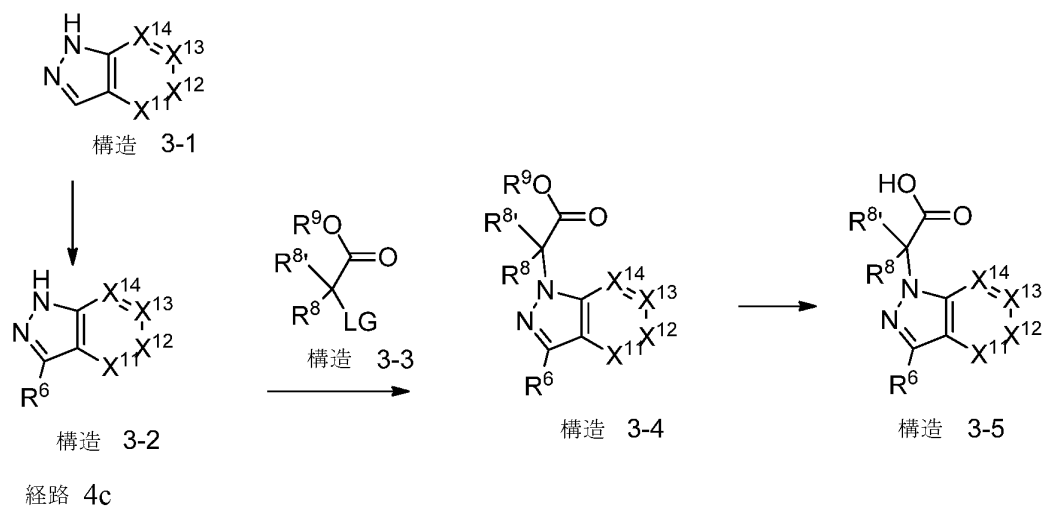


経路 4b

【0259】

代替的な実施形態では、構造 3-1 のヘテロアリール化合物をアシル化して、構造 3-2 を生成する。代替的な実施形態では、構造 3-1 を無機シアン化物及び有機金属触媒で処理して、 R^6 = シアノである化合物を生成する。シアノ化合物をオキシムで処理して、 R^6 位置にアミド $-C(=O)NH_2$ を生成することができる。構造 3-2 を構造 3-3 の活性化エステルとカップリングして、構造 3-4 を生成する。幾つかの実施形態では、脱離基 LG はハロゲン化物である。エステルを加水分解して、構造 3-5 である酸を生成する。この化学反応を経路 4 c に示す。

【化 5 1】



10

【0260】

実施例 5. A-C(O)-部分への中心-L-B-シントンのカップリング

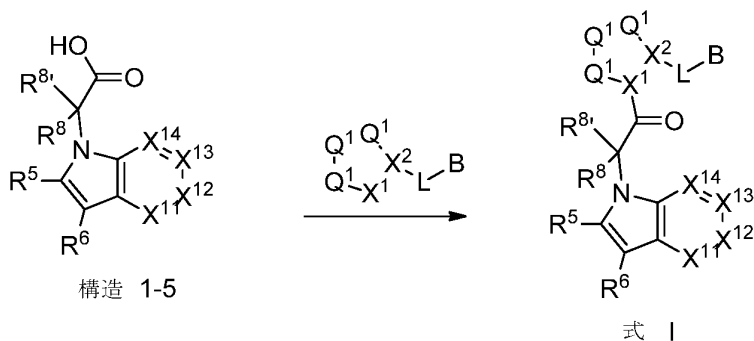
A-C(O)-部分への中心-L-B-シントンのカップリングの例は実施例 1 及び下記に見ることができる。

【0261】

20

一実施形態では、実施例 4 の経路 4 a による構造 1-5 を経路 1 による構造 3 とカップリングして、式 I の化合物を生成する。この化学反応を経路 5 a に示す。

【化 5 2】



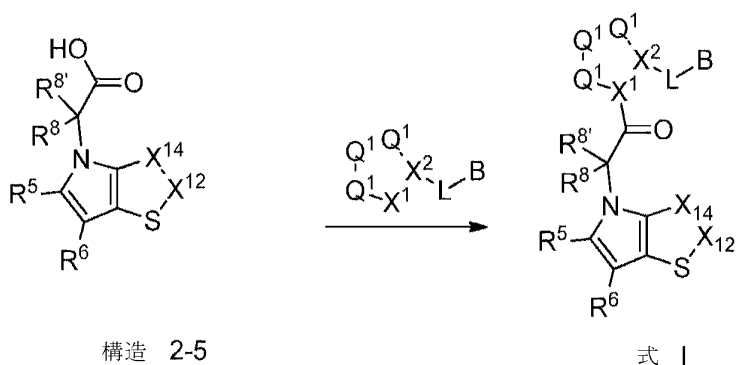
30

経路 5a

【0262】

一実施形態では、実施例 4 の経路 4 b による構造 2-5 を中心コア-L-B とカップリングして、式 I の化合物を生成する。この化学反応を経路 5 b に示す。

【化 5 3】



40

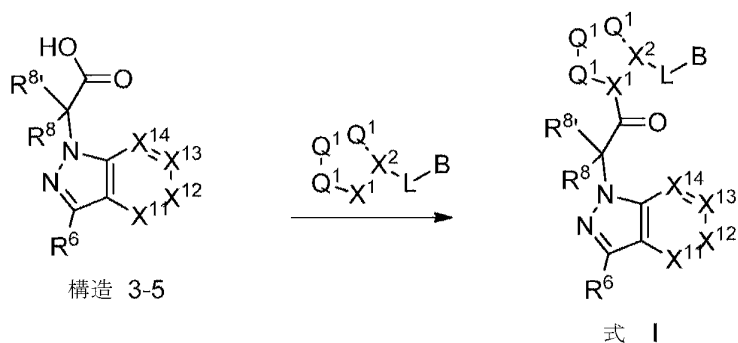
経路 5b

50

【0263】

一実施形態では、実施例4の経路4cによる構造3-5を経路1による構造3とカップリングして、式Iの化合物を生成する。この化学反応を経路5cに示す。

【化54】



10

経路 5c

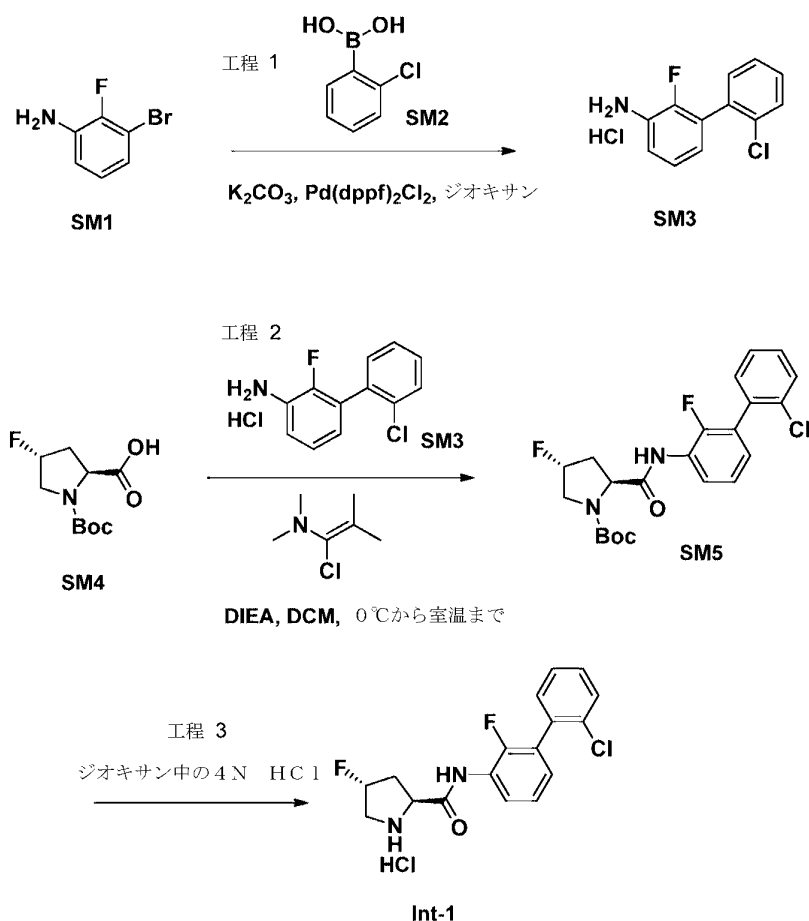
【0264】

実施例6. 式Iの化合物の非限定的な例の合成

スキーム1. (2S, 4R)-N-(2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドヒドロクロリド (Int-1) の合成

20

【化55】



30

40

【0265】

工程1: 2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-アミンヒドロクロリド (SM3)

50

溶媒（ジオキサン 400 mL、H₂O 100 mL）中の SM1（30 g）、SM2（60 g）、K₂CO₃（91 g）及び Pd（dppf）₂Cl₂（19.25 g）の混合物を、圧力容器内で5分間アルゴンによりパージし、100℃で15時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残りの残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した。次いで、精製した物質を MeOH に溶解し、HCl/MeOH で処理した。溶媒を減圧下で除去し、残りの固体を IPA-ヘプタン（1/1）で洗浄して、SM3 を得た。

【0266】

工程2：（2S, 4R）-tert-ブチル 2-（（2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）カルバモイル）-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート（SM5）

10

SM4（530 mg）の DCM（20 mL）氷冷溶液に、1-クロロ-N, N, 2-トリメチル-1-プロペニルアミン（0.333 mL、1.1 当量）を攪拌しながら滴加した。攪拌をこの温度で3時間続けた後、固体 SM3（640 mg、1.1 当量）、続いて DIEA（1.12 mL、3 当量）を添加した。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を水（20 mL）に添加し、DCM（2×25 mL）で抽出した。有機層を NaHCO₃ 水溶液（20 mL）、水（20 mL）及びブライン（20 mL）で続けて洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残りの残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン/EtOAc で溶出）によって精製し、SM5 を得た。

【0267】

20

工程3：（2S, 4R）-N-（（2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドヒドロクロリド（Int-1）

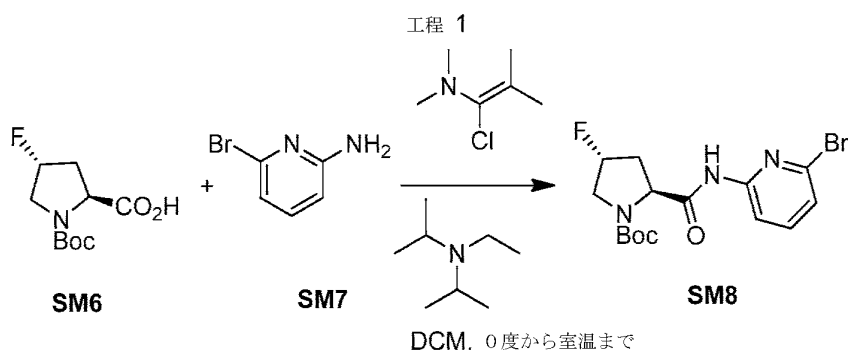
（2S, 4R）-tert-ブチル 2-（（2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）カルバモイル）-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート SM5（700 mg）をジオキサン（25 mL）中の 4N HCl に取り、得られた反応混合物を室温で3時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残りの残渣 Int-1 を更に精製することなく直接使用した。

【0268】

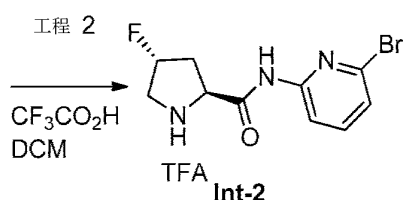
スキーム2. （2S, 4R）-N-（6-ブロモピリジン-2-イル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド TFA 塩（Int-2）の合成

30

【化56】



40



【0269】

50

工程1：(2S, 4R)-tert-ブチル2-((6-ブロモピリジン-2-イル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート(SM8)

SM6(30g)のDCM(600mL)氷冷溶液に、1-クロロ-N, N, 2-トリメチル-1-プロペニルアミン(18.7mL、1.1当量)を攪拌しながら滴加した。攪拌をこの温度で3時間続けた。次いで、固体SM7(24.48g、1.1当量)、続いてDIEA(67.2mL、3当量)を添加した。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒をMeOH(30mL)とともに同時蒸発させた。次いで、残渣をクロロホルム(300mL)に溶解し、冷1N HCl水溶液(3×200mL)、水(300mL)及び飽和NaHCO₃水溶液(300mL)で続けて洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残りの残渣をDCM及びヘプタンの1：10
1溶液(150mL)中で攪拌した。白色の固体を濾過によって単離し、高真空下で乾燥させて、SM8(37.3g)を得た。

【0270】

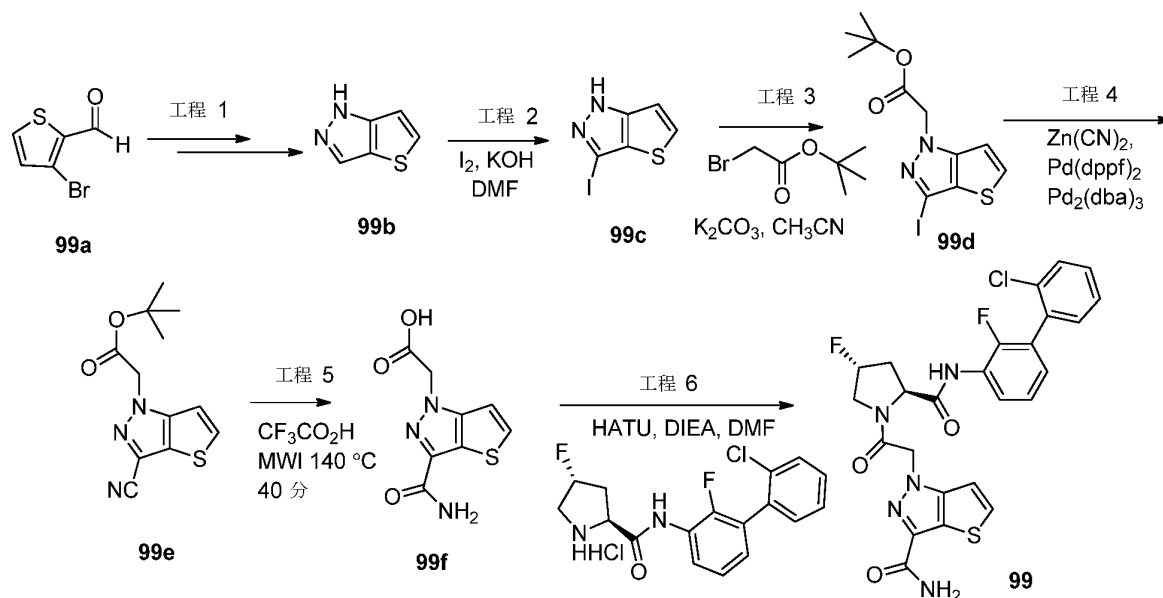
工程2：(2S, 4R)-N-((6-ブロモピリジン-2-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドTFA塩(Int-2)

SM8をDCMに溶解し、同量のTFAを添加した。混合物を室温で30分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣Int-2を更に精製することなく使用した。

【0271】

スキーム3：1-((2-((2S, 4R)-2-((2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-チエノ[3, 2-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(99)の合成

【化57】



【0272】

工程1：1H-チエノ[3, 2-c]ピラゾール(99b)

表題化合物99b(310mg)を、3-ブロモチオフェン-2-カルバルデヒド99aから文献(Airey, J. et al. Synthesis 2014, 96-100)に従って調製した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, 300K): δ 7.11(s, 1H)、7.60(s, 1H)、7.76+8.03(1H)、13.33+13.0(1H)。

【0273】

工程2：3-ヨード-1H-チエノ[3, 2-c]ピラゾール(99c)

DMF(10mL)中の1H-チエノ[3, 2-c]ピラゾール99b(310mg、2.5mmol)をヨウ素(954mg、3.76mmol)、続いて粉末KOH(42
50

1 mg、7.5 mmol) で処理した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、続いて 10% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液 (5 mL) を添加した。混合物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶液を濾過し、濃縮し、残渣 99c を精製することなく次の工程に使用した。

【0274】

工程 3: tert-ブチル 2-(3-ヨード-1H-チエノ [3, 2-c] ピラゾール-1-イル) アセテート (99d)

工程 2 による残渣 99c を CH_3CN (50 mL) に溶解した。この溶液に tert-ブチル 2-ブロモアセテート (634 mg、0.48 mL、3.25 mmol) 及び固体炭酸カリウム (1.03 g、7.5 mmol) を添加した。混合物をアルゴン雰囲気下で一晩還流させた。反応混合物を室温まで冷却し、Celite (商標) のパッドを通して濾過した。固体ケーキを CH_3CN (20 mL) で洗浄し、合わせた溶液を減圧下で濃縮した。残りの残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、純粋化合物 99d (610 mg) 及び不純異性体 tert-ブチル 2-(3-ヨード-2H-チエノ [3, 2-c] ピラゾール-2-イル) アセテート (130 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.45 (s, 9H)、4.93 (s, 2H)、6.93 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、7.42 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)。LC/MS (EI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 365。

【0275】

工程 4: tert-ブチル 2-(3-シアノ-1H-チエノ [3, 2-c] ピラゾール-1-イル) アセテート (99e)

共溶媒 DMF (14 mL) 及び水 (2 mL) 中の tert-ブチル 2-(3-ヨード-1H-チエノ [3, 2-c] ピラゾール-1-イル) アセテート 99d (610 mg、1.67 mmol) の脱気溶液に、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (235 mg、2.0 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})_2$ (125 mg、0.17 mmol) 及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (156 mg、0.17 mmol) をアルゴン雰囲気下で添加した。混合物を 110 °C で 6 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、揮発性物質を減圧下で除去した。残りの残渣を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、Celite (商標) のパッドを通して濾過した。固体を酢酸エチル (30 mL) で洗浄した。合わせた有機溶液を減圧下で濃縮し、残りの残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 99e (290 mg) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K): δ 1.47 (s, 9H)、5.0 (s, 2H)、6.93 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、7.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)。LC/MS (EI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 264。

【0276】

工程 5: 2-(3-カルバモイル-1H-チエノ [3, 2-c] ピラゾール-1-イル) 酢酸 (99f)

tert-ブチル 2-(3-シアノ-1H-チエノ [3, 2-c] ピラゾール-1-イル) アセテート (59 mg、0.22 mmol) の TFA (2 mL) 溶液をマイクロ波照射に 140 °C で 30 分間供した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣をトルエン (10 mL) とともに 2 回同時蒸発させた。乾燥させた残渣 99f を次の工程に直接使用した。LC/MS (EI) m/z : 226。

【0277】

工程 6: 1-(2-((2S, 4R)-2-((2'-クロロ-2-フルオロ [1, 1'-ビフェニル]-3-イル) カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-チエノ [3, 2-c] ピラゾール-3-カルボキサミド (99)

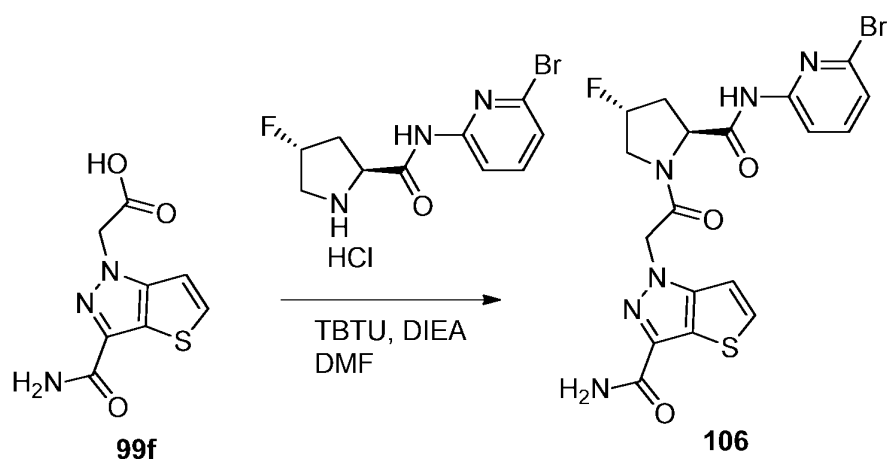
工程 5 による残渣 99f (0.22 mmol) の溶液に、DMF (2 mL) 中の (2S, 4R)-N-(2'-クロロ-2-フルオロ [1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドヒドロクロリド Int-1 (90 mg、

0.24 mmol)、続いてHATU (109 mg、0.29 mmol) を添加し、DIEA (0.3 mL) を室温で滴加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を20 mLの10%炭酸ナトリウムで希釈し、酢酸エチル (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機溶液を水及びブラインで洗浄した後、MgSO₄ で乾燥させた。溶液を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残りの残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、99 (50.7 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (主回転異性体) δ 2.00–2.19 (m, 1H)、2.47–2.53 (m, 1H)、3.75–3.88 (m, 1H)、4.02–4.11 (m, 1H)、4.70 (t, J=8.8 Hz, 1H)、5.26 (d, J=17.2 Hz, 1H)、5.38–5.49 (m, 2H)、6.97–7.01 (m, 1H)、7.05 (d, J=5.2 Hz, 1H)、7.15 (t, J=7.6 Hz, 1H)、7.30–7.41 (m, 4H)、7.51–7.54 (m, 2H)、7.60–7.62 (m, 1H)、7.89–7.93 (m, 1H)、9.92 (s, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (主回転異性体) δ -126.8、-175.8。LC (方法A): t_R=1.94分。LC/MS (EI) m/z: [M+H]⁺ 544。

【0278】

スキーム4: 1-(2-((2S, 4R)-2-((6-ブロモピリジン-2-イル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキシエチル)-1H-チエノ[3, 2-c]ピラゾール-3-カルボキサミド (106) の合成

【化58】



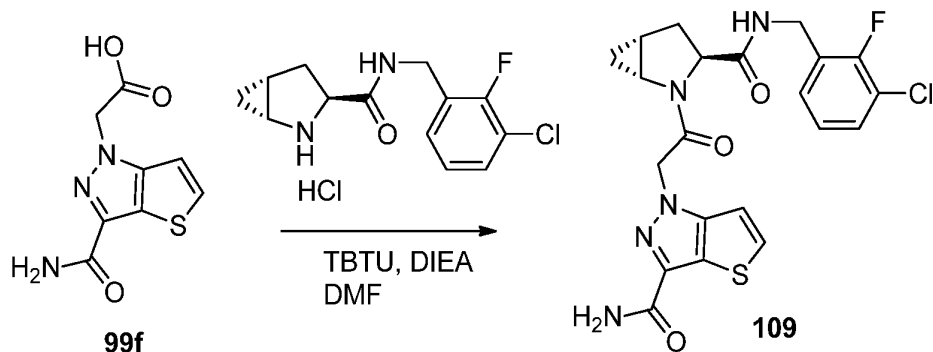
2-(3-カルバモイル-1H-チエノ[3, 2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸99f (0.193 mmol) の溶液に、DMF (1.5 mL) 中の(2S, 4R)-N-(6-ブロモピリジン-2-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドヒドロクロリド (0.212 mmol)、続いてTBTU (93 mg、0.29 mmol) を添加し、DIEA (0.21 mL、1.2 mmol) を滴加した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した後、NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) によってクエンチした。沈殿物を濾過によって回収し、カラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM中の5% MeOH) によって精製して、106 (68 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-CD₃OD, 300 K): (主回転異性体) δ 2.37 (m, 1H)、2.39–2.41 (m, 1H)、2.59–2.70 (m, 1H)、3.65 (dd, J=36.0, 12.4 Hz, 1H)、3.90–3.98 (dd, J=20.0, 12.0 Hz, 1H)、4.80 (t, J=8.0 Hz, 1H)、5.18 (d, J=8.0 Hz, 1H)、5.4 (m, 1H)、6.96 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.22 (d, J=8.0 Hz, 1H)、7.50 (d, J=4.0 Hz, 1H)、7.55 (t, J=8.0 Hz, 1H)、8.14 (d, J=8.0 Hz, 1H)。³¹F NMR (376 MHz

, $\text{CDCl}_3 - \text{CD}_3\text{OD}$, 300 K): (主回転異性体) δ -177.0。LC (方法A): t_R = 1.33分。LC/MS (EI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497。

【0279】

スキーム5: 1-(2-((1R, 3S, 5R)-3-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)-2-オキソエチル)-1H-チエノ[3,2-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(109)の合成

【化59】



10

2-(3-カルバモイル-1H-チエノ[3,2-c]ピラゾール-1-イル)酢酸99f (0.287 mmol)の溶液に、DMF (1.5 mL)中の(1R, 3S, 5R)-N-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (48 mg, 0.158 mmol)、続いてTBTU (69 mg, 0.216 mmol)を添加し、DIEA (0.13 mL、0.75 mmol)を滴加した。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した後、 NaHCO_3 水溶液 (5 mL)によってクエンチした。混合物をEtOAc (30 mL)で抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、残りの残渣をカラムクロマトグラフィー (溶離液: DCM中の5% MeOH)によって精製して、109 (57 mg)を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 300 K): (主回転異性体) δ 0.59-0.61 (m, 1H)、1.08-1.12 (m, 1H)、1.95-2.06 (m, 3H)、2.70-2.72 (m, 1H)、3.34-3.62 (m, 1H)、4.41 (s, 2H)、4.57-4.60 (m, 1H)、5.21-5.32 (m, 2H)、6.00 (s, 1H)、6.70 (s, 1H)、6.84-6.85 (m, 1H)、6.92-6.94 (m, 1H)、7.11-7.13 (m, 1H)、7.21-7.26 (m, 1H)、7.36-7.38 (m, 1H)、7.43 (m, 1H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , 300 K): (主回転異性体) δ 19.40、20.74、29.97、37.14、37.52、53.43、65.54、108.95、120.76、120.94、123.07、124.58、124.63、126.83、126.98、127.93、129.56、134.78、137.27、150.91、154.84、157.30、163.16、167.60、170.45。 ^{3} ^1F NMR (376 MHz, CDCl_3 , 300 K): (主回転異性体) δ -120.9。LC (方法A): t_R = 1.49分。LC/MS (EI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ 476。

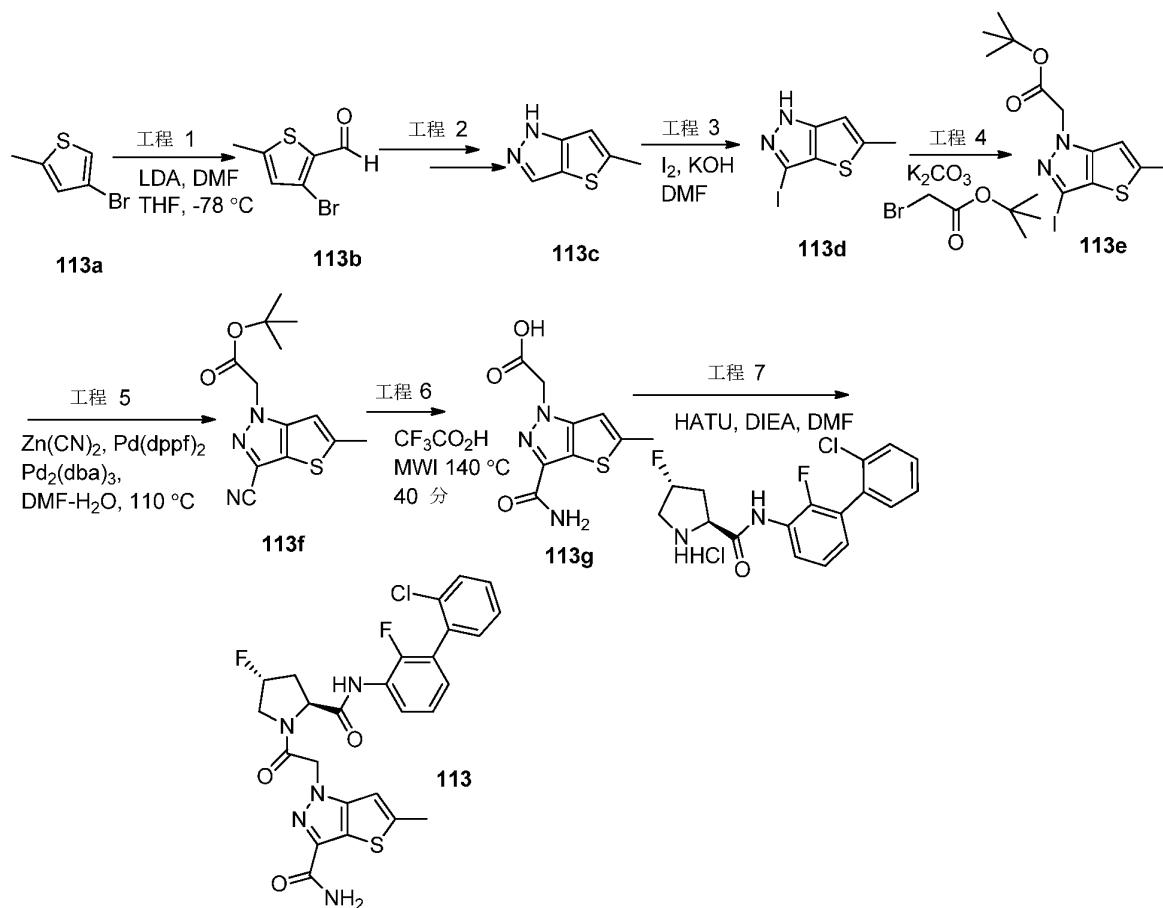
30

40

【0280】

スキーム6: 1-(2-((2S, 4R)-2-((2'-クロロ-2-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-メチル-1H-チエノ[3,2-c]ピラゾール-3-カルボキサミド(113)の合成

【化 6 0】



10

20

【0281】

工程 1：3-ブロモ-5-メチルチオフェン-2-カルバルデヒド（113b）

4-ブロモ-2-メチルチオフェン 113a（11g、62mmol）の-78℃に冷却した無水THF（100mL）溶液に、2M LDA-THF溶液（34mL、68mmol）をアルゴン雰囲気下で滴加した。混合物を-78℃で2時間攪拌した後、無水DMF（9.6mL、124mmol）を添加した。反応混合物を-78℃に1時間維持し、10%クエン酸水溶液（10mL）でクエンチした。揮発性物質を減圧下で除去し、残りの残渣を酢酸エチル（150mL）で希釈した。有機層を5%クエン酸水溶液（80mL）、水（100mL）及びブライン（50mL）で続けて洗浄した後、MgSO₄で乾燥させた。溶液を濾過し、減圧下で濃縮して、淡黄色の油として113b（12.3g）を得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

30

【0282】

工程 2：5-メチル-1H-チエノ[3,2-c]ピラゾール（113c）

表題化合物 113c（3.0g）を、3-ブロモ-5-メチルチオフェン-2-カルバルデヒド 113b（12.2g）から文献（Airey, J. et al. Synthesis 2014, 96-100）に報告されるものと同様の方法で調製した。¹H NMR（400MHz, CDCl₃, 300K）：δ 2.49（s, 3H）、6.86（s, 1H）、7.65+7.89（1H）、12.83+13.10（1H）。LC/MS（EI） m/z：[M+H]⁺ 139。

40

【0283】

工程 3：3-ヨード-5-メチル-1H-チエノ[3,2-c]ピラゾール（113d）

表題化合物 113d を、5-メチル-1H-チエノ[3,2-c]ピラゾール（1.0g）からスキーム 3 の工程 2 において記載されるものと同様の方法で調製した。

【0284】

50

工程4: *tert*-ブチル2-(3-ヨード-5-メチル-1*H*-チエノ[3, 2-*c*]ピラゾール-1-イル)アセテート(113e)

表題化合物113eを、スキーム3の工程3において記載されるものと同様の方法で3-ヨード-5-メチル-1*H*-チエノ[3, 2-*c*]ピラゾールから調製した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃): 1.46(s, 9H)、2.53(s, 3H)、4.87(s, 2H)、6.64(s, 1H) ppm。MH⁺ 379.09。微量生成物は*tert*-ブチル2-(3-ヨード-5-メチル-2*H*-チエノ[3, 2-*c*]ピラゾール-2-イル)アセテートである。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, 300K): δ 1.47(s, 9H)、2.51(s, 3H)、4.98(s, 2H)、6.80(s, 1H)。LC/MS(EI) m/z: [M+H]⁺ 379。

10

【0285】

工程5: *tert*-ブチル2-(3-シアノ-5-メチル-1*H*-チエノ[3, 2-*c*]ピラゾール-1-イル)アセテート(113f)

表題化合物113fを、*tert*-ブチル2-(3-ヨード-5-メチル-1*H*-チエノ[3, 2-*c*]ピラゾール-1-イル)アセテート(823mg、2.15mmol)からスキーム3の工程4において記載されるものと同様の方法で調製した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃, 300K): δ 1.47(s, 9H)、2.56(s, 3H)、4.93(s, 2H)、6.65(s, 1H)。LC/MS(EI) m/z: [M+H]⁺ 278。

20

【0286】

工程6: 2-(3-カルバモイル-5-メチル-1*H*-チエノ[3, 2-*c*]ピラゾール-1-イル)酢酸(113g)

表題化合物113gを、*tert*-ブチル2-(3-シアノ-5-メチル-1*H*-チエノ[3, 2-*c*]ピラゾール-1-イル)アセテート(143mg)からスキーム3の工程5において記載されるものと同様の方法で調製した。LC/MS(EI) m/z: [M+H]⁺ 240。

【0287】

工程7: 1-(2-((2*S*, 4*R*)-2-((2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-5-メチル-1*H*-チエノ[3, 2-*c*]ピラゾール-3-カルボキサミド(113)

30

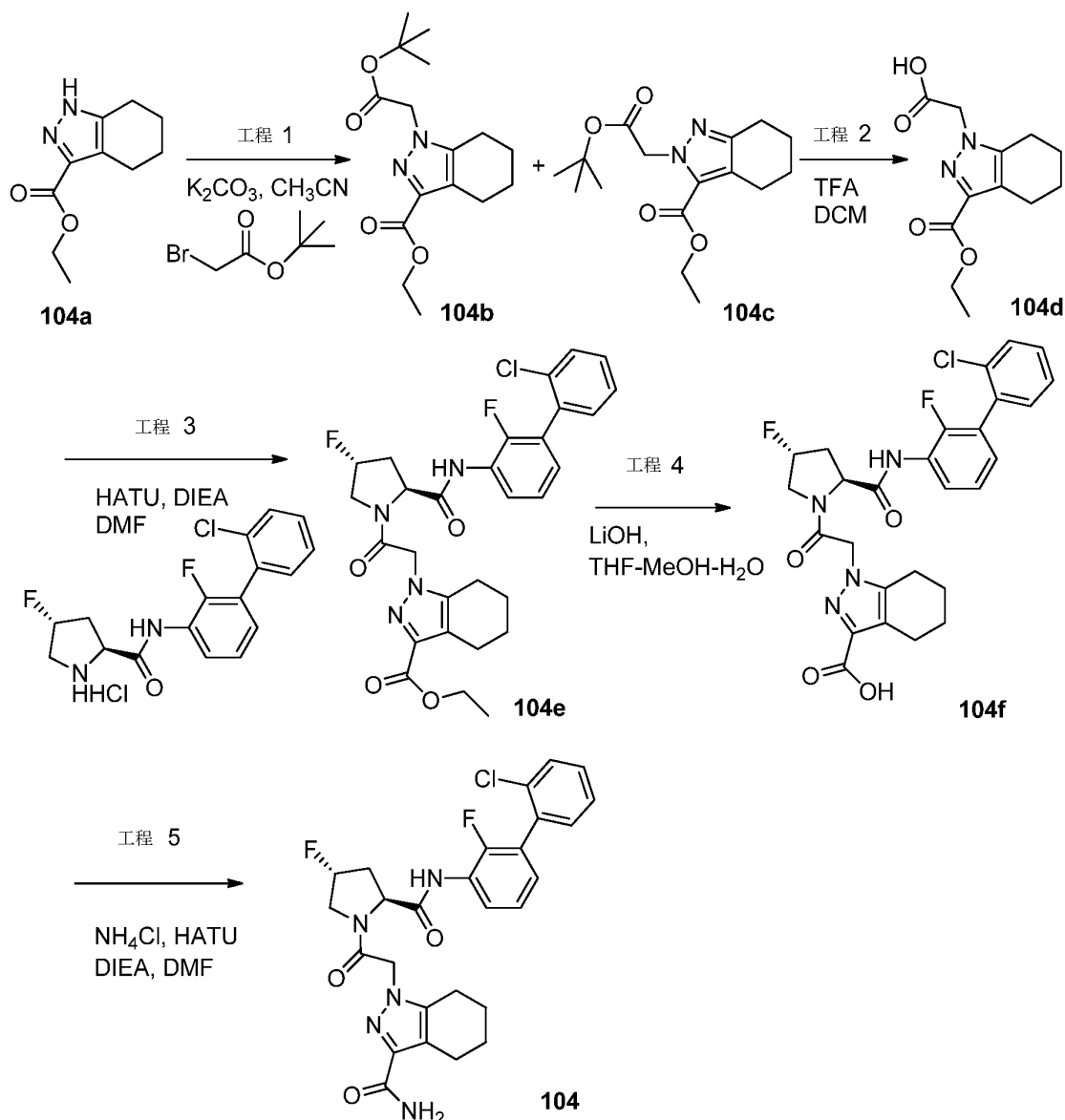
表題化合物113(86.9mg)を、2-(3-カルバモイル-5-メチル-1*H*-チエノ[3, 2-*c*]ピラゾール-1-イル)酢酸(105mg、0.3mmol)からスキーム3の工程6において記載されるものと同様の方法で調製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆, 300K): (主回転異性体) δ 2.06-2.19(m, 1H)、2.39(s, 3H)、2.40-2.55(m, 1H)、3.74-3.87(m, 1H)、4.02-4.10(m, 1H)、4.69(t, J=8.8Hz, 1H)、5.18(d, J=17.2Hz, 1H)、5.31-5.51(m, 2H)、6.79(s, 1H)、7.0(t, J=7.2Hz, 1H)、7.15(t, J=8.0Hz, 1H)、7.24-7.46(m, 4H)、7.50-7.53(m, 2H)、7.87-7.92(m, 1H)、9.92(s, 1H); ¹⁹F NMR(376MHz, DMSO-d₆, 300K): (主回転異性体) δ -126.71、-175.87。LC(方法A): t_R=2.10分。LC/MS(EI) m/z: [M+H]⁺ 558。

40

【0288】

スキーム7: 1-(2-((2*S*, 4*R*)-2-((2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1*H*-インダゾール-3-カルボキサミド(104)の合成

【化 6 1】



10

20

30

【0289】

工程 1：エチル 1-（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボキシレート（104b）

エチル 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボキシレート 104a（1.03 g、5.35 mmol）の CH_3CN （50 mL）溶液に、tert-ブチル 2-ブロモアセテート（1.17 g、0.89 mL、6.0 mmol）及び炭酸カリウム（1.5 g、10.6 mmol）を添加した。混合物をアルゴン雰囲気下で一晩還流させた。LC-MS 分析により、2つの異性体が 4：1 の比率で形成されたことが示された。反応混合物を室温まで冷却し、Celite（商標）のパッドを通して濾過した。固体ケーキを CH_3CN （20 mL）で洗浄し、合わせた溶液を減圧下で濃縮した。残りの残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、主要異性体エチル 1-（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボキシレート 104b（1.37 g）及び微量異性体エチル 2-（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-2H-インダゾール-3-カルボキシレート 104c（0.28 g）を得た。¹H NMR（400 MHz, $CDCl_3$, 300 K）：（主要異性体） δ 1.38（t, J = 7.2 Hz, 3H）、1.45（s, 9H）、1.75（m, 2H）、1.82（m, 2H）

40

50

、2.52 (t, J=5.2 Hz, 2H)、2.75 (t, J=5.2 Hz, 2H)、4.37 (q, J=7.2 Hz, 2H)、4.77 (s, 2H)。LC/MS (EI) m/z: 309。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, 300 K): (微量異性体) δ 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H)、1.47 (s, 9H)、1.74–1.80 (m, 4H)、2.67 (t, J=5.2 Hz, 2H)、2.75 (t, J=5.2 Hz, 2H)、4.30 (q, J=7.2 Hz, 2H)、5.11 (s, 2H)。LC/MS (EI) m/z: [M+H]⁺ 309。

【0290】

工程2: 2-(3-(エトキシカルボニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-1-イル)酢酸 (104d)

10

エチル1-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボキシレート104b (1.35 g, 4.38 mmol)をTFA (5 mL)及びDCM (5 mL)で処理し、室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残りの残渣をトルエン (10 mL)で2回同時蒸発させた。乾燥させた残渣104dを直接次の工程に使用した。

【0291】

工程3: エチル1-(2-((2S, 4R)-2-((2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボキシレート (104e)

20

工程2による残渣104dの溶液 (375 mg, 1.5 mmol)に、DMF (2 mL)中の(2S, 4R)-N-(2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドヒドロクロリド (560 mg, 1.5 mmol)、続いてHATU (741 mg, 1.95 mmol)を添加し、DIEA (4.5 mmol, 0.78 mL)を滴加した。混合物を室温で1時間攪拌し、揮発性物質を減圧下で除去した。残りの残渣を10%炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL)及び水 (50 mL)で希釈した後、酢酸エチル (3×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄した後、MgSO₄で乾燥させた。溶液を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残りの残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題化合物104e (608 mg)を得た。LC/MS (EI) m/z: [M+H]⁺ 571。

30

【0292】

工程4: 1-(2-((2S, 4R)-2-((2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボン酸 (104f)

工程3による化合物104e (608 mg, 1.06 mmol)を、MeOH-THF-H₂Oの混合物 (3 mL-3 mL-3 mL)に溶解し、LiOH (100 mg, 4.25 mmol)で処理した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残りの残渣を10%クエン酸水溶液 (10 mL)で酸性化した。固体104fを濾過によって回収し、水で洗浄し、次の工程に使用するために真空乾燥した。LC/MS (EI) m/z: [M+H]⁺ 543。

40

【0293】

工程5: 1-(2-((2S, 4R)-2-((2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキシエチル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (104)

工程4による酸104f (252 mg, 0.46 mmol)をDMF (3 mL)中のNH₄Cl (125 mg, 2.32 mmol)と混合した。この溶液にHATU (262 mg, 0.69 mmol)を添加し、続いてDIEA (1.38 mmol, 0.24 mL)を滴加した。混合物を室温で3時間攪拌し、揮発性物質を減圧下で除去した。残りの残渣

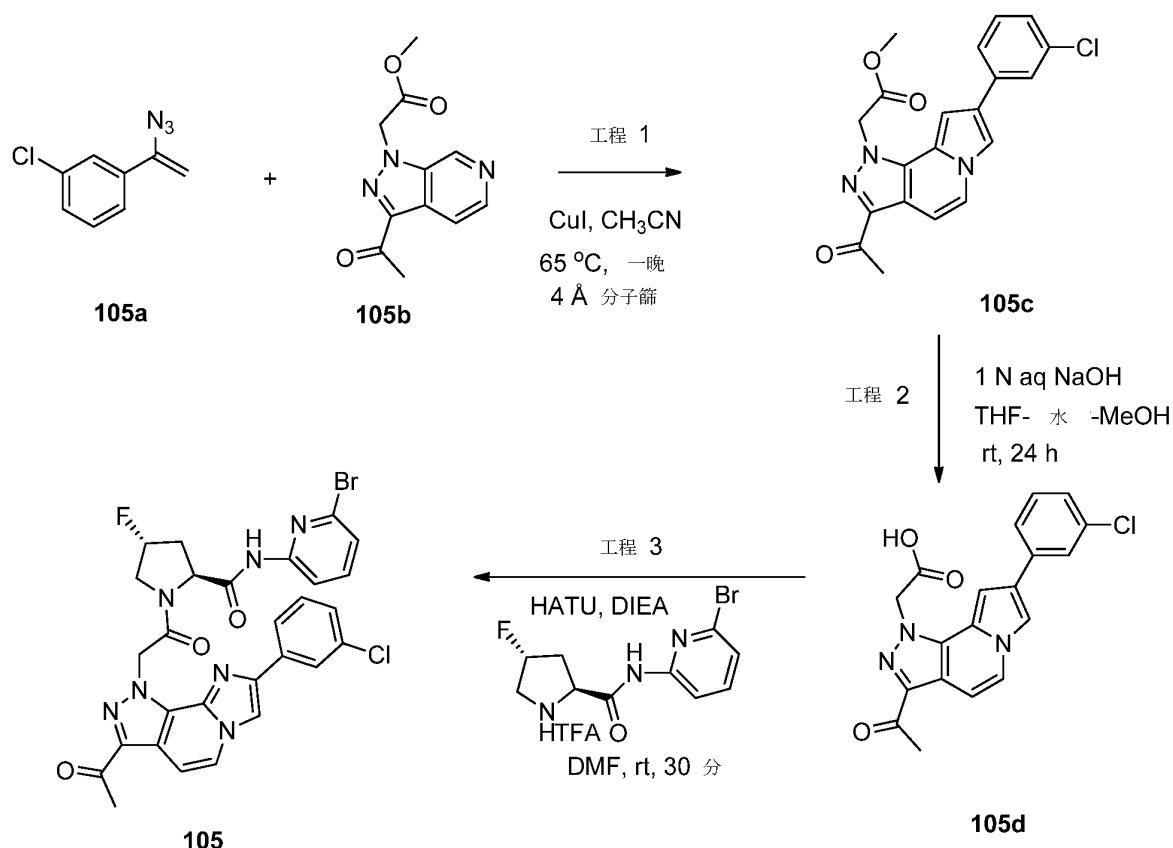
50

を10%炭酸ナトリウム水溶液(15 mL)及び水(15 mL)で希釈した後、酢酸エチル(3×25 mL)で抽出した。合わせた有機溶液を水及びブラインで洗浄した後、MgSO₄で乾燥させた。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残りの残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物104(160 mg)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (主回転異性体) δ 1.53–1.61 (m, 4H)、1.99–2.16 (m, 1H)、2.38–2.41 (m, 3H)、2.54–2.56 (m, 2H)、3.40–3.53 (m, 1H)、3.93–4.07 (m, 1H)、4.68 (t, J=8.8 Hz, 1H)、4.90–5.14 (m, 2H)、5.36–5.49 (1H)、6.93–7.19 (m, 4H)、7.32–7.43 (m, 3H)、7.52–7.54 (m, 1H)、7.92 (t, J=6.8 Hz, 1H)、9.90 (s, 1H); ¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (主回転異性体) δ –126.8、–176.06。LC(方法A): t_R=2.02分。LC/MS(EI) m/z: [M+H]⁺ 542。

【0294】

スキーム8: (2S, 4R)–1–(2–(3–アセチル–8–(3–クロロフェニル)–1H–イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[3,4-c]ピリジン–1–イル)アセチル)–N–(6–ブロモピリジン–2–イル)–4–フルオロピロリジン–2–カルボキサミド(105)の合成

【化62】



【0295】

工程1: メチル2–(3–アセチル–8–(3–クロロフェニル)–1H–ピラゾロ[4,3-g]インドリジン–1–イル)アセテート(105c)

1–(1–アジドビニル)–3–クロロベンゼン105a(0.05 g)(Donthiri et al. J. Org. Chem 2014, 79, 11277-11284によって報告されたように調製した)、メチル2–(3–アセチル–1H–ピラゾロ[3,4-c]ピリジン–1–イル)アセテート105b(0.195 g)、CuI(1 mg)及び4 Å分子篩の混合物をバイアルに入れ、乾燥アセトニトリル(3 mL)を添加した。密閉したバイアルを65℃で24時間加熱

した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残りの残渣をカラムクロマトグラフィー（溶離液：DCM）によって精製して、105c（20mg）を薄橙色の固体として得た。

【0296】

工程2：2-（3-アセチル-8-（3-クロロフェニル）-1H-ピラゾロ[4,3-g]インドリジン-1-イル）酢酸（105d）

工程1による固体105c（20mg、0.052mmol）をTHF（3mL）、水（0.3mL）及びMeOH（1mL）に取った後、1N NaOH水溶液（1mL）を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。残りの残渣をEtOAc及び水で希釈した。有機層を分離し、水層をEtOAcで繰り返し抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、105dを薄黄色の固体として得て、これを次の工程にそのまま使用した。

【0297】

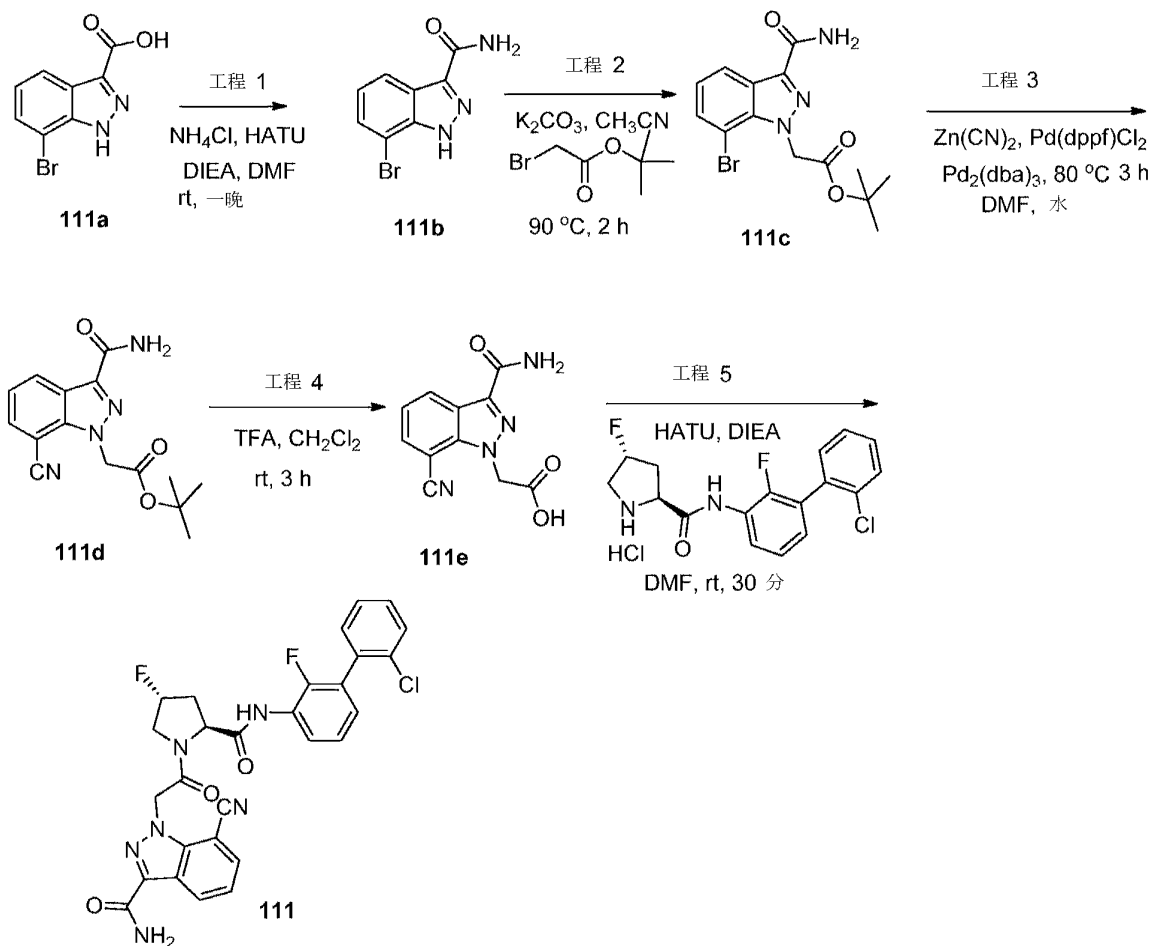
工程3：（2S,4R）-1-（2-（3-アセチル-8-（3-クロロフェニル）-1H-イミダゾ[1,2-a]ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル）アセチル）-N-（6-ブロモピリジン-2-イル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド（105）

2-（3-アセチル-8-（3-クロロフェニル）-1H-ピラゾロ[4,3-g]インドリジン-1-イル）酢酸105d（0.052mmol）及び（2S,4R）-N-（6-ブロモピリジン-2-イル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドTF A塩（0.05mmol）の0℃～5℃に冷却したDMF（1mL）溶液にDIEA（47μL）を添加した。次いで、HATU（24mg）をこの冷却溶液に添加し、冷却浴を取り外した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、攪拌しながら水（10mL）中に注ぎ入れた。固体を濾過によって単離し、カラムクロマトグラフィー（溶離液：DCM中0→1.5%のMeOH）によって精製して、105（10mg）を薄黄色の固体として得た。¹H NMR（400MHz, CDCl₃, 300K）：（主回転異性体） δ 2.48-2.52（m, 1H）、2.73（s, 3H）、2.78-2.94（m, 1H）、4.04-4.27（m, 2H）、4.95（t, J=7.6Hz, 1H）、5.51（d, J=52.4Hz, 1H）、5.77（d, J=16Hz, 1H）、5.88（d, J=16Hz, 1H）、6.99（d, J=8.4Hz, 1H）、7.19-7.23（m, 2H）、7.54-7.56（m, 1H）、7.69-7.71（m, 2H）、7.75（d, J=8Hz, 1H）、7.85（s, 1H）、7.87（d, J=7.2Hz, 1H）、8.97（br s, 1H）；³¹F NMR（376MHz, CDCl₃, 300K）：（主回転異性体） δ -176.04；LC（方法A）：t_R=2.60分。LC/MS（EI） m/z：[M+H]⁺ 640。

【0298】

スキーム9：1-（2-（（2S,4R）-2-（（2'-クロロ-2-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）カルバモイル）-4-フルオロピロリジン-1-イル）-2-オキソエチル）-7-シアノ-1H-インダゾール-3-カルボキサミド（111）の合成

【化 6 3】



10

20

【0299】

工程 1：7-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (111b)

ブロモインダゾール 111a (3 g) の DMF (30 mL) 溶液に、塩化アンモニウム (1.8 g) 及び DIEA (10.38 mL) を添加した。反応混合物を氷浴内で冷却した後、HATU (5.7 g) を添加した。反応混合物を室温まで温め、一晩攪拌した。反応混合物を、LiOH (630 mg) を含有する水 (300 mL) 中に注ぎ入れた。生成物を濾過によって単離し、水で洗浄した。黄褐色の固体を高真空下で乾燥させて、111b (2.15 g) を得た。

30

【0300】

工程 2：tert-ブチル 2-(7-ブロモ-3-カルバモイル-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (111c)

無水アセトニトリル (40 mL) 中の 7-ブロモ-1H-インダゾール-3-カルボキサミド 111b (2.15 g)、tert-ブチルプロモアセテート (1.45 mL) 及び炭酸カリウム (1.36 g) の混合物を 2 時間還流させた。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残りの残渣を水 (40 mL) で超音波処理し、濾過した。得られた固体を水で十分に洗浄し、更に tert-ブチルメチルエーテル及びヘプタンの 2：1 混合物 (30 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させて、111c (2.5 g) を得た。

40

【0301】

工程 3：tert-ブチル 2-(3-カルバモイル-7-シアノ-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (111d)

DMF (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の tert-ブチル 2-(7-ブロモ-3-カルバモイル-1H-インダゾール-1-イル) アセテート 111c (0.5 g)、シアン化

50

亜鉛 (0.198 g)、Pd (dppf) Cl₂ (0.115 g) 及び Pd₂ (dba)₃ (0.129 g) の混合物を、アルゴンで5分間バブリングした。次いで、バイアルを密閉し、80℃で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、EtOAcで希釈した。次いで、混合物を水及び飽和水溶液 NaHCO₃ 溶液で洗浄した。分離した有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残りの残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM中0→2%のMeOH) によって精製し、僅かに黄色の固体 (0.3 g) を得た。次いで、固体をエーテル (3 mL) で洗浄して、111d (0.23 g) を無色の固体として得た。

【0302】

工程4: 2- (3-カルバモイル-7-シアノ-1H-インダゾール-1-イル) 酢酸 (111e) 10

表題化合物 111e を tert-ブチル 2- (3-カルバモイル-7-シアノ-1H-インダゾール-1-イル) アセテート (50 mg) から、スキーム7の工程2において記載されるものと同様の方法で調製し、更に精製することなく次の工程に使用した。

【0303】

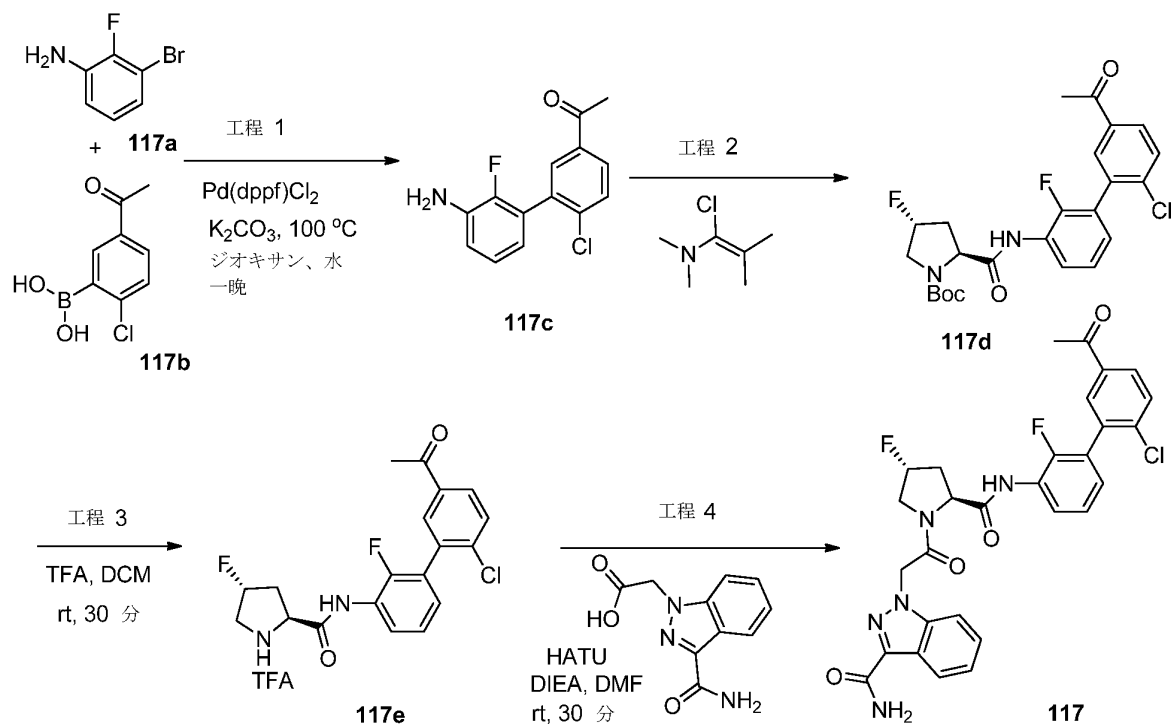
工程5: 1- (2- ((2S, 4R)-2- ((2'-クロロ-2-フルオロ- [1, 1'-ビフェニル]-3-イル) カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-7-シアノ-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (111) 20

上記工程4による 2- (3-カルバモイル-7-シアノ-1H-インダゾール-1-イル) 酢酸 111e を、スキーム3の工程6において記載される手順を用いて (2S, 4R)-N- (2'-クロロ-2-フルオロ- [1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドヒドロクロリドとカップリングした。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (DCM中0→2%のMeOH) によって精製して、表題化合物 111 (50 mg) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD, 300 K): (主回転異性体) δ 2.65-2.75 (m, 1H)、4.1-4.14 (m, 1H)、4.16-4.24 (m, 1H)、4.89 (t, J=8.4 Hz, 1H)、5.52 (d, J=52.8 Hz, 1H)、5.73 (d, J=17.6 Hz, 1H)、5.89 (d, J=17.6 Hz, 1H)、7.07 (t, J=7.2 Hz, 1H)、7.19 (t, J=8 Hz, 1H)、7.28-7.44 (m, 5H)、7.49-7.59 (m, 1H)、7.87 (d, J=7.2 Hz, 1H)、7.91 (s, 1H)、7.97 (t, J=7.2 Hz, 1H)、8.59 (d, J=8 Hz, 1H)。)³¹F NMR (376 MHz, CD₃OD, 300 K): (主回転異性体) δ -178.5, -128.8。LC (方法A): t_R=2.09分。LC/MS (EI) m/z: [M+H]⁺ 563。 30

【0304】

スキーム10: 1- (2- ((2S, 4R)-2- ((5'-アセチル-2'-クロロ-2-フルオロ- [1, 1'-ビフェニル]-3-イル) カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド (117)

【化 6 4】



【0305】

工程 1：1-（3'-アミノ-6-クロロ-2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）エタノン（117c）

アルゴン雰囲気下の 3-ブロモ-2-フルオロアニリン 117a（1.0 g）、（5-アセチル-2-クロロフェニル）ボロン酸 117b（3.132 g）、Pd(dppf)Cl₂（0.860 g）及び K₂CO₃（3.64 g）の混合物に、ジオキサン（40 mL）及び水（10 mL）を添加した。混合物をアルゴンで 5 分間バブリングし、攪拌しながら 100 °C で一晩加熱した。次いで、反応混合物を Celite（商標）のパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残りの残渣をカラムクロマトグラフィー（DCM 中の 0→0.5% の MeOH）によって精製して、117c（0.9 g）を橙黄色の油として得た。

【0306】

工程 2：（2S, 4R）-tert-ブチル 2-（（5'-アセチル-2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）カルバモイル）-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート（117d）

（2S, 4R）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸（0.25 g、1.07 mmol）の DCM（15 mL）氷冷溶液に、1-クロロ-N, N, 2-トリメチルプロパー-1-エン-1-アミン（1.2 mmol、0.16 mL、1.1 当量）を攪拌しながら滴加した。攪拌をこの温度で 3 時間続けた。次いで、固体 1-（3'-アミノ-6-クロロ-2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）エタノン 117c（256 mg、0.97 mmol）、続いて DIEA（0.56 mL、3.6 mmol、3 当量）を添加した。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を MeOH（3 mL）とともに同時蒸発させた。次いで、残りの残渣をクロロホルム（30 mL）に溶解し、冷 1 N HCl 水溶液（3×20 mL）、水（30 mL）及び飽和 NaHCO₃ 水溶液（30 mL）で続けて洗浄した。有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。最後に、残渣を DCM 及びヘプタンの 1：1 溶液（15 mL）とともに攪拌した。生成物を濾過によって単離し、高真空下で乾燥させて、117d（0.2 g）を白色の固体として得た。

10

20

30

40

50

【0307】

工程3：(2S, 4R)-N-(5'-アセチル-2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドTFA塩(117e)

(2S, 4R)-tert-ブチル2-((5'-アセチル-2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート117d(110mg)をDCM(2mL)及びTFA(2mL)中で30分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、得られた残渣117eを次の工程にそのまま使用した。

【0308】

10

工程4：1-(2-((2S, 4R)-2-((5'-アセチル-2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1H-インダゾール-3-カルボキサミド(117)

表題化合物117をスキーム8の工程3において記載されるものと同様の方法で調製した。これにより、(2S, 4R)-N-(5'-アセチル-2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドTFA塩117e(工程3により得られる)を、DMF(1.5mL)中のHATU(0.104g)及びDIEA(0.2mL)を用いて2-(3-カルバモイル-1H-インダゾール-1-イル)酢酸(0.05g)とカップリングした。粗生成物をカラムクロ

20

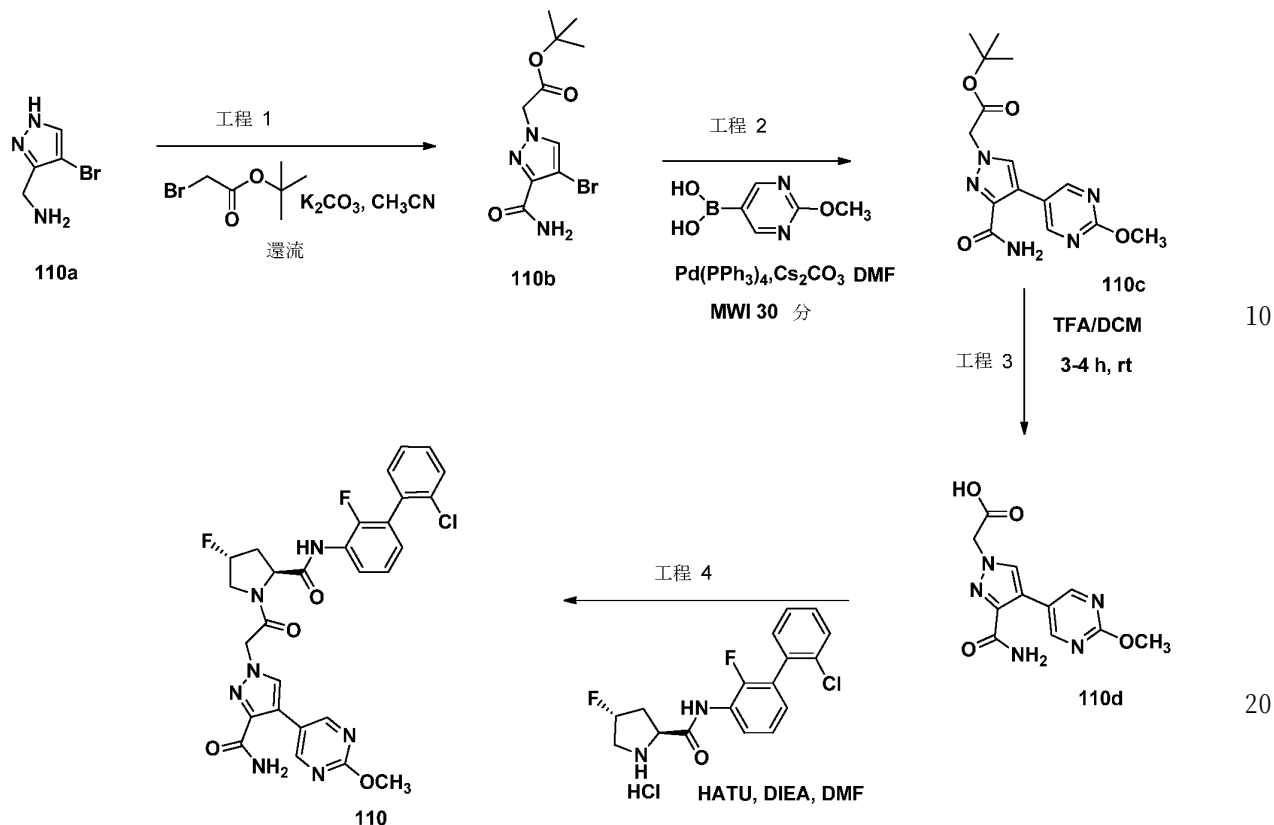
マトグラフィー(DCM中0→2%のMeOH)によって精製して、117(60mg)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD, 300K)：(主回転異性体) δ 2.65-2.75(m, 1H)、3.91-4.04(m, 1H)、4.20-4.29(m, 1H)、4.84(t, J=8Hz, 1H)、5.48(d, J=5.2Hz, 1H)、5.42(d, J=17.2Hz, 1H)、5.57(d, J=17.2Hz, 1H)、7.12(t, J=6.8Hz, 1H)、7.21-7.32(m, 2H)、7.43(t, J=7.2Hz, 1H)、7.59(d, J=8.4Hz, 1H)、7.65(d, J=8.4Hz, 1H)、7.89(s, 1H)、7.93(s, 1H)、7.96-8.02(m, 2H)、8.22(d, J=8Hz, 1H)。³¹F NMR(376MHz, CD₃OD, 300K)：(主回転異性体) δ -128.5、-178.6 ppm。LC(方法A)：t_R=1.92分。LC/MS(EI) m/z：[M+H]⁺ 580。

30

【0309】

スキーム11：1-(2-((2S, 4R)-2-((2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(110)の合成

【化 6 5】



【0310】

工程 1: tert-ブチル 2-(4-ブロモ-3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-イル) アセテート (110b)

無水アセトニトリル (20 mL) 中の 4-ブロモ-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド 110a (1.0 g、5.26 mmol)、tert-ブチルプロモアセテート (1.13 g、0.84 mL、5.78 mmol) 及び炭酸カリウム (798 mg、5.78 mmol) の混合物を 5 時間で還流させた。次いで、反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を DCM 及び水の 1:1 混合物 (100 mL:100 mL) に取った。2 つの層を分離し、有機層を水 (2×100 mL) で洗浄した。最後に、有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 2-(4-ブロモ-3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-イル) アセテート 110b を得た。

【0311】

工程 2: tert-ブチル 2-(3-カルバモイル-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) アセテート (110c)

tert-ブチル 2-(4-ブロモ-3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-イル) アセテート 110b (150 mg、0.49 mmol)、(2-メトキシピリミジン-5-イル) ボロン酸 (154 mg、1 mmol)、炭酸セシウム (380 mg、1.17 mmol) 及び DMF (2 mL) の混合物を圧力容器内で 5 分間アルゴンによりパージした。次いで、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (30 mg、0.025 mmol) をアルゴン下で添加し、圧力容器を密閉し、マイクロ波を 90℃ で 30 分間照射した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残りの残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、110c を得た。

【0312】

工程 3: 2-(3-カルバモイル-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸 (110d)

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 2-(3-カルバモイル-4-(2-メトキシ

10

20

30

40

50

ピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) アセテート 110c (120 mg、0.36 mmol) を、TFA (5 mL) で処理した。反応の完了後 (LC-MS 分析によって判断される)、溶媒を減圧下で除去した。残りの物質 110d を直接次の工程に使用した。

【0313】

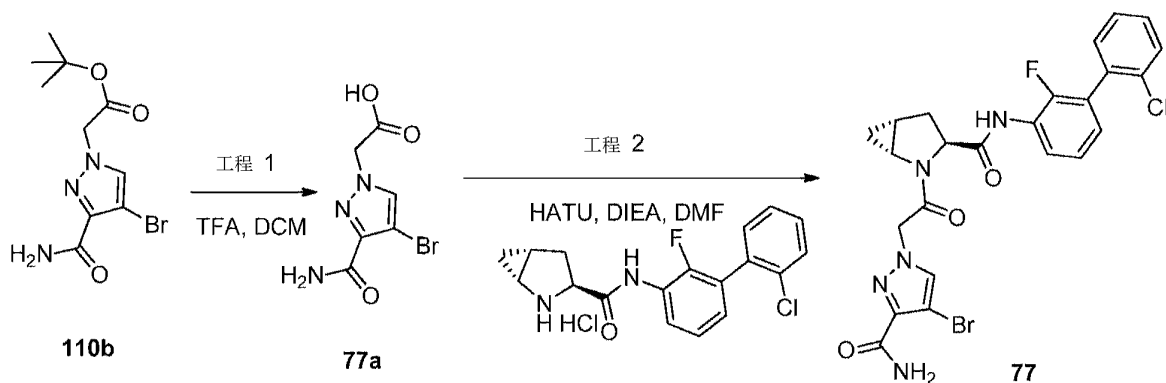
工程 4: 1-(2-((2S, 4R)-2-(2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (110)

工程 3 による 2-(3-カルバモイル-4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸 110d (0.36 mmol) を DMF (4 mL) に溶解し、DIEA (1.8 mmol) を添加し、これに続いて (2S, 4R)-N-(2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドヒドロクロリド (120 mg、0.32 mmol) を 5℃ で添加した。次いで、HATU (287 mg、0.76 mmol) をこの温度でゆっくりと添加し、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。次いで、反応混合物を水 (50 mL + 10 g の固体 NaCl) に添加し、DCM (2×25 mL) で抽出した。有機層を NaHCO₃ 水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で続けて洗浄した後、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残りの残渣をカラムクロマトグラフィー (DCM/CH₃OH で溶出) によって精製して、表題化合物 110 を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (主回転異性体) δ 2.20-2.26 (m, 1H)、2.51-2.62 (m, 1H)、3.79-3.91 (m, 1H)、3.94 (s, 3H)、4.09-4.17 (m, 1H)、4.80 (t, J=8.0 Hz, 1H)、5.17-5.41 (m, 2H)、5.50 (d, J=7 Hz, 1H)、7.08 (t, J=7.2 Hz, 1H)、7.24 (t, J=8.0 Hz, 1H)、7.30 (s, 1H)、7.39-7.47 (m, 4H)、7.58-7.61 (m, 1H)、7.96-8.13 (m, 2H)、8.74 (s, 2H)、10.05 (s, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (主回転異性体) δ -126.84、-175.97 ppm。LC (方法 A): t_R=1.85 分。LC/MS (EI) m/z: [M+H]⁺ 596。

【0314】

スキーム 12: (1R, 3S, 5R)-2-(2-(4-ブロモ-3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-イル)アセチル)-N-(2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド (77) の合成

【化 66】



【0315】

工程 1: 2-(4-ブロモ-3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸 (7

7 a)

DCM (5 mL) 中の *tert*-ブチル 2-(4-ブロモ-3-カルバモイル-1*H*-ピラゾール-1-イル) アセテート 110b (120 mg, 0.40 mmol) を、TFA (5 mL) を用いてスキーム 7 の工程 2 に記載のものと同様の方法で処理した。揮発性物質を減圧下で除去し、残りの物質を次の合成工程に直接使用した。

【0316】

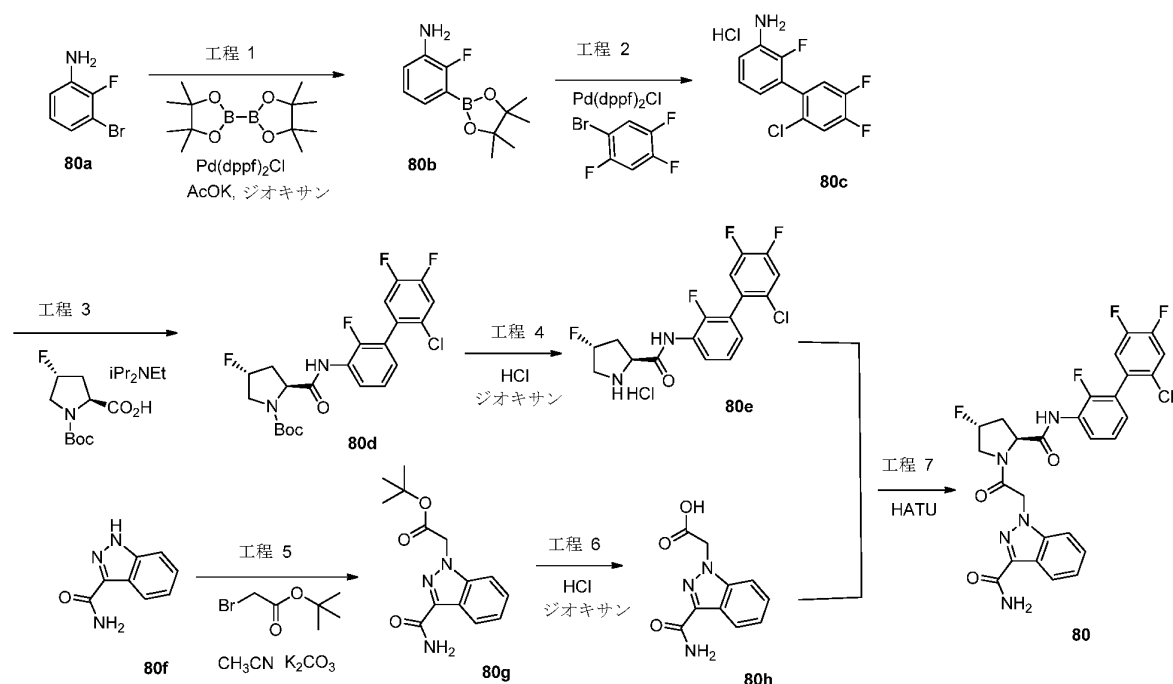
工程 2: (1*R*, 3*S*, 5*R*)-2-(2-(4-ブロモ-3-カルバモイル-1*H*-ピラゾール-1-イル) アセチル)-*N*-(2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド (77)

表題化合物 77 (50 mg) を、2-(4-ブロモ-3-カルバモイル-1*H*-ピラゾール-1-イル) 酢酸 77a 及び (1*R*, 3*S*, 5*R*)-*N*-(2'-クロロ-2-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミドヒドロクロリド (131 mg) からスキーム 5 において記載されるものと同様の方法で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K): (主回転異性体) δ 0.65 (d, *J*=1.6 Hz, 1H)、0.97-1.02 (m, 1H)、1.86-1.88 (m, 1H)、2.24-2.29 (m, 2H)、3.66 (t, *J*=5.2 Hz, 1H)、4.52-4.56 (m, 1H)、5.19-5.47 (m, 2H)、7.09 (t, *J*=7.2 Hz, 1H)、7.24 (t, *J*=8.0 Hz, 1H)、7.28 (s, 1H)、7.39-7.47 (m, 4H)、7.59-7.61 (m, 1H)、7.94 (t, *J*=7.2 Hz, 1H)、7.99 (s, 1H)、9.79 (s, 1H); ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-*d*₆, 300 K): (主回転異性体) δ -126.64。LC (方法 A): *t*_R=1.97 分。LC/MS (EI) *m/z*: [M+H]⁺ 560。

【0317】

スキーム 13: 1-(2-(2*S*, 4*R*)-2-(2'-クロロ-2, 4', 5'-トリフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1*H*-インダゾール-3-カルボキサミド (80) の合成

【化 67】



【0318】

工程1：2-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(80b)

3-ブロモ-2-フルオロアニリン(0.5g、2.63mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(1.67g、6.6mmol)及びKOAc(0.77g)のジオキサン(10mL)溶液を脱気し、アルゴンを2回再充填した。この溶液にPd(dppf)₂Cl₂(289mg)をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液を90℃で15時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、揮発性物質を減圧下で除去した。残りの残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、80b(803mg)を得た。

【0319】

工程2：2'-クロロ-2, 4', 5'-トリフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-アミンヒドロクロリド(80c)

2-フルオロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン80b(26.0g、110mmol)、1-ブロモ-2, 4, 5-トリフルオロベンゼン(12.5g、60mmol)及びK₂CO₃(38g、275mmol)のジオキサン(250mL)及び水(63mL)の共溶媒溶液を脱気し、アルゴンで2回再充填した。この溶液にPd(dppf)₂Cl₂(8.04g)をアルゴン雰囲気下で添加した。溶液を15時間還流させた。反応混合物を室温まで冷却し、揮発性物質を減圧下で除去した。残りの残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望の生成物画分を回収し、濃縮した後、HCl/MeOHでの処理によってHCl塩80cを作製した。13.1gの80cが得られた。

【0320】

工程3：(2S, 4R)-tert-ブチル2-((2'-クロロ-2, 4', 5'-トリフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート(80d)

(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸(9.5g、40.7mmol)のDCM(200mL)氷冷溶液に、1-クロロ-N, N, 2-トリメチル-1-プロペニルアミン(5.92mL、1.1当量)を攪拌しながら滴加した。攪拌をこの温度で3時間続けた後、固体2'-クロロ-2, 4', 5'-トリフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-アミンヒドロクロリド80c(13.1g、44.5mmol)、続いてDIEA(21.3mL)を添加した。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を水(120mL)に添加し、DCM(2×120mL)で抽出した。有機層をNaHCO₃水溶液(20mL)、水(20mL)及びブライン(20mL)で続けて洗浄した後、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残りの残渣をカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAcで溶出)によって精製して、14.1gの所望の表題化合物80dを得た。

【0321】

工程4：(2S, 4R)-N-(2'-クロロ-2, 4', 5'-トリフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドヒドロクロリド(80e)

(2S, 4R)-tert-ブチル2-((2'-クロロ-2, 4', 5'-トリフルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート80d(1.0g)をジオキサン(10mL)中の4N HClに取り、得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残りの残渣80eを更に精製することなく直接使用した。

【0322】

工程5：tert-ブチル2-(3-カルバモイル-1H-インダゾール-1-イル)アセテート(80g)

1H-インダゾール-3-カルボキサミド80f(56g、347mmol)をCH₃CN(500mL)に溶解した。この溶液にtert-ブチル2-プロモアセテート(8

10

20

30

40

50

2 g、61.5 mL) 及び炭酸カリウム (77.4 g、560 mmol) を添加した。混合物を 90 °C で 3 時間、アルゴン雰囲気下で加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、Celite (商標) のパッドを通して濾過した。固体ケーキを CH₃CN (120 mL) で洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残りの残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 80 g (70 g) を得た。

【0323】

工程 6: 2- (3-カルバモイル-1H-インダゾール-1-イル) 酢酸 (80 h)

tert-ブチル 2- (3-カルバモイル-1H-インダゾール-1-イル) アセテート 80 g (1.0 g) をジオキサン (10 mL) 中の 4N HCl に取り、得られた反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下で除去し、残りの残渣 80 h を更に精製することなく直接使用した。

10

【0324】

工程 7: 1- (2- ((2S, 4R) -2- ((2'-クロロ-2, 4', 5'-トリフルオロ [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) カルバモイル) -4-フルオロピロリジン-1-イル) -2-オキソエチル) -1H-インダゾール-3-カルボキサミド (80)

2- (3-カルバモイル-1H-インダゾール-1-イル) 酢酸 80 h (5.3 g、24.2 mmol)、(2S, 4R) -N- (2'-クロロ-2, 4', 5'-トリフルオロ [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) -4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミドヒドロクロリド 80 e (9.0 g、22.0 mmol) の DMF (50 mL) 溶液に HATU (10 g) を添加し、続いて DIEA (18.0 mL) を室温で滴加した。混合物を室温で 1 時間攪拌し、揮発性物質を減圧下で除去した。残りの残渣を 10% 炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水及びブラインで洗浄した後、MgSO₄ で乾燥させた。溶液を濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。残りの残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 80 (10.0 g) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (主回転異性体) δ 2.13-2.26 (m, 1H)、2.45-2.57 (m, 1H)、3.88-4.00 (m, 1H)、4.18-4.27 (m, 1H)、4.76 (t, J=8.4 Hz, 1H)、5.43-5.68 (m, 3H)、7.07-7.09 (m, 1H)、7.20-7.27 (m, 2H)、7.35-7.42 (m, 2H)、7.59-7.64 (m, 2H)、7.85-7.89 (m, 1H)、7.91-7.99 (m, 1H)、8.17 (d, J=8.4 Hz, 1H)、10.00 (s, 1H)。¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆, 300 K): (主回転異性体) δ -126.7、-135.8、-139.4、-175.9。LC (方法 A): t_R = 2.28 分。LC/MS (EI) m/z: [M+H]⁺ 574。

20

30

【0325】

実施例 7. 式 I の化合物の非限定的な例

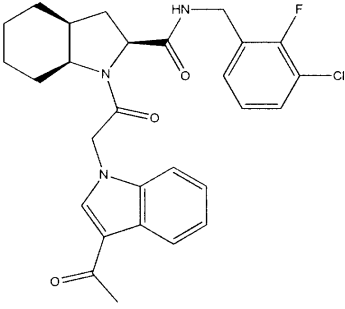
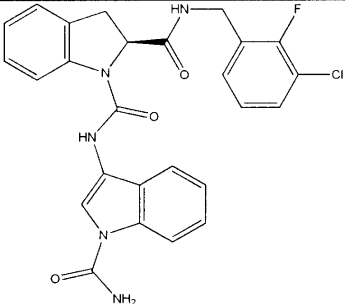
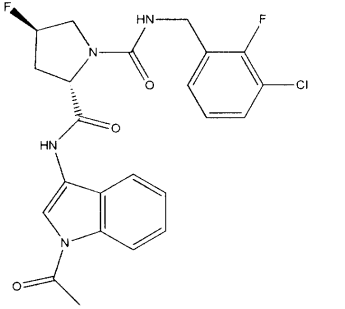
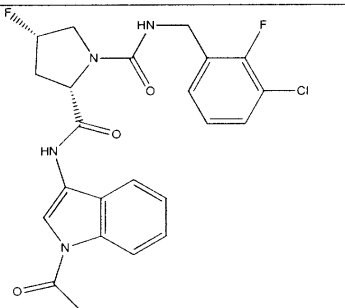
表 1 に、例示的な式 I の化合物を特性化データとともに示す。実施例 8 のアッセイを用いて化合物の IC₅₀ を決定した。他の標準 D 因子阻害アッセイも利用可能である。3 連の *** は IC₅₀ が 1 マイクロモル未満の化合物を表すために用い、2 連の ** は IC₅₀ が 1 マイクロモル ~ 10 マイクロモルの化合物を示し、1 連の * は IC₅₀ が 10 マイクロモル超の化合物を表す。

40

【0326】

【表 1】

表 1

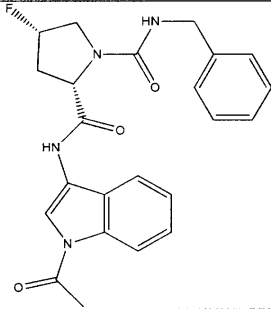
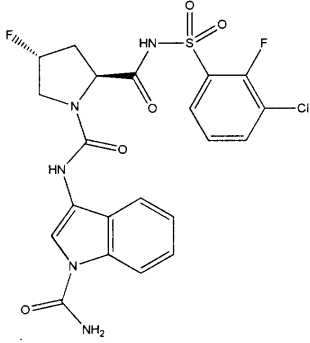
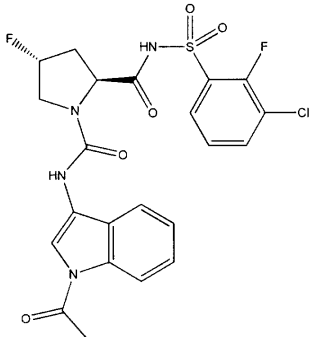
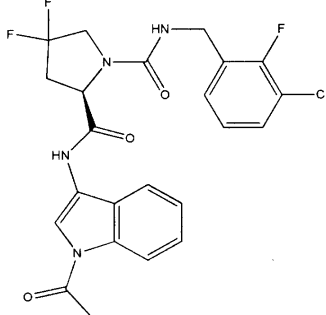
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
1		(2S, 3aS, 7aS) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 1H - インドール - 1 - イル) アセチル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) オクタヒドロ - 1H - インドール - 2 - カルボキサミド	***	2.33 (A)	510
2		(S) - N1 - (1 - カルバモイル - 1H - インドール - 3 - イル) - N2 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) インドリン - 1, 2 - ジカルボキサミド	**	2.04 (A)	506
3		(2S, 4R) - N2 - (1 - アセチル - 1H - インドール - 3 - イル) - N1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド	*	2.07 (A)	475
4		(2S, 4S) - N2 - (1 - アセチル - 1H - インドール - 3 - イル) - N1 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド	*	2.05 (A)	475

10

20

30

40

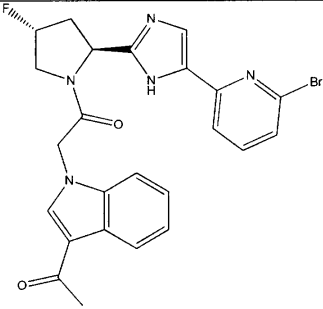
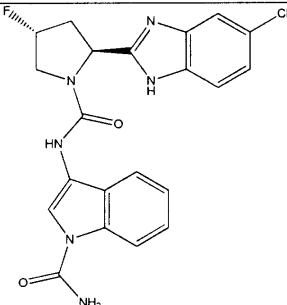
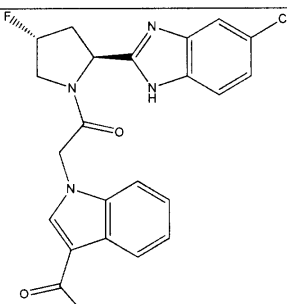
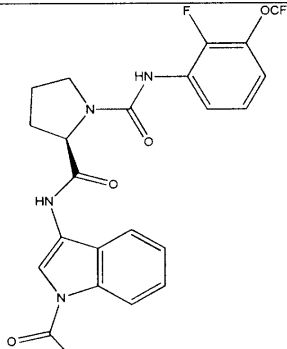
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
5		(2S, 4S) - N2 - (1-アセ チル-1H-イン ドール-3-イル) - N1-ベンジ ル-4-フルオロ ピロリジン-1, 2-ジカルボキサ ミド	*	1.78 (A)	423
6		(2S, 4R) - N1 - (1-カル バモイル-1H- インドール-3- イル) - N2 - (3-クロロ-2- フルオロフェニ ルスルホニル) - 4 -フルオロピロリ ジン-1, 2-ジ カルボキサミド	*	1.33 (A)	526
7		(2S, 4R) - N1 - (1-アセ チル-1H-イン ドール-3-イル) - N2 - (3- クロロ-2-フル オロフェニルス ルホニル) - 4- フルオロピロリ ジン-1, 2-ジカル ボキサミド	*	1.67 (A)	525
8		(R) - N2 - (1-アセチル-1 H-インドール- 3-イル) - N1 - (3-クロロ- 2-フルオロベン ジル) - 4, 4- ジフルオロピロ リジン-1, 2-ジ カルボキサミド	*	2.25 (A)	493

10

20

30

40

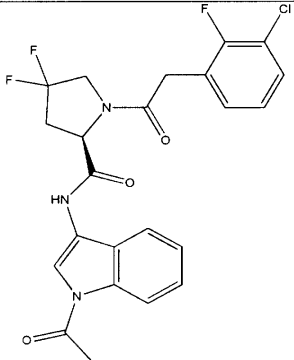
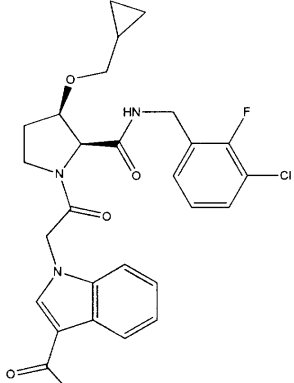
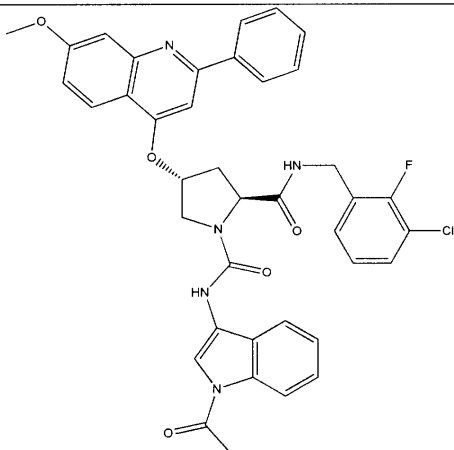
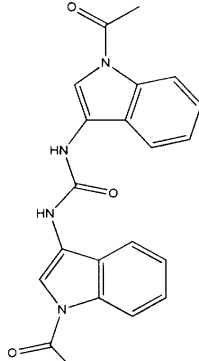
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
1 3		2 - (3 - アセチ ル - 1 H - インド ール - 1 - イル) - 1 - ((2 S, 4 R) - 2 - (5 - (6 - ブロモピ リジン - 2 - イル) - 1 H - イミダ ゾール - 2 - イル) - 4 - フルオロ ピロリジン - 1 - イル) エタノン	**	1.43 (A)	510
1 4		3 - ((2 S, 4 R) - 2 - (5 - クロロ - 1 H - ベ ンゾ [d] イミダ ゾール - 2 - イル) - 4 - フルオロ ピロリジン - 1 - カルボキサミド) - 1 H - インドー ル - 1 - カルボキ サミド	**	1.42 (A)	441
1 5		2 - (3 - アセチ ル - 1 H - インド ール - 1 - イル) - 1 - ((2 S, 4 R) - 2 - (5 - クロロ - 1 H - ベンゾ [d] イミ ダゾール - 2 - イ ル) - 4 - フルオ ロピロリジン - 1 - イル) エタノン	*	1.54 (A)	439
1 6		(R) - N 2 - (1 - アセチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - N 1 - (2 - フルオロ - 3 - (トリフル オロメトキシ) フ ェニル) ピロリジ ン - 1, 2 - ジカ ルボキサミド	*	2.30 (A)	493

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS(M +1)
17		(R) - N - (1 - アセチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 1 - (2 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アセチル) - 4, 4 - ジフルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド	*	2.28 (A)	478
18		(2S, 3R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 3 - (シクロプロピルメトキシ) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	2.12 (A)	526
19		(2S, 4R) - N1 - (1 - アセチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - N2 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 4 - (7 - メトキシ - 2 - フェニルキノリン - 4 - イルオキシ) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキサミド	*	2.10 (A)	706
20		1, 3 - ビス (1 - アセチル - 1 H - インドール - 3 - イル) 尿素	*	1.98 (A)	375

10

20

30

40

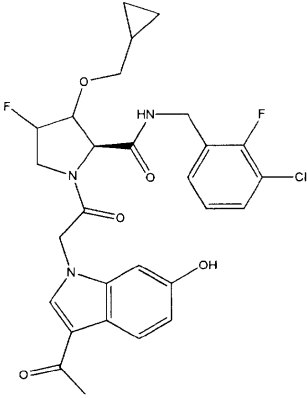
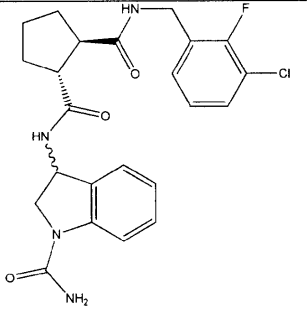
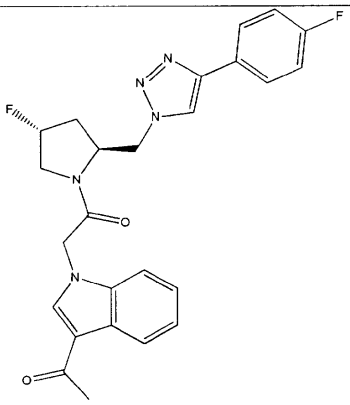
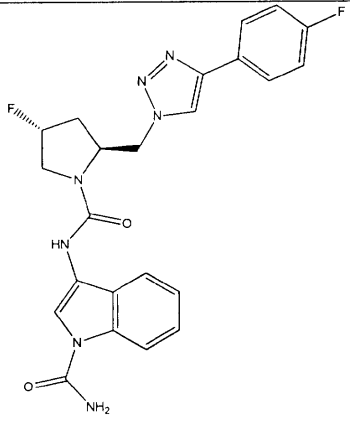
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
2 1		(2 S, 3 S, 4 S) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 6 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 3 - (シクロプロピルメトキシ) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1.91 (A)	560
2 2		(1 R, 3 S, 5 R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 2 - (2 - (3 - (シクロプロパンカルボニル) - 1 H - インドール - 1 - イル) 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	***	2.07 (A)	494
2 3		(1 R, 2 R) - N 1 - (1 - カルバモイル - 1 H - インドール - 3 - イル) - N 2 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) シクロペンタン - 1, 2 - ジカルボキサミド	**	1.87 (A)	457
2 4		(2 S, 4 R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 1 - (2 - (3 - (シクロプロパンカルボニル) - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	2.02 (A)	500

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
25		(2S)-1-(2-(3-アセチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル)アセチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)-3-(シクロプロピルメトキシ)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド	***	1.82 (A)	560
26		(1R, 2R)-N1-(1-カルバモイルインドリン-3-イル)-N2-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)シクロペンタン-1, 2-ジカルボキサミド	*	1.35 (A)	459
27		2-(3-アセチル-1H-インドール-1-イル)-1-((2S, 4R)-4-フルオロ-2-((4-(4-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)ピロリジン-1-イル)エタノン	*	1.72 (A)	464
28		3-((2S, 4R)-4-フルオロ-2-((4-(4-フルオロフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)ピロリジン-1-カルボキサミド)-1H-インドール-1-カルボキサミド	*	1.60 (A)	466

10

20

30

40

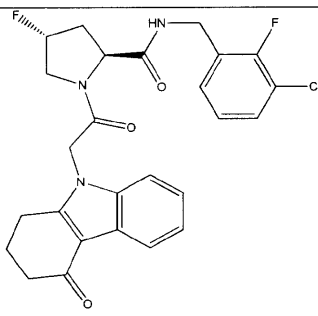
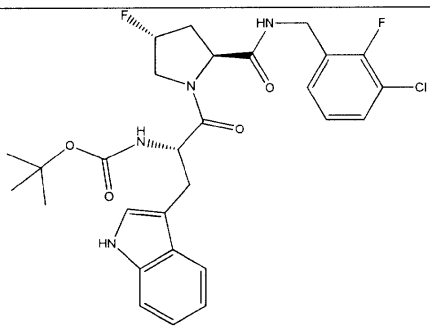
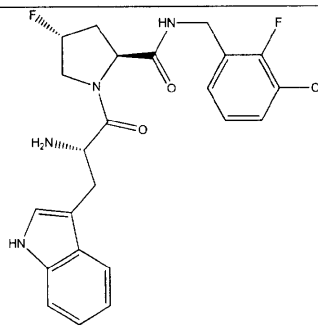
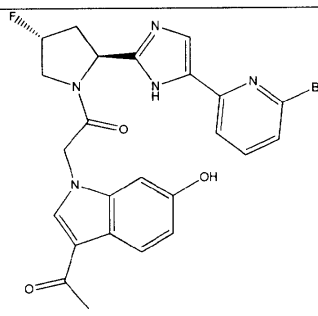
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
3 3		2 - (3 - アセチ ル - 1 H - インド ール - 1 - イル) - 1 - ((2 S, 4 R) - 4 - フル オロ - 2 - (イソ インドリン - 2 - カルボニル) ピロ リジン - 1 - イル) エタノン	*	0.95 (A)	434
3 4		(2 S, 4 R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル) - N - (3 - クロ ロ - 2 - フルオロ ベンジル) - 4 - フルオロ - N - メ チルピロリジン - 2 - カルボキサミ ド	*	1.35 (A)	488
3 5		(2 S, 3 a S, 7 a S) - 1 - (2 - (3 - アセチ ル - 6 - ヒドロキ シ - 1 H - インド ール - 1 - イル) アセチル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジ ル) オクタヒドロ - 1 H - インドー ル - 2 - カルボキ サミド	***	1.30 (A)	526
3 6		(2 S, 4 R) - N - (3 - クロ ロ - 2 - フルオロ ベンジル) - 1 - (2 - (3 - シアノ - 1 H - インドー ル - 1 - イル) ア セチル) - 4 - フ ルオロピロリジン - 2 - カルボキサ ミド	***	1.38 (A)	457

10

20

30

40

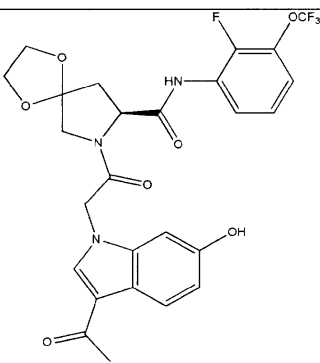
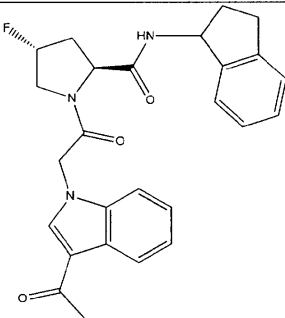
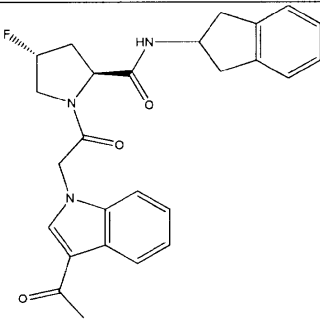
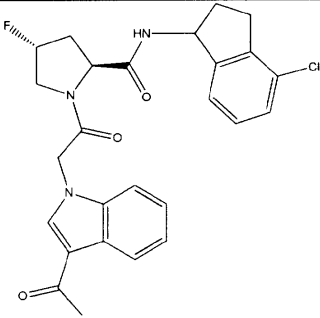
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
37		(2S, 4R) - N - (3-クロロ - 2-フルオロベンジル) - 4-フルオロ - 1 - (2 - (4-オキソ - 3, 4-ジヒドロ - 1H-カルバゾール - 9 (2H) - イル) アセチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1.18 (A)	500
38		tert-ブチル (S) - 1 - ((2S, 4R) - 2 - (3-クロロ - 2-フルオロベンジルカルバモイル) - 4-フルオロピロリジン - 1 - イル) - 3 - (1H-インドール - 3-イル) - 1 - オキソプロパン - 2-イルカルバメート	*	1.66 (A)	561
39		(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - (1H-インドール - 3-イル) プロパノイル) - N - (3-クロロ - 2-フルオロベンジル) - 4-フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド	*	0.40 (A)	461
40		2 - (3-アセチル - 6-ヒドロキシ - 1H-インドール - 1-イル) - 1 - ((2S, 4R) - 2 - (5 - (6-ブロモピリジン - 2-イル) - 1H-イミダゾール - 2-イル) - 4-フルオロピロリジン - 1 -	**	0.93 (A)	526

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS(M +1)
		イル) エタノン			
4 1		(S)-7-(2-(3-acetyl-6-hydroxy-1H-indol-1-yl)acetamido)-2-fluoro-3-(trifluoromethyl)phenyl-N-(2-(4-hydroxy-3-methylindol-1-yl)acetyl)-N-(2-(4-chloro-3-hydroxy-1H-inden-1-yl)acetyl)-2-pyrrolidinemethylcarbamate	**	1.21(A)	566
4 2		(2S, 4R)-1-(2-(3-acetyl-1H-indol-1-yl)acetamido)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-(4-fluoropyrrolidin-2-ylmethyl)carbamate	**	1.06(A)	448
4 3		(2S, 4R)-1-(2-(3-acetyl-1H-indol-1-yl)acetamido)-N-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-4-(4-fluoropyrrolidin-2-ylmethyl)carbamate	***	1.05(A)	448
4 4		(2S, 4R)-1-(2-(3-acetyl-1H-indol-1-yl)acetamido)-N-(4-chloro-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-4-(4-fluoropyrrolidin-2-ylmethyl)carbamate	**	1.15(A)	482

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
4 5		(2 S, 4 R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 1 - イル) アセチ ル) - 4 - フルオ ロ - N - (3 - (ト リフルオロメチ ルチオ) フェニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1.16 (A)	511
4 6		(2 S, 4 R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベ ンジル) - 4 - フ ルオロ - 1 - (2 - (3 - ニトロ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセ チル) ピロリジン - 2 - カルボキサ ミド	***	1.37 (A)	477
4 7		(2 S, 4 R) - 1 - (2 - (3 - アセトアミド - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチ ル) - N - (3 - ク ロロ - 2 - フル オロベンジル) - 4 - フルオロピロ リジン - 2 - カル ボキサミド	***	1.01 (A)	489
4 8		(2 S, 4 R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 6 - ヒ ドロキシ - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル) - 4 - フルオロ - N - (3 - (トリ フルオロメチルチ オ) フェニル) ピ ロリジン - 2 - カ ルボキサミド	***	1.09 (A)	524

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
49		(2S, 4R) - N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 1-(2-(1,1-ジオキシド-2H-ベンゾ[e][1,2,4]チアジジン-3-イル)アセチル) - 4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド	**	0.86(A)	497
50		(2S, 4R) - N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-フルオロ-1-(2-(ピリジン-3-イル)チアゾール-4-カルボニル)ピロリジン-2-カルボキサミド	*	0.77(A)	463
51		(2S, 4R) - 1-(6-アセトアミドニコチノイル) - N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド	*	0.55(A)	437
52		(2S, 4R) - N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-フルオロ-1-(2-(3-ヨード-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-1-イル)アセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド	***	1.00(A)	560

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
5 3		ジエチル 1 - (2 - ((2 S , 4 R) - 2 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジン - 3 - イルホスホネート	**	0.82 (A)	570
5 4		(2 S , 4 R) - N 2 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - N 1 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) - 1 H - インドール - 3 - イル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキサミド	***	1.28 (A)	501
5 5		(2 S , 4 R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 1 H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド	*	1.17 (A)	488
5 6		(2 S , 4 R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 1 H - インドール - 1 - イル) - 2 - メチルプロパノイル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド	*	1.96 (A)	502

10

20

30

40

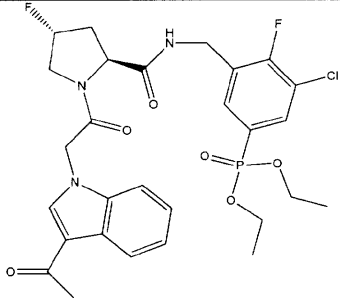
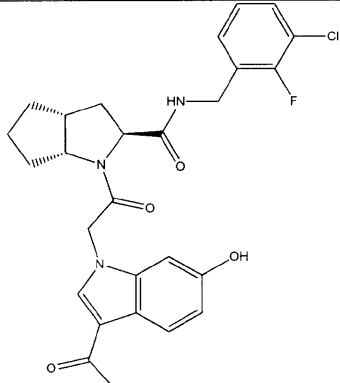
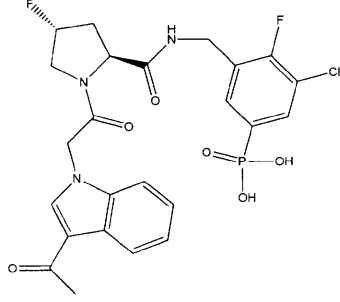
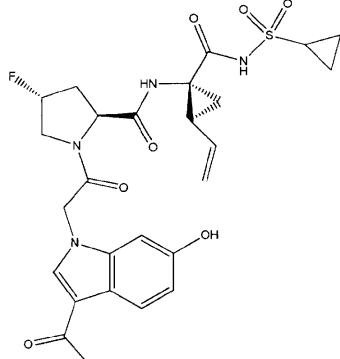
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS(M +1)
57		1 - (2 - ((2 S, 4 R) - 2 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イルホスホン酸	*	0.72 (A)	514
58		(2 S, 4 R) - 1 - (2 - (4 - アセチルナフタレン - 1 - イル) アセチル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド	**	2.04 (A)	485
59		ジエチル 3 - ((2 S, 4 R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 5 - クロロフェニルホスホネート	**	1.89 (A)	578
60		エチル水素 1 - (2 - ((2 S, 4 R) - 2 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - イルホスホネート	**	0.86 (A)	542

10

20

30

40

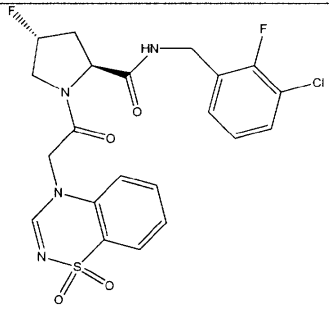
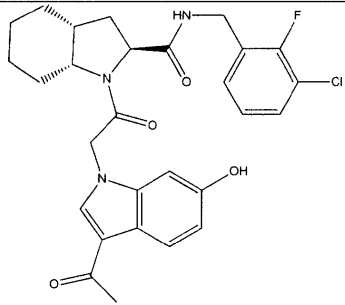
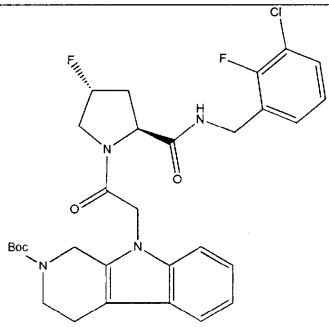
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS(M +1)
6 1		ジエチル 3-(((2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-1H-インドール-1-イル)アセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-クロロ-4-フルオロフェニルホスホネート	***	1.82(A)	610
6 2		(2S, 3aR, 6aR)-1-(2-(3-アセチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル)アセチル)-N-(3-クロロ-2-フルオロベンジル)オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボキサミド	***	1.88(A)	512
6 3		3-(((2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-1H-インドール-1-イル)アセチル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-クロロ-4-フルオロフェニルホスホン酸	***	0.98(A)	554
6 4		(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-1-イル)アセチル)-N-((1R, 2S)-1-(シクロプロピルスルホニルカルバモイル)-2-ビニル	**	1.16(A)	561

10

20

30

40

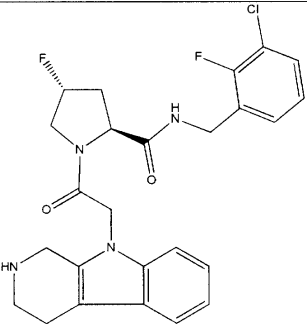
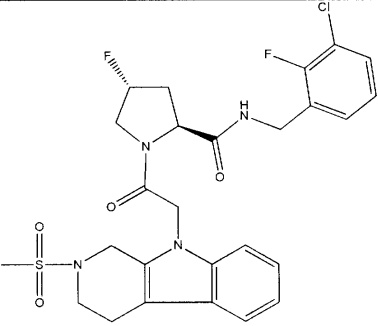
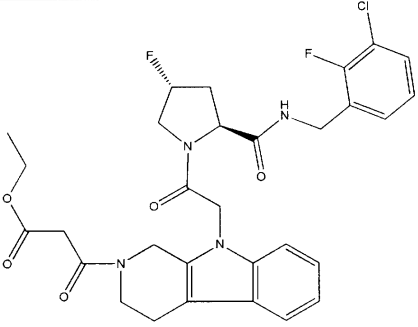
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
		シクロプロピル) -4-フルオロピ ロリジン-2-カル ボキサミド			
6 5		(2 S, 4 R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベ ンジル) - 1 - (2 - (1, 1 - ジ オキシド - 4 H - ベンゾ [e] [1 , 2, 4] チアジ アジン - 4 - イル) アセチル) - 4 - フルオロピロリ ジン - 2 - カルボ キサミド	*	1.25 (A)	497
6 6		(2 S, 3 a R, 7 a R) - 1 - (2 - (3 - アセチ ル - 6 - ヒドロキ シ - 1 H - インド ール - 1 - イル) アセチル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジ ル) オクタヒドロ - 1 H - インドール - 2 - カルボキサ ミド	**	1.93 (A)	526
6 7		t e r t - ブチル 9 - (2 - ((2 S, 4 R) - 2 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジ ルカルバモイル) - 4 - フルオロピ ロリジン - 1 - イ ル) - 2 - オキシ エチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] インドール - 2 (9 H) - カ ルボキシレート	*	2.71 (A)	587

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
68		(2S, 4R) - N - (3-クロロ - 2-フルオロベンジル) - 1 - (2 - (3, 4-ジヒドロ - 1H-ピリド [3, 4-b] インドール - 9 (2H) - イル) アセチル) - 4-フルオロピロリジン - 2-カルボキサミド	*	1.38 (A)	487
69		(2S, 4R) - N - (3-クロロ - 2-フルオロベンジル) - 4-フルオロ - 1 - (2 - (2 - (メチルスルホニル) - 3, 4-ジヒドロ - 1H-ピリド [3, 4-b] インドール - 9 (2H) - イル) アセチル) ピロリジン - 2-カルボキサミド	**	2.06 (A)	565
70		エチル 3 - (9 - (2 - ((2S, 4R) - 2 - (3-クロロ - 2-フルオロベンジルカルバモイル) - 4-フルオロピロリジン - 1-イル) - 2-オキソエチル) - 3, 4-ジヒドロ - 1H-ピリド [3, 4-b] インドール - 2 (9H) - イル) - 3-オキソプロパノエート	*	2.16 (A)	601

10

20

30

40

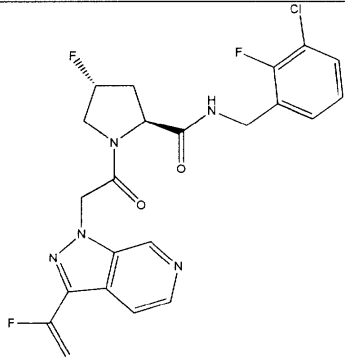
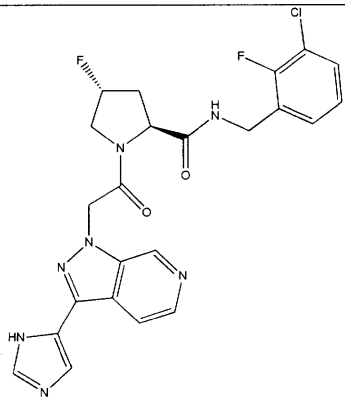
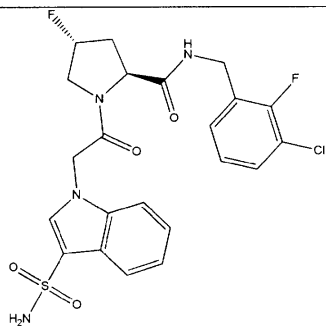
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS(M +1)
7 1		(2 S, 4 R) - 1 - (2 - (1 - アセチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - 2 - オキ ソアセチル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベン ジル) - 4 - フル オロピロリジン - 2 - カルボキサミ ド	*	2.31 (A)	488
7 2		4 - (9 - (2 - ((2 S, 4 R) - 2 - (3 - クロ ロ - 2 - フルオロ ベンジルカルバモ イル) - 4 - フル オロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - ピリド [3, 4 - b] イン ドール - 2 (9 H) - イル) - 4 - オキソブタン酸	*	1.88 (A)	587
7 3		(2 S, 4 R) - 1 - (2 - (3 - (1 H - ピラゾー ル - 4 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリ ジン - 1 - イル) アセチル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジ ル) - 4 - フルオ ロピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	1.00 (A)	500

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS(M +1)
7 4		(2 S, 4 R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベ ンジル) - 4 - フ ルオロ - 1 - (2 - (3 - (1 - フ ルオロビニル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリ ジン - 1 - イル) アセチル) ピロリ ジン - 2 - カルボ キサミド	***	1.61 (A)	478
7 5		(2 S, 4 R) - 1 - (2 - (3 - (1 H - イミダゾ ール - 5 - イル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリ ジン - 1 - イル) アセチル) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベン ジル) - 4 - フル オロピロリジン - 2 - カルボキサミ ド	***	0.84 (A)	500
7 6		(2 S, 4 R) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロベ ンジル) - 4 - フ ルオロ - 1 - (2 - (3 - スルファ モイル - 1 H - イ ンドール - 1 - イ ル) アセチル) ピ ロリジン - 2 - カ ルボキサミド	***	1.62 (A)	511

10

20

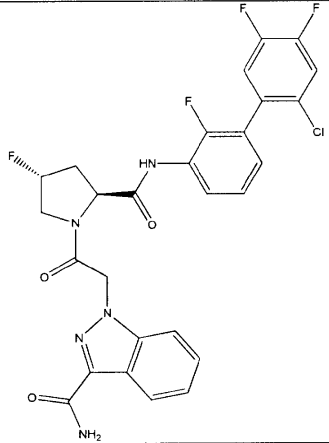
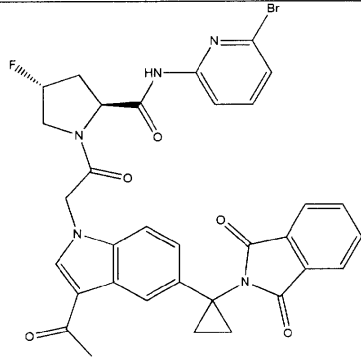
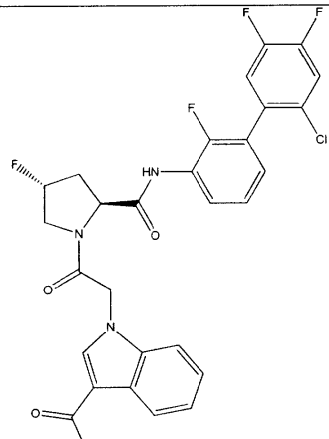
30

化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
77		(1R, 3S, 5R) - 2 - (2 - (4-ブromo-3-カルバモイル-1H-ピラゾール-1-イル) アセチル) - N - (2'-クロロ-2-フルオロビフェニル-3-イル) - 2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボキサミド	***	1.97 (A)	560
78		(2S, 4R) - 1 - (2 - (3 - (1-アミノ-2, 2-トリフルオロエチル) - 1H-インドール-1-イル) アセチル) - N - (3-クロロ-2-フルオロベンジル) - 4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド	**	1.45 (A)	531
79		(2S, 4R) - 1 - (2 - (3 - アセチル-7-シアノ-1H-インドール-1-イル) アセチル) - N - (2'-クロロ-2-フルオロビフェニル-3-イル) - 4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド	***	2.41 (A)	561

10

20

30

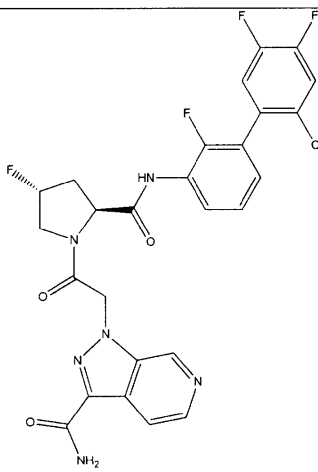
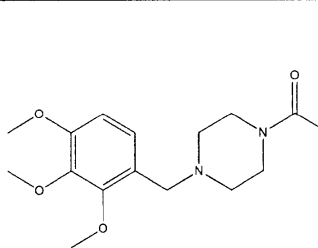
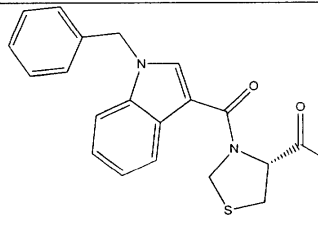
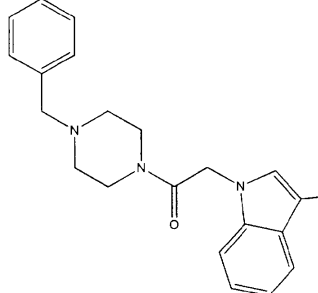
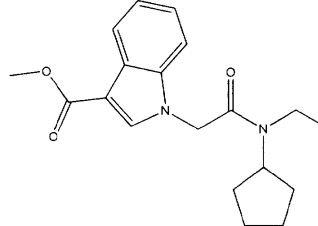
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
80		1 - (2 - ((2S, 4R) - 2 - (2' - クロロ - 2, 4', 5' - トリフルオロビフェニル - 3 - イルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボキサミド	***	2.28 (A)	574
81		(2S, 4R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 5 - (1 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル)シクロプロピル) - 1H - インドール - 1 - イル)アセチル) - N - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	2.17 (A)	674
82		(2S, 4R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 1H - インドール - 1 - イル)アセチル) - N - (2' - クロロ - 2, 4', 5' - トリフルオロビフェニル - 3 - イル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	2.87 (A)	572

10

20

30

40

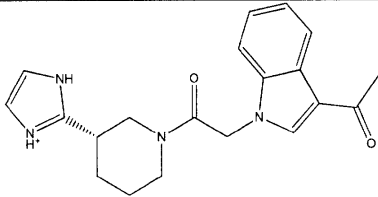
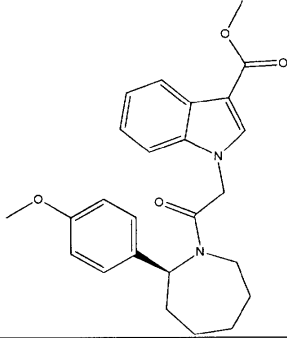
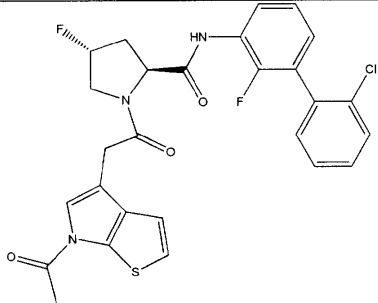
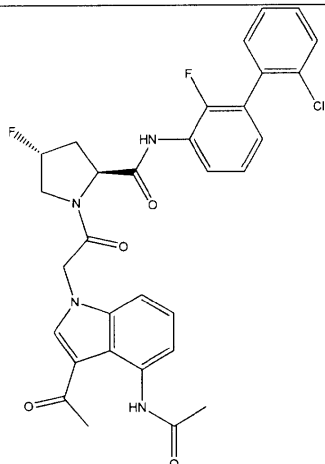
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
8 3		1 - (2 - ((2 S, 4 R) - 2 - (2' - クロロ 2, 4', 5' - トリフルオロビフ フェニル - 3 - イル カルバモイル) - 4 - フルオロピロ リジン - 1 - イル) - 2 - オキソエ チル) - 1 H - ピ ラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミド	***	2.26 (A)	575
8 4		2 - (3 - アセチ ル - 1 H - インド ール - 1 - イル) - 1 - (4 - (2 , 3, 4 - トリメ トキシベンジル) ピペラジン - 1 - イル) エタノン			
8 5		(R) - 3 - (1 - ベンジル - 1 H - インドール - 3 - カルボニル) - N - イソブチルチ アゾリジン - 4 - カルボキサミド			
8 6		2 - (3 - アセチ ル - 1 H - インド ール - 1 - イル) - 1 - (4 - ベン ジルピペラジン - 1 - イル) エタノ ン			
8 7		メチル 1 - (2 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソ ール - 5 - イルメ チル) (シクロペ ンチル) アミノ) - 2 - オキソエチ ル) - 1 H - イン ドール - 3 - カル ボキシレート			

10

20

30

40

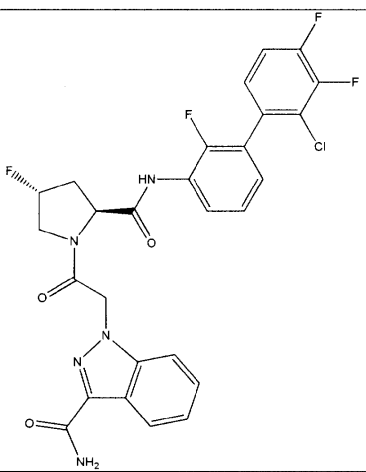
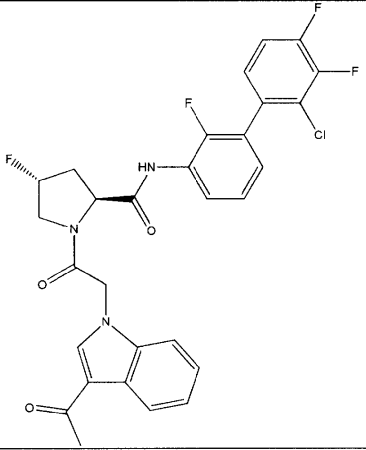
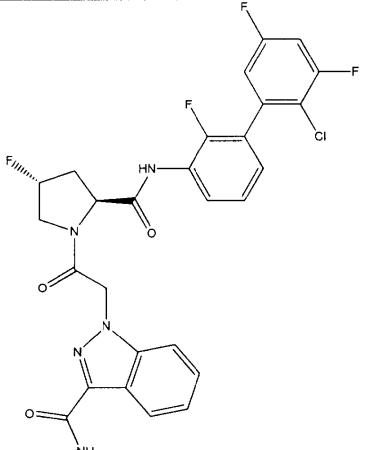
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
88		(S) - 2 - (1 - (2 - (3 - ア セチル - 1 H - イ ンドール - 1 - イ ル) アセチル) ピ ペリジン - 3 - イ ル) - 1 H - イミ ダゾール - 3 - イ ウム			
89		(S) - メチル 1 - (2 - (2 - (4 - メトキシフェ ニル) アゼパン 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 3 - カルボキシ レート			
90		(2 S, 4 R) - 1 - (2 - (6 - アセチル - 6 H - チエノ [2, 3 - b] ピロール - 4 - イル) アセチル)- N - (2' - クロロ - 2 - フル オロビフェニル - 3 - イル) - 4 - フルオロピロリジ ン - 2 - カルボキ サミド	***	2.68 (A)	542
91		(2 S, 4 R) - 1 - (2 - (4 - アセトアミド - 3 - アセチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル)- N - (2' - クロロ - 2 - フル オロビフェニル - 3 - イル) - 4 - フルオロピロリジ ン - 2 - カルボキ サミド	*	2.16 (A)	593

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
9 2		1 - (2 - ((2 S , 4 R) - 2 - (2' - クロロ - 2 , 3' , 4' - トリフルオロビフェニル - 3 - イルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド	***	2.68 (A)	574
9 3		(2 S , 4 R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル) - N - (2' - クロロ - 2 , 3' , 4' - トリフルオロビフェニル - 3 - イル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	2.88 (A)	572
9 4		1 - (2 - ((2 S , 4 R) - 2 - (2' - クロロ - 2 , 3' , 5' - トリフルオロビフェニル - 3 - イルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド	***	2.82 (A)	574

10

20

30

40

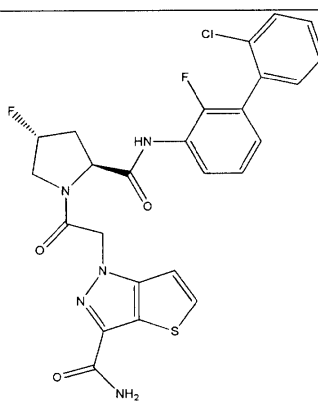
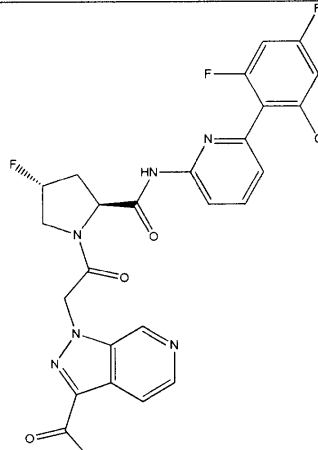
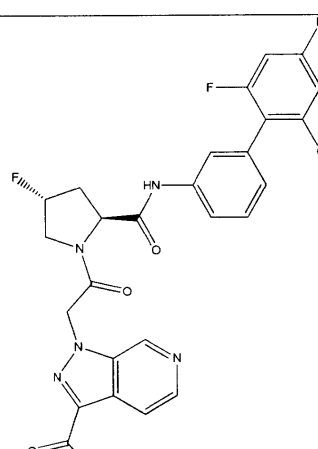
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS(M +1)
9 5		(2S, 4R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 1H - インドール - 1 - イル) アセチル) - N - (2' - ク ロロ - 2, 3', 5' - トリフルオ ロビフェニル - 3 - イル) - 4 - フ ルオロピロリジ ン - 2 - カルボキ サミド	***	3.06 (A)	572
9 6		(2S, 4R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 4 - メ トキシ - 1H - イ ンドール - 1 - イ ル) アセチル) - N - (2' - クロ ロ - 2 - フルオロ ビフェニル - 3 - イル) - 4 - フル オロピロリジン - 2 - カルボキサ ミド	**	2.28 (A)	566
9 7		(2S, 4R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 4 - シ アノ - 1H - イ ンドール - 1 - イ ル) アセチル) - N - (2' - クロ ロ - 2 - フルオロ ビフェニル - 3 - イル) - 4 - フル オロピロリジン - 2 - カルボキサ ミド	***	2.13 (A)	561
9 8		6 - (2 - ((2 S, 4R) - 2 - (2' - クロロ - 2 - フルオロビ フェニル - 3 - イ ルカルバモイル) - 4 - フルオロピ ロリジン - 1 - イ ル) - 2 - オキソ エチル) - 6H - チ	***	2.52 (A)	543

10

20

30

40

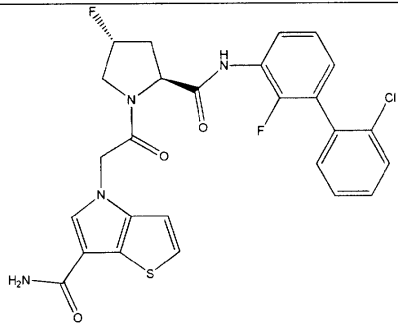
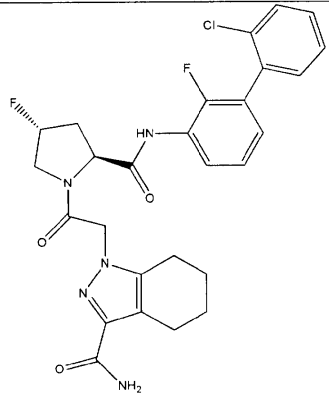
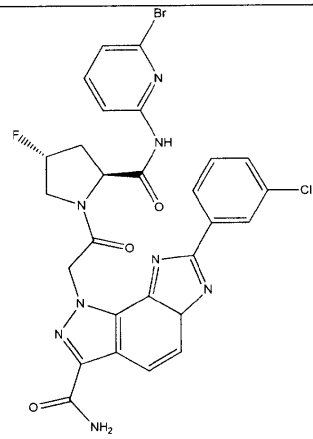
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
		エノ [2, 3-b] ピロール-4- カルボキサミド			
9 9		1 - (2 - ((2 S, 4 R) - 2 - (2' - クロロ - 2 - フルオロビフ ェニル - 3 - イル カルバモイル) - 4 - フルオロピロ リジン - 1 - イル) - 2 - オキソエ チル) - 1 H - チ エノ [3, 2 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド	***	1.94 (A)	544
1 0 0		1 - (2 - ((2 S, 4 R) - 2 - (6 - (2 - クロ ロ - 4, 6 - ジフ ルオロフェニル) ピリジン - 2 - イ ルカルバモイル) - 4 - フルオロピ ロリジン - 1 - イ ル) - 2 - オキソ エチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 3 - カルボキサミ ド	***	1.55 (A)	558
1 0 1		1 - (2 - ((2 S, 4 R) - 2 - (2' - クロロ - 4', 6' - ジフ ルオロビフェニル - 3 - イルカルバ モイル) - 4 - フ ルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピ リジン - 3 - カル ボキサミド	***	1.73 (A)	557

10

20

30

40

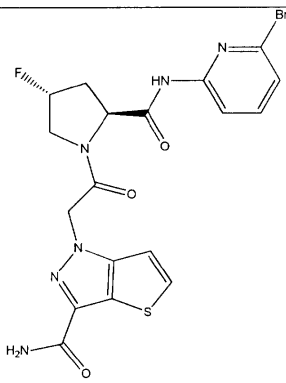
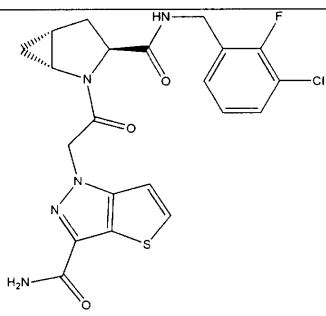
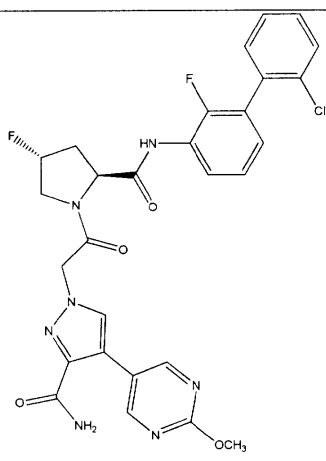
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS(M +1)
1 0 3		4 - (2 - ((2 S , 4 R) - 2 - (2' - クロロ - 2 - フルオロビフェニル - 3 - イルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 4 H - チエノ [3 , 2 - b] ピロール - 6 - カルボキサミド	***	1.94 (A)	544
1 0 4		1 - (2 - ((2 S , 4 R) - 2 - (2' - クロロ - 2 - フルオロビフェニル - 3 - イルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド	***	2.02 (A)	542
1 0 5		1 - (2 - ((2 S , 4 R) - 2 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 5 a - ジヒドロイミダゾ [4 , 5 - g] インダゾール - 3 - カルボキサミド	***	2.60 (A)	640

10

20

30

40

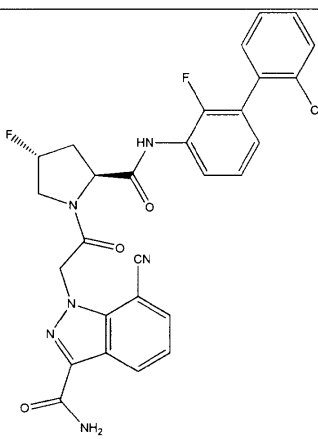
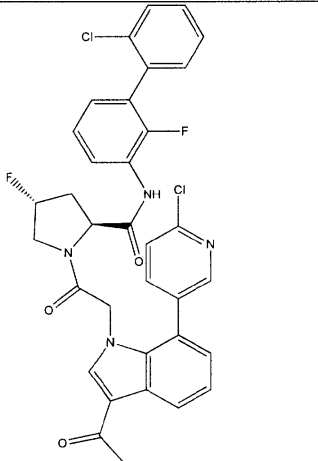
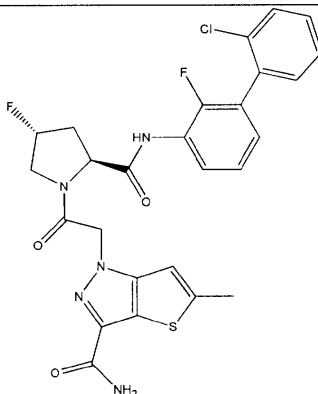
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS(M +1)
1 0 6		1 - (2 - ((2 S, 4 R) - 2 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - チエノ [3, 2 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド	***	1.33 (A)	497
1 0 7		1 - (2 - ((1 R, 3 S, 5 R) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロベンジルカルバモイル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 2 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - チエノ [3, 2 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド	***	1.49 (A)	476
1 1 0		1 - (2 - ((2 S, 4 R) - 2 - (2' - クロロ - 2 - フルオロビフェニル - 3 - イルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 4 - (2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド	*	1.85 (A)	596

10

20

30

40

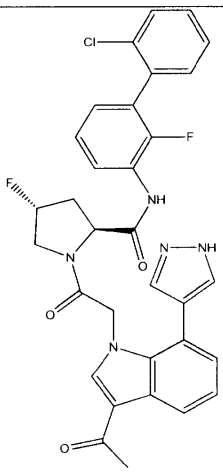
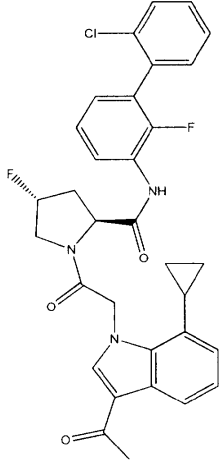
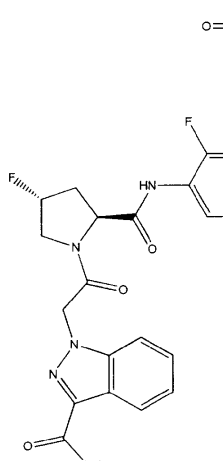
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
1 1 1		1 - (2 - ((2 S , 4 R) - 2 - (2' - クロロ - 2 - フルオロビフェニル - 3 - イルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 7 - シアノ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド	***	2.09 (A)	563
1 1 2		(2 S , 4 R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 7 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチル) - N - (2' - クロロ - 2 - フルオロビフェニル - 3 - イル) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド	***	2.66 (A)	647
1 1 3		1 - (2 - ((2 S , 4 R) - 2 - (2' - クロロ - 2 - フルオロビフェニル - 3 - イルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 5 - メチル - 1 H - チエノ [3 , 2 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド	***	2.10 (A)	558

10

20

30

40

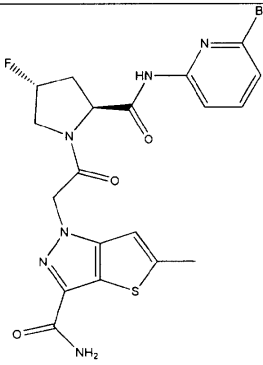
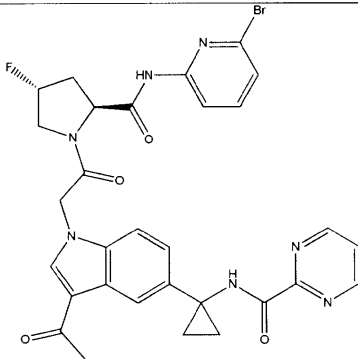
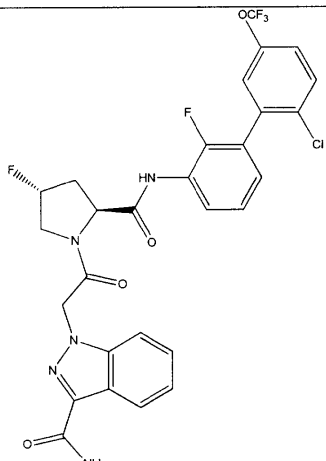
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
1 1 4		(2S, 4R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 7 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチ ル) - N - (2' - クロロ - 2 - フ ルオロビフェニル - 3 - イル) - 4 - フルオロピロリ ジン - 2 - カルボ キサミド	***	2.12 (A)	602
1 1 5		(2S, 4R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 7 - シ クロプロピル - 1 H - インドール - 1 - イル) アセチ ル) - N - (2' - クロロ - 2 - フ ルオロビフェニル - 3 - イル) - 4 - フルオロピロリ ジン - 2 - カルボ キサミド	***	2.59 (A)	576
1 1 7		1 - (2 - ((2 S, 4R) - 2 - (5' - アセチル - 2' - クロロ - 2 - フルオロビフ ェニル - 3 - イル カルバモイル) - 4 - フルオロピロ リジン - 1 - イル) - 2 - オキソエ チル) - 1H - イ ンダゾール - 3 - カルボキサミド	***	1.92 (A)	580

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS(M +1)
1 1 8		1 - (2 - ((2 S, 4 R) - 2 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 5 - メチル - 1 H - チエノ [3, 2 - c] ピラゾール - 3 - カルボキサミド	***	1.56 (A)	509
1 1 9		N - (1 - (3 - アセチル - 1 - (2 - ((2 S, 4 R) - 2 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インドール - 5 - イル) シクロプロピル) ピリミジン - 2 - カルボキサミド	***	1.57 (A)	648
1 2 0		1 - (2 - ((2 S, 4 R) - 2 - (2' - クロロ - 2 - フルオロ - 5' - (トリフルオロメトキシ) ビフェニル - 3 - イルカルバモイル) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキサミド	***	2.42 (A)	622

10

20

30

40

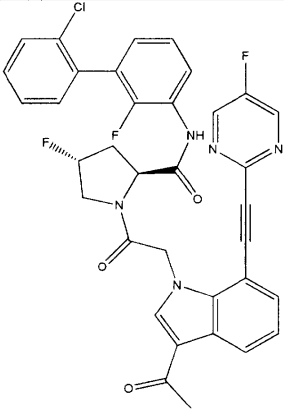
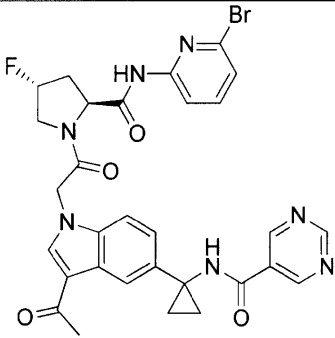
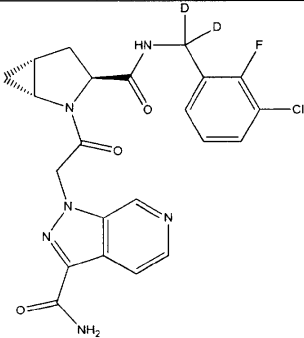
化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS(M +1)
1 2 1		1 - (2 - ((2S, 4R) - 2 - (5 - (2-クロロフェニル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - 4-フルオロピロリジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 1H-インドール-3-カルボキサミド	*	1.68(A)	516
1 2 2		1 - (2 - ((2S, 4R) - 2 - (3 - (4-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) - 2-フルオロフェニルカルバモイル) - 4-フルオロピロリジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 1H-インダゾール-3-カルボキサミド	***	1.27(A)	578
1 2 3		tert-ブチル 1 - (3-アセチル-1 - (2 - ((2S, 4R) - 2 - (6-ブロモピロリジン-2-イルカルバモイル) - 4-フルオロピロリジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 1H-インドール-5-イル) シクロプロピルカルバメート	***	2.20(A)	644

10

20

30

40

化合物 番号	構造	名称	IC ₅₀	RT 分 (方法 A 又は B)	MS (M +1)
1 2 4		(2S, 4R) - 1 - (2 - (3 - アセチル - 7 - ((5 - フルオロピ リミジン - 2 - イ ル) エチニル) - 1H - インドール - 1 - イル) アセ チル) - N - (2 ' - クロロ - 2 - フルオロピフェニ ル - 3 - イル) - 4 - フルオロピロ リジン - 2 - カル ボキサミド	***	2.59 (A)	656
1 2 6		N - (1 - (3 - アセチル - 1 - (2 - ((2S, 4 R) - 2 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イルカルバモ イル) - 4 - フル オロピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - 1H - インドール - 5 - イル) シク ロプロピル) ピリ ミジン - 5 - カル ボキサミド		1.55 (A)	649
1 2 7		(1R, 3S, 5 R) - 2 - (2 - (3 - カルバモイ ル - 1H - ピラゾ ロ [3, 4 - c] ピリジン - 1 - イ ル) アセチル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘ キサ - 3 - カル ボキサミド, N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニ ルメチル - d ₂)	***	1.07 (A)	473

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 7/00	(2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 38/00	(2006.01)	A 6 1 K 38/00	
A 6 1 K 31/407	(2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/416	
C 0 7 D 495/04	(2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 3
C 1 2 N 9/99	(2006.01)	C 1 2 N 9/99	

(31)優先権主張番号 61/944,189

(32)優先日 平成26年2月25日(2014.2.25)

(33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 ワン シャンチュー

アメリカ合衆国 0 6 4 0 5 コネチカット ブランフォード フォックスブリッジ ヴィレッジ
ロード 1 4 7

(72)発明者 チェン ダーウェイ

アメリカ合衆国 0 6 4 3 7 コネチカット ギルフォード ダーラム ロード 1 1 1 7

(72)発明者 橋本 彰宏

アメリカ合衆国 0 6 4 0 5 コネチカット ブランフォード ローレル ストリート 4 7

(72)発明者 ガダチャンダ ベンカト ラオ

アメリカ合衆国 0 6 5 1 8 コネチカット ハムデン アイヴス ストリート 3 9 ユニット
1 0 4

(72)発明者 パイス ゴドウィン

アメリカ合衆国 0 6 5 1 8 コネチカット ハムデン ウェスト トッド ストリート 3 7 0

(72)発明者 ワン チウビン

アメリカ合衆国 0 6 5 2 4 コネチカット ベサニー キャリエッジ ドライブ 7 9

(72)発明者 アガーワル アトゥール

アメリカ合衆国 0 6 5 1 8 コネチカット ハムデン ニコラス コート 7 5

(72)発明者 デシュバンデ ミリンド

アメリカ合衆国 0 6 4 4 3 コネチカット マディソン フィールド ブルック ロード 4 4

(72)発明者 ワイルス ジェイソン アラン

アメリカ合衆国 0 6 4 4 3 コネチカット マディソン ブリンシェッド ロード 1 1 6

審査官 佐溝 茂良

(56)参考文献 国際公開第2014/002057 (WO, A1)

国際公開第2012/093101 (WO, A1)

Cole, L. Brent 他, Structure of 3,4-dichloroisocoumarin-inhibited factor D, Acta Cryst
tallographica, Section D: Biological Crystallography, 1998年, D54(5), 711-717

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 201/00-521/00

A61K 31/33- 33/44

A61P 1/00- 43/00

CAplus/REGISTRY (STN)