

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-507184

(P2017-507184A)

(43) 公表日 平成29年3月16日 (2017.3.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C 0 7 F 9/572 (2006.01)</b>	C 0 7 F 9/572 C S P A	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/675 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/675	4 H 0 5 0
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	
<b>A 6 1 P 9/10 (2006.01)</b>	A 6 1 P 9/10	
<b>A 6 1 P 13/12 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 176 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-570942 (P2016-570942)	(71) 出願人	504378685
(86) (22) 出願日	平成27年2月25日 (2015.2.25)		アキリオン ファーマシューティカルズ、
(85) 翻訳文提出日	平成28年10月20日 (2016.10.20)		インコーポレーテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2015/017600		アメリカ合衆国 0651-6624 コ
(87) 国際公開番号	W02015/130845		ネティカット州, ニュー ヘイブン, ジョ
(87) 国際公開日	平成27年9月3日 (2015.9.3)		ージ ストリート 300
(31) 優先権主張番号	62/022, 916	(74) 代理人	110000796
(32) 優先日	平成26年7月10日 (2014.7.10)		特許業務法人三枝国際特許事務所
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(72) 発明者	ワイルス ジェイソン アラン
(31) 優先権主張番号	61/944, 189		アメリカ合衆国 06443 コネチカッ
(32) 優先日	平成26年2月25日 (2014.2.25)		ト マディソン プリンシェッド ロード
(33) 優先権主張国	米国 (US)		116
(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)		
		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ホスホネート化合物

## (57) 【要約】

A 基上の  $R^{12}$  又は  $R^{13}$  がホスホン酸置換基 ( $R^{32}$ ) である式 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を含む補体 D 因子の阻害剤を作製するための化合物、使用方法及びプロセスを提供する。本明細書に記載の阻害剤は D 因子を標的とし、副補体経路の初期の重要な時点で補体カスケードを阻害又は調節し、古典補体経路及びレクチン補体経路を変調する D 因子の能力を低減する。本明細書に記載の D 因子の阻害剤は、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補体の過剰活性化を低減することが可能である。

【選択図】 なし

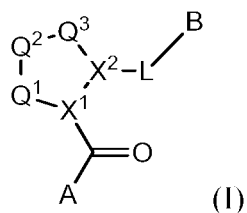


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I :

## 【化 1】



10

(式中、

 $Q^1$  は、 $N(R^1)$  又は  $C(R^1 R^{1'})$  であり、 $Q^2$  は、 $C(R^2 R^{2'})$ 、 $C(R^2 R^{2'}) - C(R^2 R^{2'})$ 、 $S$ 、 $O$ 、 $N(R^2)$  又は  $C(R^2 R^{2'}) O$  であり、 $Q^3$  は、 $N(R^3)$ 、 $S$  又は  $C(R^3 R^{3'})$  であり、 $X^1$  及び  $X^2$  は独立して  $N$  若しくは  $CH$  であるか、又は  $X^1$  及び  $X^2$  はともに  $C=C$  であり、

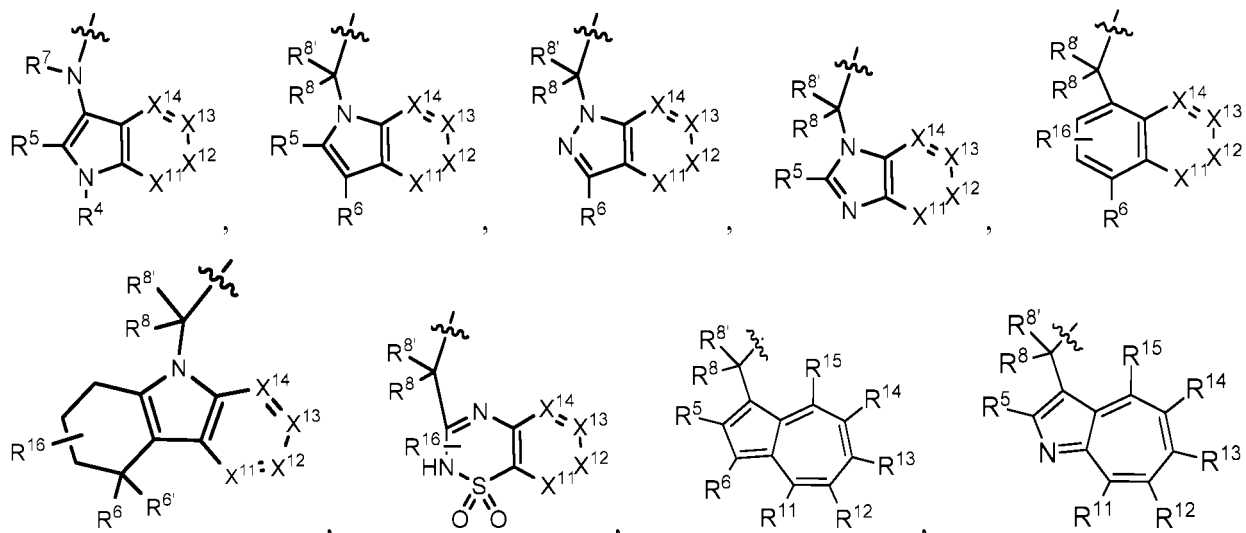
$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$  及び  $R^{3'}$  は独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$  チオアルキル、ヒドロキシ  $C_1 \sim C_6$  アルキル、アミノ  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $-C_0 \sim C_4$  アルキル  $NR^9 R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-OC(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)OR^{10}$ 、 $C_1 \sim C_2$  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、ここで、 $R^9$  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、( $C_3 \sim C_7$  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、

20

A は、

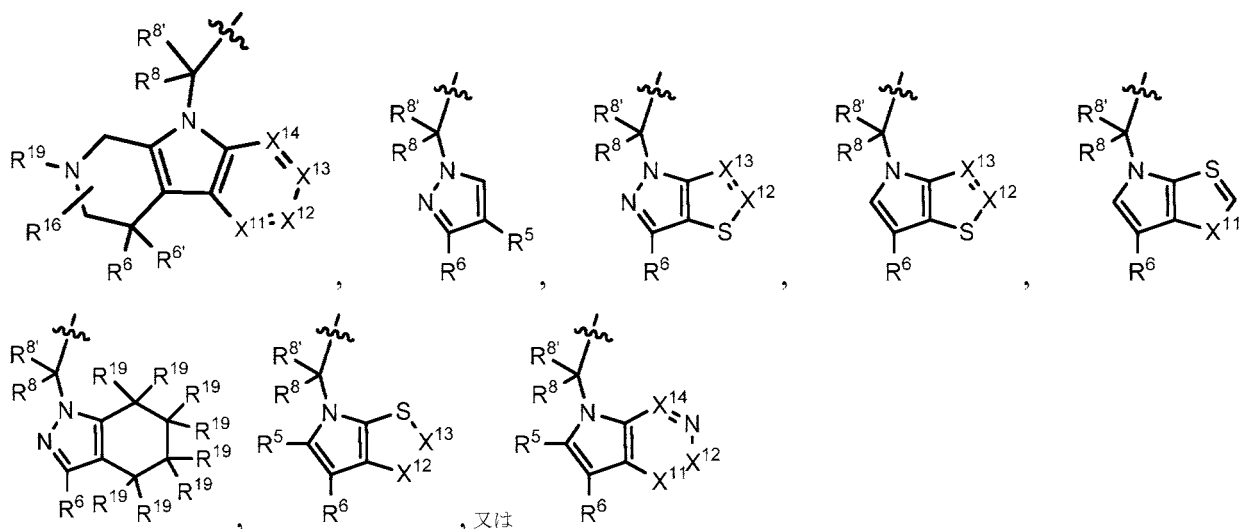
## 【化 2】

30



40





10

20

30

40

50

から選択される基であり、いずれの場合も水素、 $-CHO$ 及び $-CONH_2$ 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、 $C_1 \sim C_2$ アルキル、 $C_1 \sim C_2$ アルコキシ、 $-C_0 \sim C_2$ アルキル（モノ-及びジ- $C_1 \sim C_4$ アルキルアミノ）、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシの1つ若しくは複数で置換され、

$R^5$ 及び $R^6$ は独立して、 $-CHO$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、 $C_2 \sim C_6$ アルカノイル、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、ビニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル（メチルを含む）、 $C_2 \sim C_6$ 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から選択され、ここで、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、又は任意に置換され、

$R^{6'}$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ 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）若しくは $C_1 \sim C_4$ 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、ビニル基若しくはイミノ基を形成していてもよく、

$R^7$ は、水素、 $C_1 \sim C_6$ 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）であり、

$R^8$ 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、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル（ $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$ 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、オキソ基を形成するか、又は、 $R^8$ 及び $R^{8'}$ 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く、

$R^{16}$ は存在しないか、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、 $-C_0 \sim C_4$ アルキル（モノ-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1つ若しくは複数の置換基を含んでいてもよく、

$R^{19}$ 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、 $-SO_2C_1 \sim C_6$ アルキル、（モノ-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）であり、ここで水素以外の $R^{19}$ は、非置換であるか、又は、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 1 つ若しくは複数の置換基で置換され、

$X^{1\ 1}$  は、N 又は  $CR^{1\ 1}$  であり、

$X^{1\ 2}$  は、N 又は  $CR^{1\ 2}$  であり、

$X^{1\ 3}$  は、N 又は  $CR^{1\ 3}$  であり、

$X^{1\ 4}$  は、N 又は  $CR^{1\ 4}$  であり、ここで、 $X^{1\ 1}$ 、 $X^{1\ 2}$ 、 $X^{1\ 3}$  及び  $X^{1\ 4}$  のうち 2 つ以下が N であり、

$R^{1\ 2}$  及び  $R^{1\ 3}$  の一方は  $R^{3\ 1}$  から選ばれ、 $R^{1\ 2}$  及び  $R^{1\ 3}$  の他方は  $R^{3\ 2}$  から選ばれ、

$R^{3\ 1}$  は、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、 $C_1 \sim C_6$  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  $NR^9R^{1\ 0}$ 、 $-C(O)NR^9R^{1\ 0}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{1\ 0}$ 、 $-OC(O)R^9$  及び  $-C(NR^9)NR^9R^{1\ 0}$  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、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル及び  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ以外の  $R^{3\ 1}$  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  $R^{3\ 1}$  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 つの置換基で任意に置換され、このフェニル又は 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-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、

$R^{3\ 2}$  は  $-P(O)R^{2\ 0}R^{2\ 0}$  であり、

$R^{2\ 0}$  はいずれの場合にも独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  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 -、 $-O-C_0 \sim C_4$  アルキル (アリール)、 $-O-C_0 \sim C_4$  アルキル ( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル)、N、O 及び S から独立して選ばれる 1 個、2 個若しくは 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 - O - ; N、O 及び S から独立して選ばれる 1 個、2 個若しくは 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 - O - ;  $-O(CH_2)_2 \sim 4 O(CH_2)_8 \sim 18$ 、 $-OC(R^{2\ 0\ a})_2 OC(O)OR^{2\ 0\ b}$ 、 $-OC(R^{2\ 0\ a})_2 OC(O)R^{2\ 0\ b}$ 、 $-NR^9R^{1\ 0}$ 、N 結合型アミノ酸又は N 結合型アミノ酸エステルから選ばれ、各  $R^{2\ 0}$  は任意に置換されていてもよく、

$R^{2\ 0\ a}$  は、いずれの場合にも独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$  アルケニル、 $C_2 \sim C_8$  アルキニル、(アリール) $C_0 \sim C_4$  アルキル -、(アリール) $C_2 \sim C_8$  アルケニル - 若しくは (アリール) $C_2 \sim C_8$  アルキニル - から選ばれるか、又は、2 つの  $R^{2\ 0\ a}$  基は、結合する炭素とともに、N、O 及び S から独立して選ばれる 1 個、2 個若しくは 3 個のヘテロ原子を有する 3 員～6 員のヘテロシクロアルキル、若しくは 3 員～6 員の炭素環を形成していてもよく、

$R^{2\ 0\ b}$  はいずれの場合にも独立して、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$  アルケニル、 $C_2 \sim C_8$  アルキニル、(アリール) $C_0 \sim C_4$  アルキル、(アリール) $C_2 \sim C_8$  アルケニル又は (アリール) $C_2 \sim C_8$  アルキニルから選ばれ、

$R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 4}$  及び  $R^{1\ 5}$  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、 $-O(PO)(OR^9)_2$ 、 $-(PO)(OR^9)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、 $C_1$

10

20

30

40

50



～C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> チオアルキル、-C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> アルキル（モノ - 及びジ - C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキルアミノ）、-C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> アルキル（C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロアルキル）、-C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> アルコキシ（C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロアルキル）、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub> ハロアルキル及びC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub> ハロアルコキシから選ばれ、

R<sup>2 1</sup> 及び R<sup>2 2</sup> 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<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルコキシ、（C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロアルキル）C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> アルキル、（フェニル）C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> アルキル、-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキルOC(O)OC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキルOC(O)C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub> アルキルC(O)OC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> 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<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> 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<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> アルキルから選ばれ、各R<sup>2 1</sup> 及びR<sup>2 2</sup> は任意に置換されていてもよく、

R<sup>2 3</sup> はいずれの場合にも独立して、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> ハロアルキル、（アリール）C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> アルキル、（C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロアルキル）C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> アルキル、（フェニル）C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> 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<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> 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<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> アルキルから選ばれ、各R<sup>2 3</sup> は任意に置換されていてもよく、

R<sup>2 4</sup> 及びR<sup>2 5</sup> 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し、各R<sup>2 4</sup> 及びR<sup>2 5</sup> は任意に置換されていてもよく、

R<sup>3 0</sup> はいずれの場合にも独立して、水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> ハロアルキル、（アリール）C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> アルキル、（C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロアルキル）C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> アルキル、（フェニル）C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> 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<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> 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（5員又は6員の不飽和又は芳香族複素環）C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> アルキル；COOH、Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、COOR<sup>3 0 a</sup>、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub> アルカノイル、-B(OH)<sub>2</sub>、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>～<sub>4</sub> S(O)R<sup>2 1</sup>、-P(O)(OR<sup>2 1</sup>)(OR<sup>2 2</sup>)、-P(O)(OR<sup>2 1</sup>)R<sup>2 2</sup>、-P(O)R<sup>2 1</sup>R<sup>2 2</sup>、-NR<sup>9</sup>P(O)(NHR<sup>2 1</sup>)(NHR<sup>2 2</sup>)、-NR<sup>9</sup>P(O)(OR<sup>2 1</sup>)(NHR<sup>2 2</sup>)、-NR<sup>9</sup>P(O)(OR<sup>2 1</sup>)(OR<sup>2 2</sup>)、-C(S)R<sup>2 1</sup>、-NR<sup>2 1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、-NR<sup>9</sup>S(O)NR<sup>1 0</sup>R<sup>2 2</sup>、-NR<sup>9</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>1 0</sup>R<sup>2 2</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>COR<sup>2 2</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>CONR<sup>2 1</sup>R<sup>2 2</sup>、-NR<sup>2 1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、-C(O)NR<sup>2 1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、-C(NH<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>R<sup>2 2</sup>、-C(NH<sub>2</sub>)NR<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>1 0</sup>、-NR<sup>2 1</sup>OC(O)R<sup>2 2</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>～<sub>4</sub>C(O)NR<sup>2 1</sup>R<sup>2 2</sup>、-C(O)R<sup>2 4</sup>R<sup>2 5</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>2 1</sup>、-C(O)R<sup>2 1</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>1 0</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>2 4</sup>R<sup>2 5</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1</sub>～<sub>4</sub>OC(O)R<sup>2 1</sup>から選ばれ、いずれの場合もR<sup>3 0</sup> は任意に置換されていてもよく、

R<sup>3 0 a</sup> は、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub> アルキニル、（C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub> シクロアルキル）C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> アルキル -、（アリール）C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> 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（3員～7員のヘテロシクロアルキル）C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> 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<sub>0</sub>～C<sub>4</sub> アルキルであり、いずれの場合もR<sup>3 0 a</sup> は任意に置換されていてもよく、

L は、結合であるか、又は式：

10

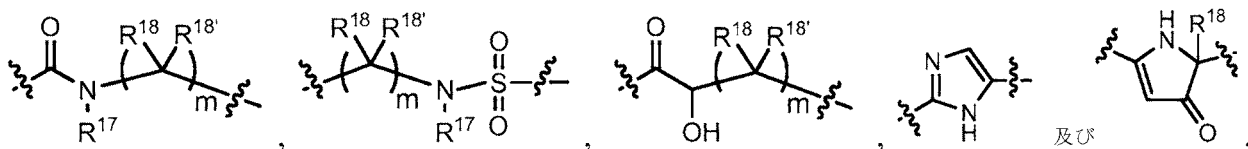
20

30

40



## 【化 3】



から選られ、ここで  $R^{17}$  は、水素、 $C_1 \sim C_6$  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) 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られ、 $m$  は、0、1、2 又は 3 であり、

B は、単環式若しくは二環式の炭素環；単環式又は二環式炭素環式オキシ基；N、O 及び S から独立して選択される 1、2、3 又は 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、二環式又は三環式の複素環基； $C_2 \sim C_6$  アルケニル； $C_2 \sim C_6$  アルキニル； $-(C_0 \sim C_4$  アルキル) (アリール)； $-(C_0 \sim C_4$  アルキル) (ヘテロアリール)；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、 $R^{33}$  及び  $R^{34}$  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  $R^{35}$  及び  $R^{36}$  から選ばれる 0 若しくは 1 つの置換基で置換され、

$R^{33}$  はハロゲン、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  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  $NR^9 R^{10}$ 、 $-SO_2 R^9$ 、 $C_1 \sim C_2$  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られ、

$R^{34}$  はニトロ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  チオアルキル、 $-JC_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $-B(OH)_2$ 、 $-JC(O)NR^9 R^{23}$ 、 $-JOSO_2 OR^{21}$ 、 $-C(O)(CH_2)_1 \sim 4 S(O)R^{21}$ 、 $-O(CH_2)_1 \sim 4 S(O)NR^{21} R^{22}$ 、 $-JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JOP(O)(OR^{21})R^{22}$ 、 $-JP(O)(OR^{21})R^{22}$ 、 $-JOP(O)R^{21} R^{22}$ 、 $-JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JSP(O)(OR^{21})(R^{22})$ 、 $-JSP(O)(R^{21})(R^{22})$ 、 $-JNR^9 P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$ 、 $-JNR^9 P(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JC(S)R^{21}$ 、 $-JNR^{21} SO_2 R^{22}$ 、 $-JNR^9 S(O)NR^{10} R^{22}$ 、 $-JNR^9 SO_2 NR^{10} R^{22}$ 、 $-JSO_2 NR^9 COR^{22}$ 、 $-JSO_2 NR^9 CONR^{21} R^{22}$ 、 $-JNR^{21} SO_2 R^{22}$ 、 $-JC(O)NR^{21} SO_2 R^{22}$ 、 $-JC(NH_2)NR^{22}$ 、 $-JC(NH_2)NR^9 S(O)_2 R^{22}$ 、 $-JOC(O)NR^{21} R^{22}$ 、 $-JNR^{21} C(O)OR^{22}$ 、 $-JNR^{21} OC(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_1 \sim 4 C(O)NR^{21} R^{22}$ 、 $-JC(O)R^{24} R^{25}$ 、 $-JNR^9 C(O)R^{21}$ 、 $-JC(O)R^{21}$ 、 $-JNR^9 C(O)NR^{10} R^{22}$ 、 $-CCR^{21}$ 、 $-(CH_2)_1 \sim 4 OC(O)R^{21}$  及び  $-JC(O)OR^{23}$  から独立して選られ、いずれの場合も  $R^{34}$  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、 $-B(OH)_2$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  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)、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-C_0 \sim C_2$  アルキル (モノ- 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、

$R^{35}$  はナフチル、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から独立して選られ、いずれの場合も  $R^{35}$  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、

$R^{36}$  はナフチル、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から独立して選られ、いずれの場合も  $R^{36}$  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 - 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、

$R^{3-6}$  はテトラゾリル、(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 員のヘテロアリアルから独立して選ばれ、いずれの場合も  $R^{3-6}$  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 - 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)、 $-SO_2 R^9$ 、 $-OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $C_1 \sim C_2$  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、

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択される) の化合物、及びその薬学的に許容可能な塩。

#### 【請求項 2】

薬学的に許容可能な担体中に有効量の請求項 1 に記載の化合物を含む医薬組成物。

#### 【請求項 3】

補体経路によって媒介される障害を治療する方法であって、任意に薬学的に許容可能な担体中の有効量の請求項 1 に記載の化合物を、それを必要とする宿主に投与することを含む、方法。

#### 【請求項 4】

前記宿主がヒトである、請求項 3 に記載の方法。

#### 【請求項 5】

前記補体媒介経路が加齢黄斑変性 (AMD) である、請求項 3 に記載の方法。

#### 【請求項 6】

前記補体媒介経路が網膜変性である、請求項 3 に記載の方法。

#### 【請求項 7】

前記補体媒介経路が眼疾患である、請求項 3 に記載の方法。

#### 【請求項 8】

前記補体媒介経路が発作性夜間血色素尿症 (PNH) である、請求項 3 に記載の方法。

#### 【請求項 9】

前記補体媒介経路が多発性硬化症である、請求項 3 に記載の方法。

#### 【請求項 10】

前記補体媒介経路が関節炎である、請求項 3 に記載の方法。

#### 【請求項 11】

前記補体媒介経路が関節リウマチである、請求項 3 に記載の方法。

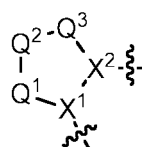
#### 【請求項 12】

前記補体媒介経路が呼吸器疾患又は心血管疾患である、請求項 3 に記載の方法。

#### 【請求項 13】

環

#### 【化 4】



が、

10

20

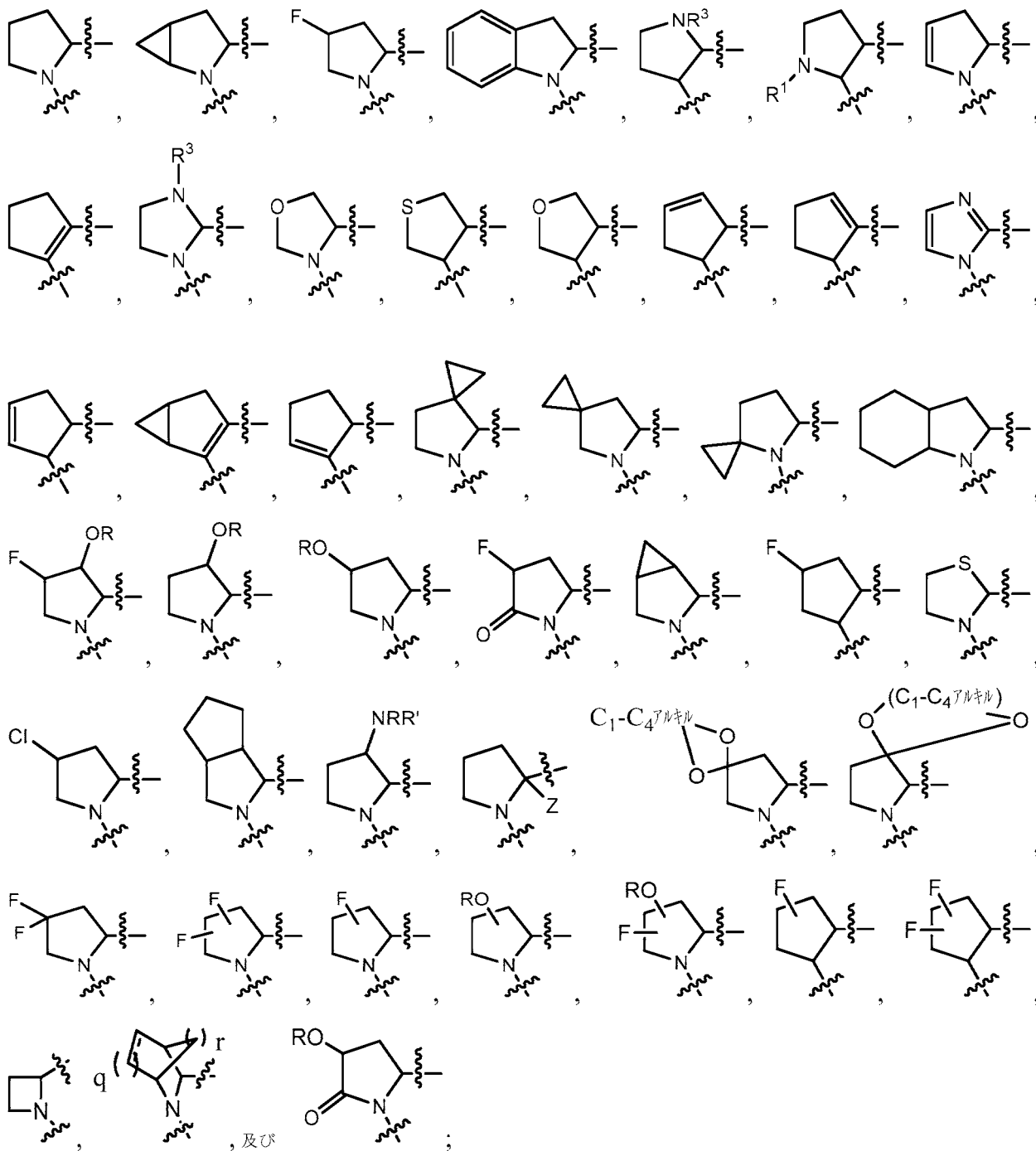
30

40

50



## 【化 5】



10

20

30

40

50

(式中、 $q$  は 0、1、2 又は 3 であり、  
 $r$  は 1、2 又は 3 であり、  
 $R$  及び  $R'$  は独立して H、並びに任意に置換されたアルキル、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、アリールアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルから選ばれ、  
 $Z$  は  $F$ 、 $Cl$ 、 $NH_2$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2D$ 、 $CHD_2$  又は  $CD_3$  である) から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 14】

$R^1$  及び  $R^{1'}$  又は  $R^3$  及び  $R^{3'}$  がともに任意に置換された 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む 3 員～6 員の複素環式スピロ環を形成していてもよい、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 15】

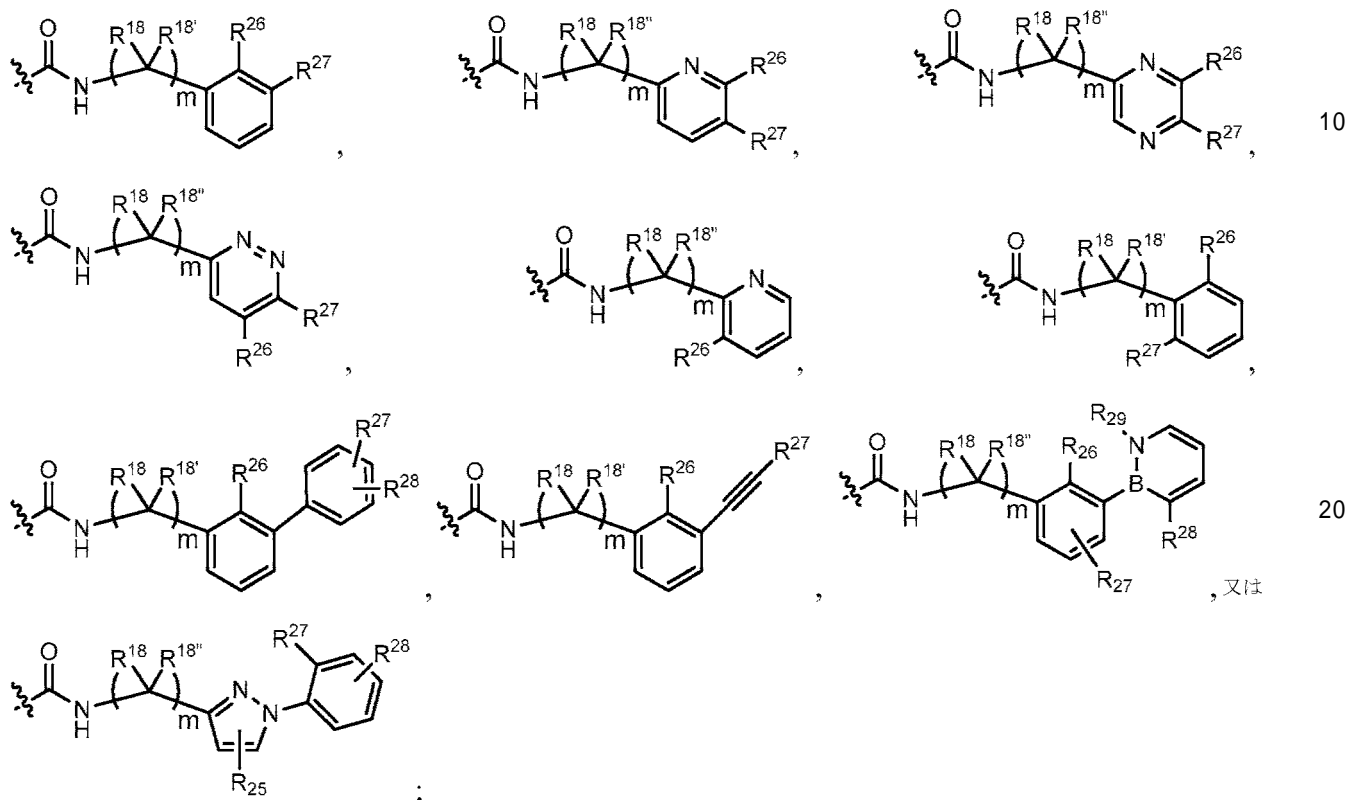


$R^{26}$  及び  $R^{27}$  がともに任意に置換された 3 員～6 員の炭素環式スピロ環を形成していてもよく、又は  $R^{26}$  及び  $R^{27}$  がともに 3 員～6 員の複素環式スピロ環を形成する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

- L - B - が、

【化 6】



(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-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  $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$  である)から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 17】

B が、

10

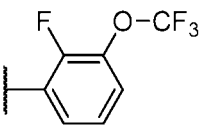
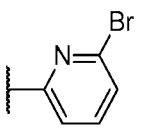
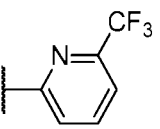
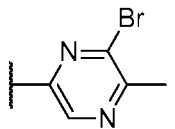
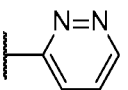
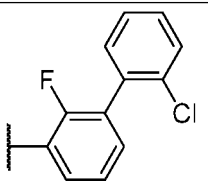
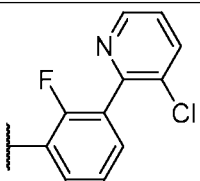
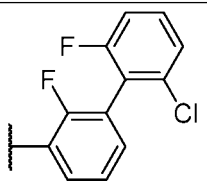
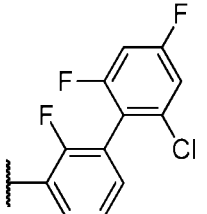
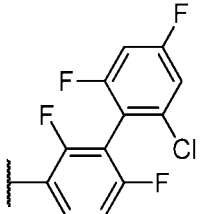
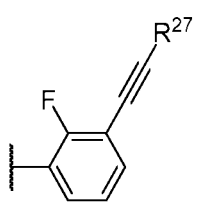
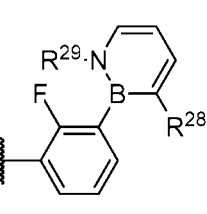
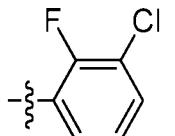
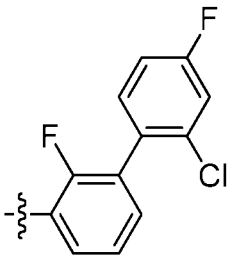
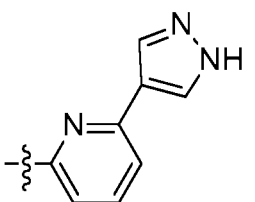
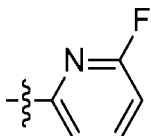
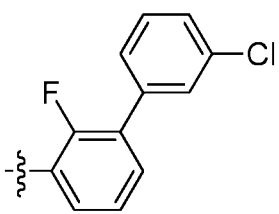
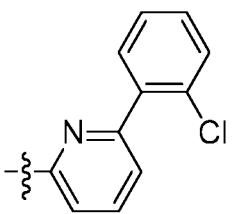
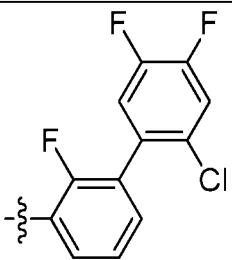
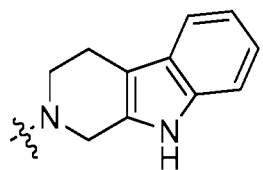
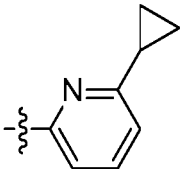
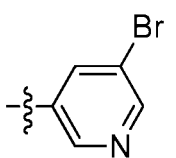
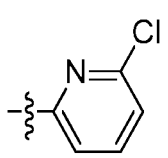
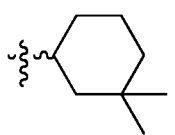
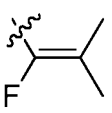
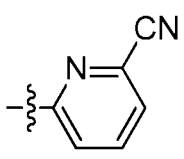
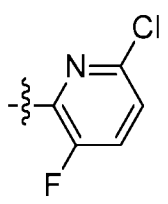
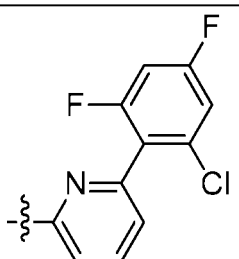
20

30

40



## 【化 7】

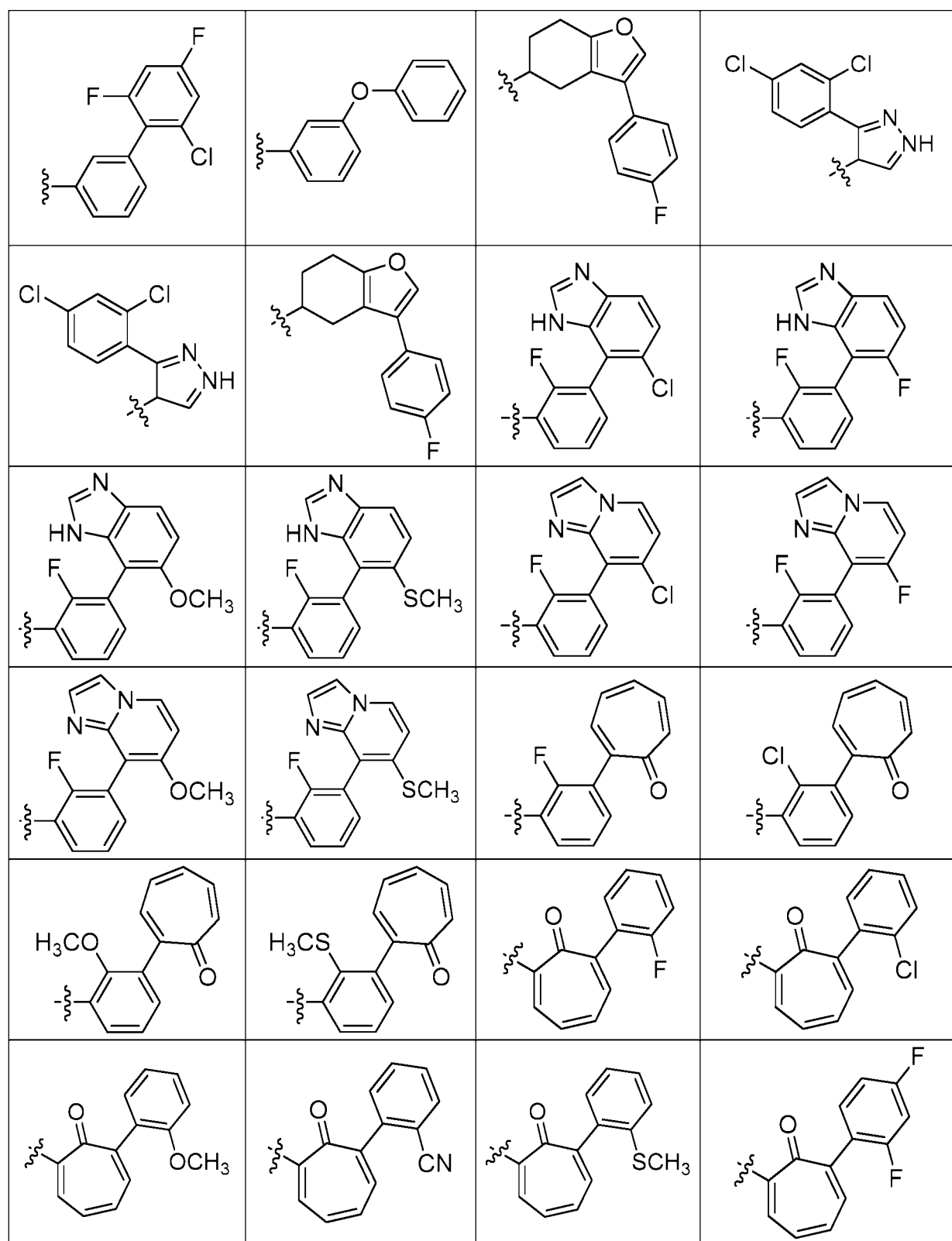
10

20

30

40





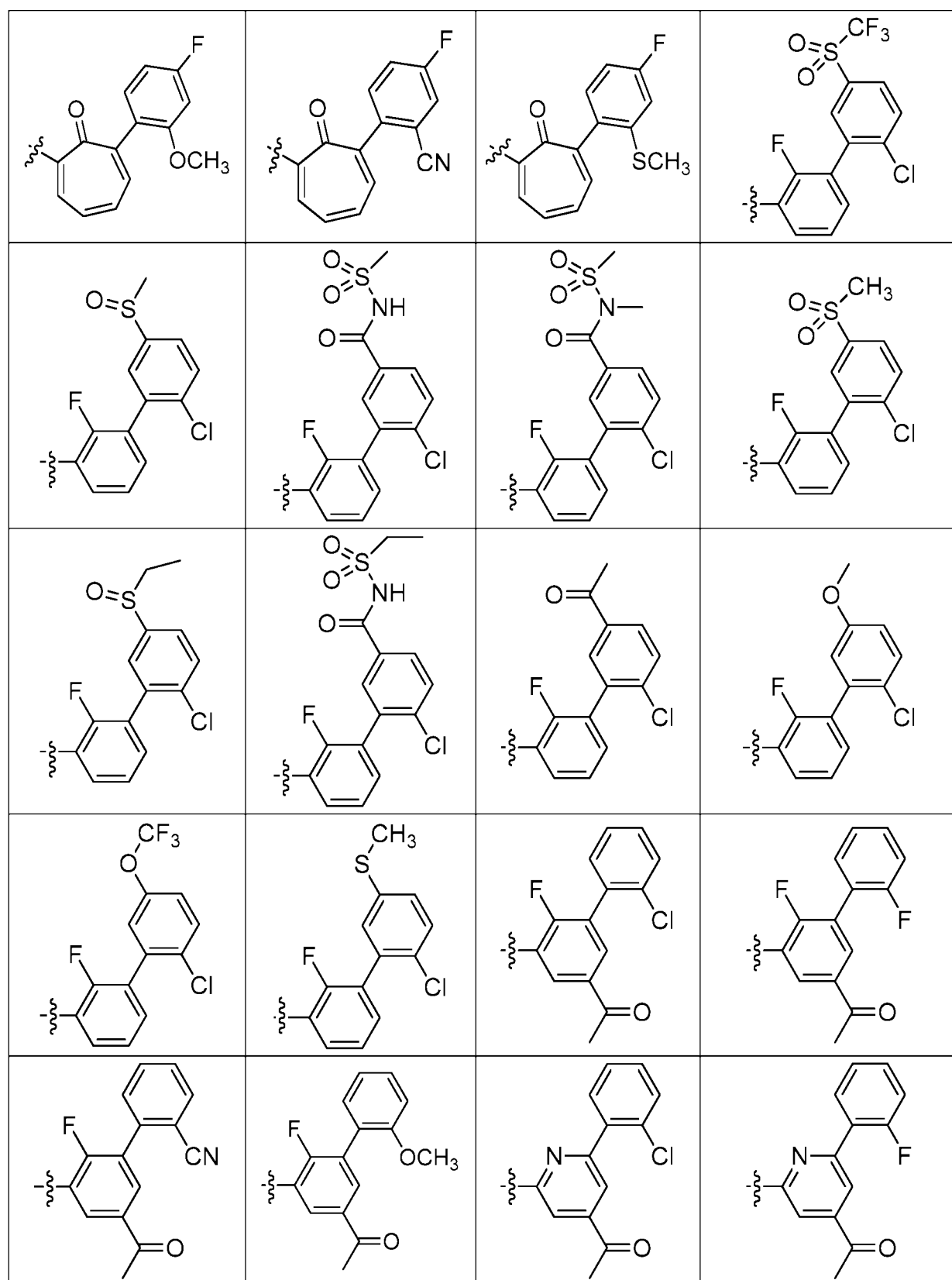
10

20

30

40





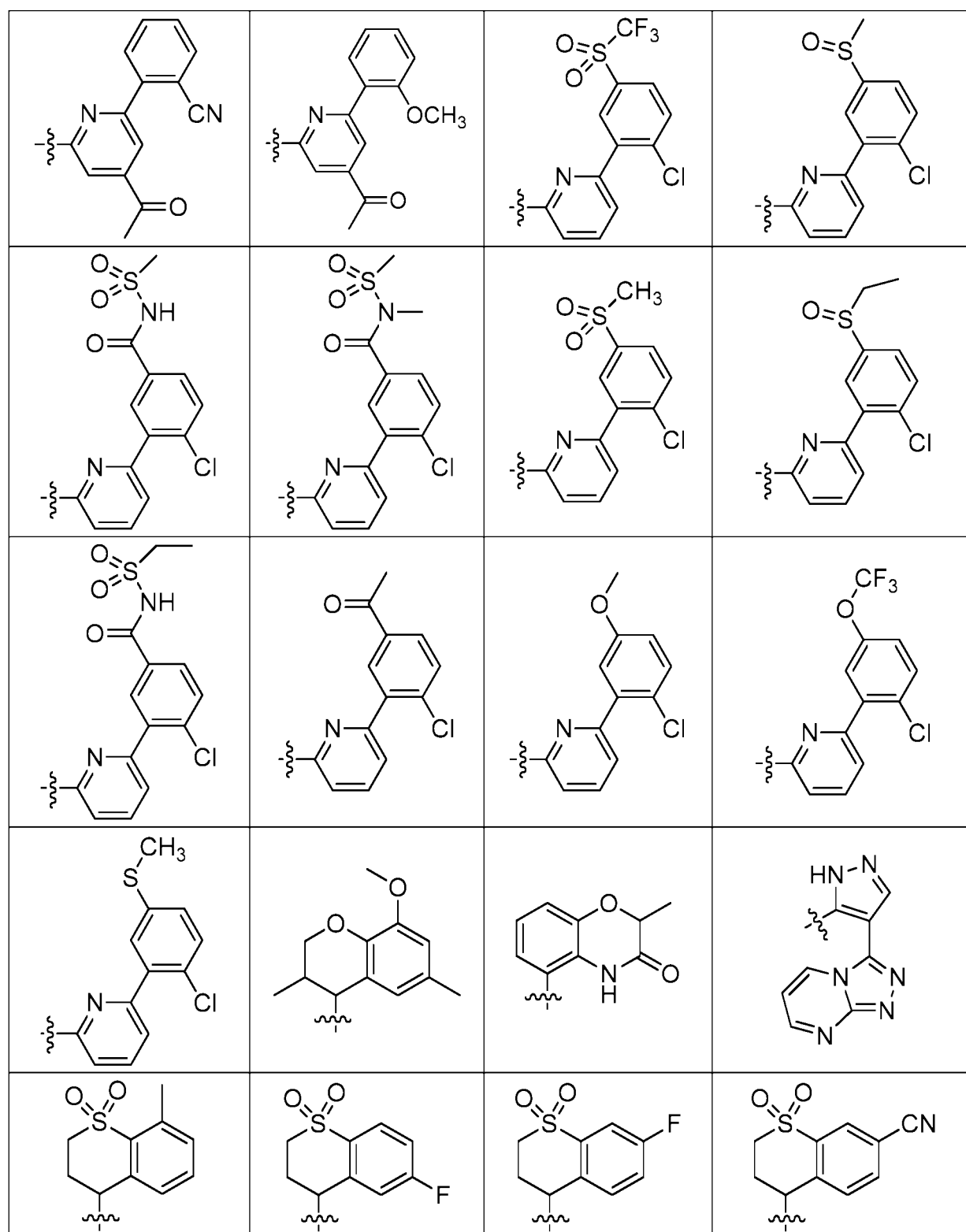
10

20

30

40





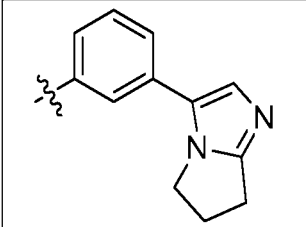
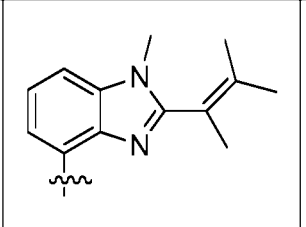
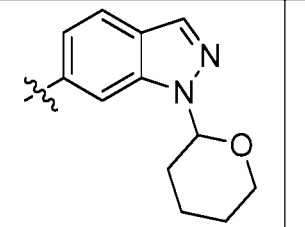
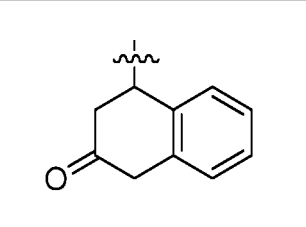
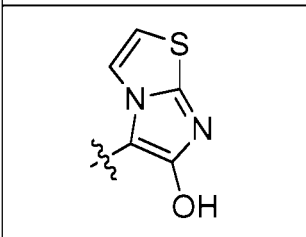
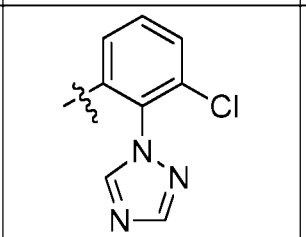
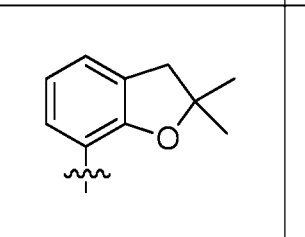
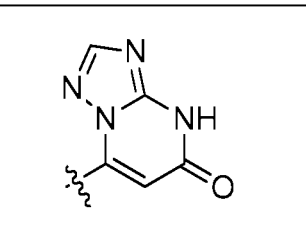
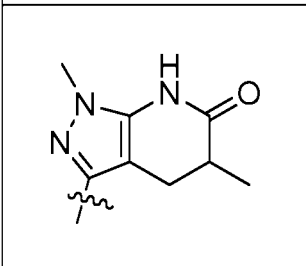
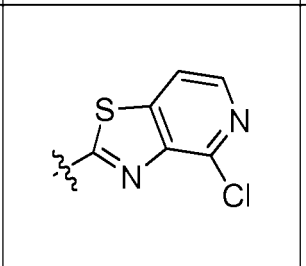
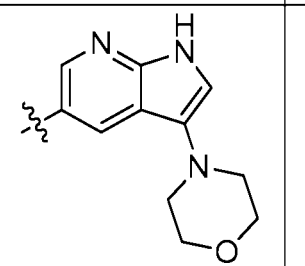
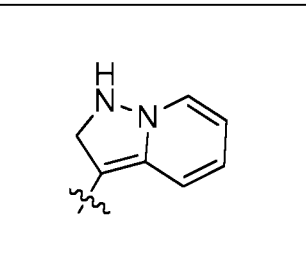
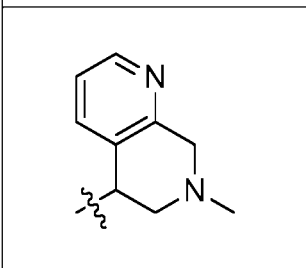
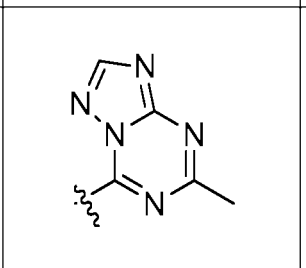
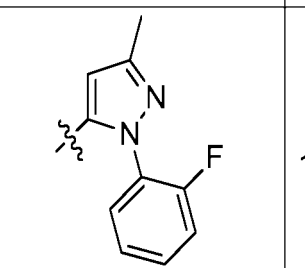
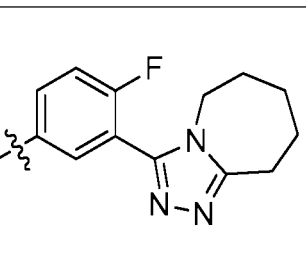
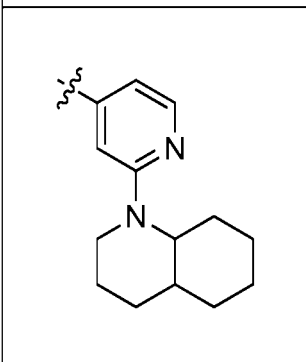
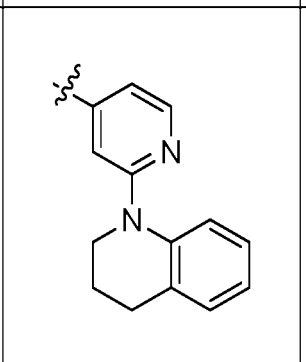
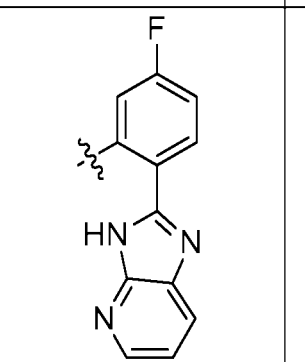
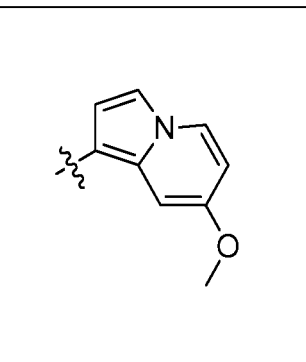
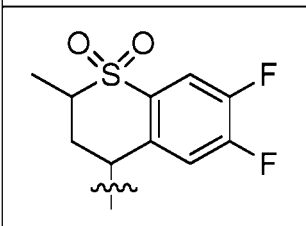
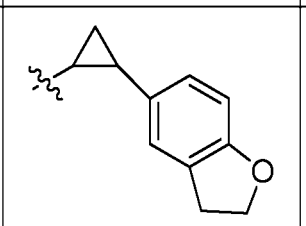
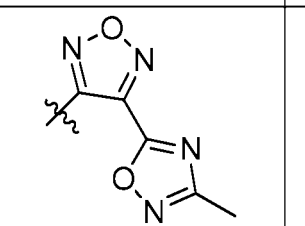
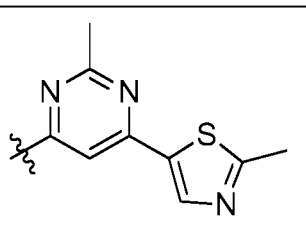
10

20

30

40



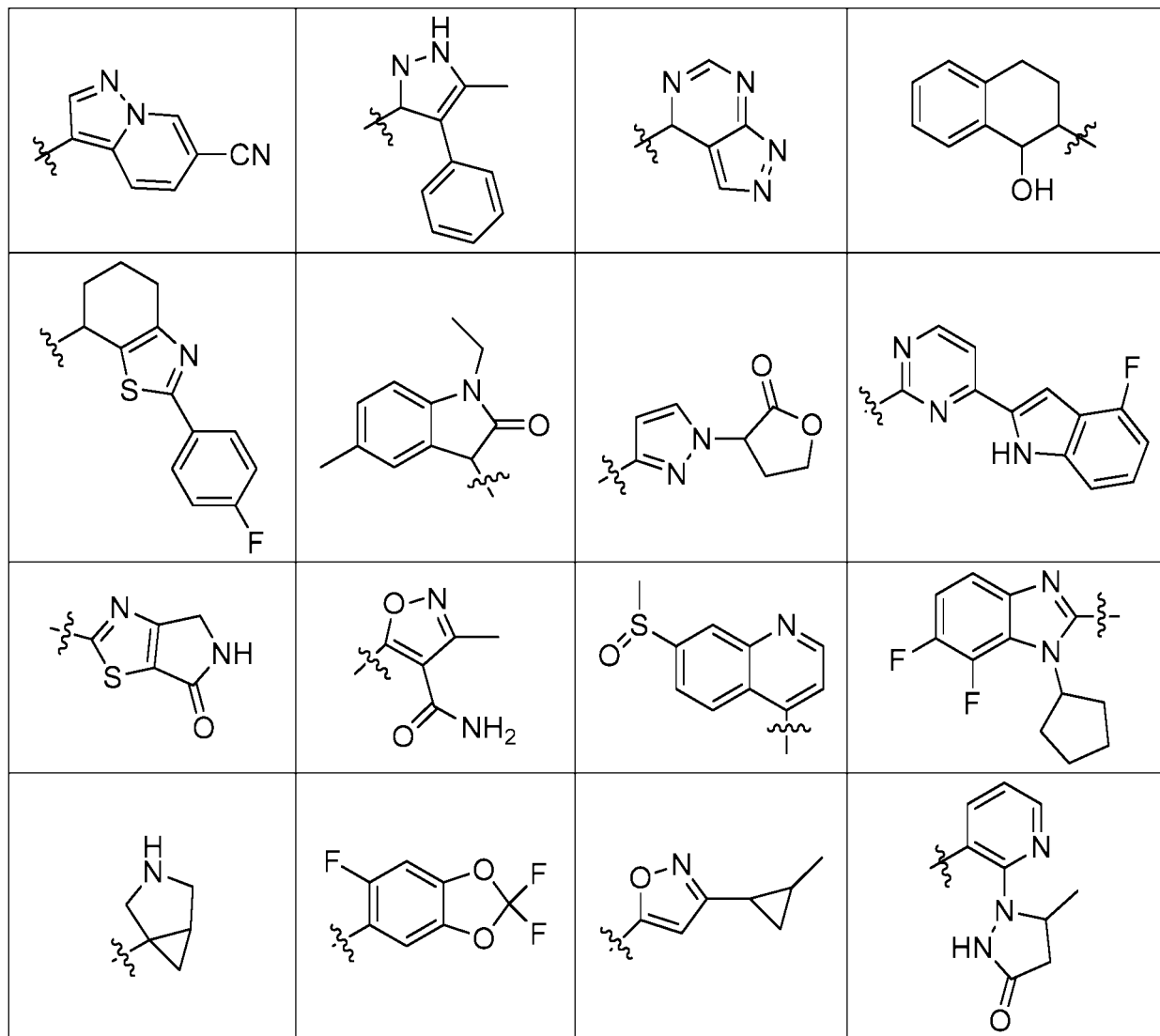
10

20

30

40





10

20

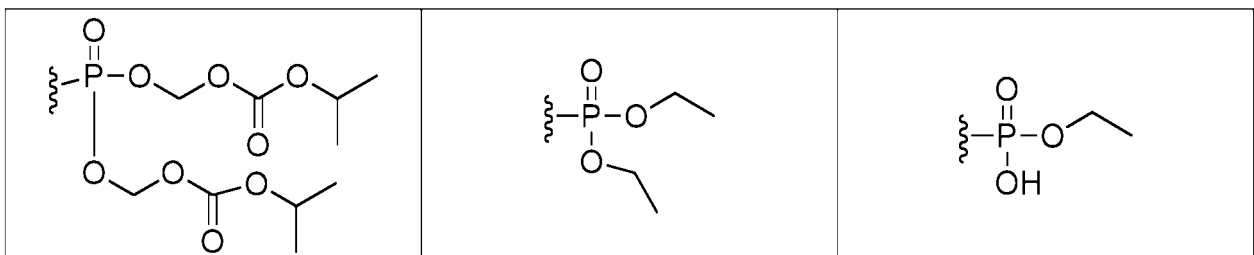
30

(式中、 $R^{2,7}$  は水素、メチル又はトリフルオロメチルであり、  
 $R^{2,8}$  は水素又はハロゲンであり、  
 $R^{2,9}$  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、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

$R^{3,2}$  が、

【化 8】



40



40




10

20

30

から選択され、 $R^{100}$  はアリール、ヘテロアリール、複素環、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はシクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

補体 D 因子によって媒介される障害の治療のための薬剤の製造における請求項 1、13、14、15、16、17 又は 18 に記載の化合物の使用。

【請求項 20】

補体 D 因子によって媒介される障害の治療に使用される請求項 1、13、14、15、16、17 又は 18 に記載の化合物。

40

【請求項 21】

前記障害が発作性夜間血色素尿症 (PNH) である、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 22】

前記障害が多発性硬化症である、請求項 18 に記載の使用、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 23】

前記障害が関節炎である、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 24】

前記障害が関節リウマチである、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 25】

50



前記障害が呼吸器疾患又は心血管疾患である、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 26】

前記障害が多発性硬化症である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 27】

前記障害が関節炎である、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 28】

前記障害が関節リウマチである、請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 29】

前記障害が呼吸器疾患又は心血管疾患である、請求項 19 に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

10

【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。

【背景技術】

【0002】

20

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】

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(H<sub>2</sub>O)が生成し、これがB因子と会合してC3(H<sub>2</sub>O)B複合体を形成する。補体D因子はC3(H<sub>2</sub>O)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(H<sub>2</sub>O)と会合したままであり、副経路C3転換酵素C3(H<sub>2</sub>O)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。

30

40

【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。

【0005】

50



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】

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。

10

【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。

20

【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 pathways 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。

30

【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。

40

【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

50



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。

【 0 0 1 4 】

Ferring B.V. 及び山之内製薬株式会社の「 C C K 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 1 4 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。

【 0 0 1 5 】

Alexion Pharmaceuticals の「 系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 1 5 は、補体系の異常活性化を伴う系球体腎炎及び炎症性病態の治療のための補体経路の C 5 に対する抗体を開示している。 Alexion Pharmaceuticals の抗 C 5 抗体エクリズマブ ( S o l i r i s ( 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 ( P N H ) に対して初めて認可された唯一の治療である。

10

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 6 】

【 特許文献 1 】 米国特許第 6 6 5 3 3 4 0 号

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

20

【 特許文献 3 】 国際公開第 2 0 1 4 / 0 0 2 0 5 7 号

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

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

【 特許文献 6 】 国際公開第 2 0 1 4 / 0 0 2 0 5 2 号

【 特許文献 7 】 国際公開第 2 0 1 4 / 0 0 2 0 5 3 号

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

【 特許文献 9 】 国際公開第 2 0 1 4 / 0 0 2 0 5 8 号

【 特許文献 1 0 】 国際公開第 2 0 1 4 / 0 0 2 0 5 9 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

30

【 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。

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 8 】

A 基上の R <sup>1 2</sup> 又は R <sup>1 3</sup> がホスホネートであり、補体 D 因子の優れた阻害剤である、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であることを発見した。

40

【 0 0 1 9 】

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

50



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 】

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 ( P N H ) 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 ( A M D ) 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。

10

【 0 0 2 2 】

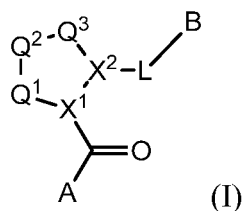
本発明の他の実施の形態では、本明細書で提供される活性化合物は、補体 D 因子又は過剰若しくは有害な量の補体経路の C 3 増幅ループによって媒介される宿主における障害の治療又は予防に使用することができる。例として、本発明は抗体 - 抗原相互作用、免疫障害若しくは自己免疫障害の要素又は虚血傷害によって誘導される補体関連障害を治療又は予防する方法を含む。本発明は、D 因子によって媒介又は影響される炎症又は自己免疫応答を含む免疫応答を低減する方法も提供する。

20

【 0 0 2 3 】

本開示は、式 I :

【 化 1 】



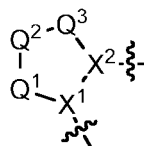
30

( 式中、 $Q^1$  は  $N(R^1)$  又は  $C(R^1 R^{1'})$  であり、  
 $Q^2$  は  $C(R^2 R^{2'})$ 、 $C(R^2 R^{2'}) - C(R^2 R^{2'})$ 、S、O、 $N(R^2)$  又は  $C(R^2 R^{2'}) O$  であり、  
 $Q^3$  は  $N(R^3)$ 、S 又は  $C(R^3 R^{3'})$  であり、  
 $X^1$  及び  $X^2$  は独立して N、CH 若しくは CZ であるか、又は  $X^1$  及び  $X^2$  はともに  $C=C$  であり、  
 ここで  $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $X^1$  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 ) の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩及び組成物を提供する。

【 0 0 2 4 】

環

【 化 2 】

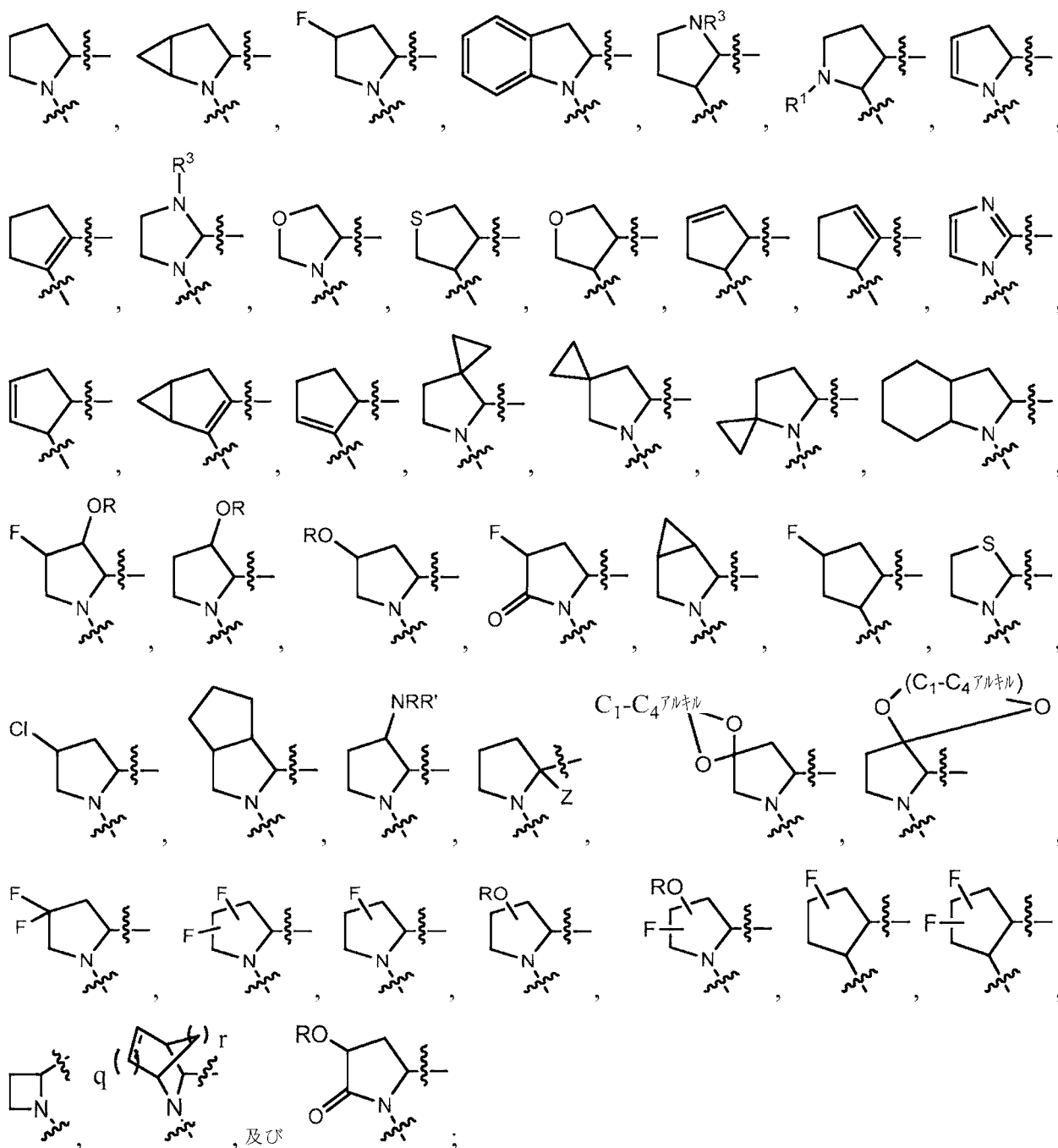


40

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 ) 。



## 【化 3】



10

20

30

(式中、qは0、1、2又は3であり、rは1、2又は3である)。

## 【0025】

R及びR'は独立してH、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、アリールアルキル、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。

40

## 【0026】

ZはF、Cl、NH<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>D、CHD<sub>2</sub>又はCD<sub>3</sub>である。

## 【0027】

50



$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$  及び  $R^{3'}$  はいずれの場合にも適宜、また安定した化合物が得られる場合にのみ、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、 $C_2 \sim C_6$  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  $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-OC(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9C(O)OR^{10}$ 、 $C_1 \sim C_2$  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、ここで  $R^9$  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、( $C_3 \sim C_7$  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) から選ばれる。

10

## 【0028】

代替的な実施の形態では、 $R^1$  及び  $R^{1'}$  又は  $R^3$  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、 $R^2$  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、又は  $R^2$  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、 $-COOH$ 、 $C_1 \sim C_4$  アルキル(特にメチルを含む)、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、 $C_1 \sim C_4$  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-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い。

20

## 【0029】

代替的な実施の形態では、 $R^1$  及び  $R^2$  はともに3員の炭素環を形成していてもよく、 $R^1$  及び  $R^2$  はともに4員～6員の炭素環若しくはアリアル環、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員の複素環若しくはヘテロアリアル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員の炭素環若しくはアリアル環、又は3員～6員の複素環若しくはヘテロアリアル環を形成していてもよく、いずれの場合も環は非置換であるか、又はハロゲン(特にF)、ヒドロキシル、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 \sim C_4$  アルキル(特にメチルを含む)、 $C_2 \sim C_4$  アルケニル、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、 $C_1 \sim C_4$  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-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い。

30

## 【0030】

代替的な実施の形態では、 $R^1$  及び  $R^{1'}$ 、 $R^2$  及び  $R^{2'}$  又は  $R^3$  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、 $R^1$  及び  $R^2$  又は  $R^2$  及び  $R^3$  はともに炭素間二重結合を形成していてもよい。

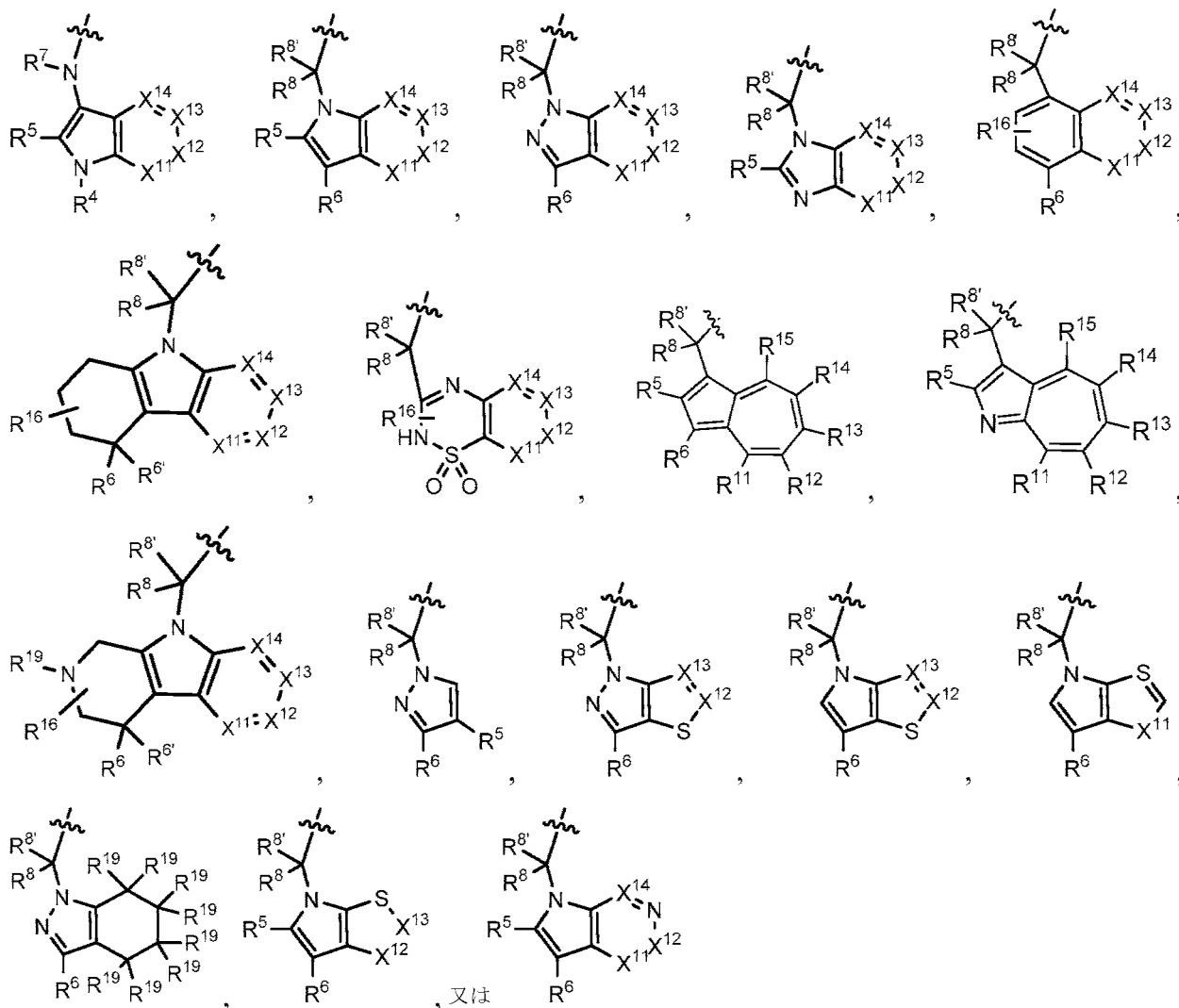
40

## 【0031】

Aは、



## 【化 4】



10

20

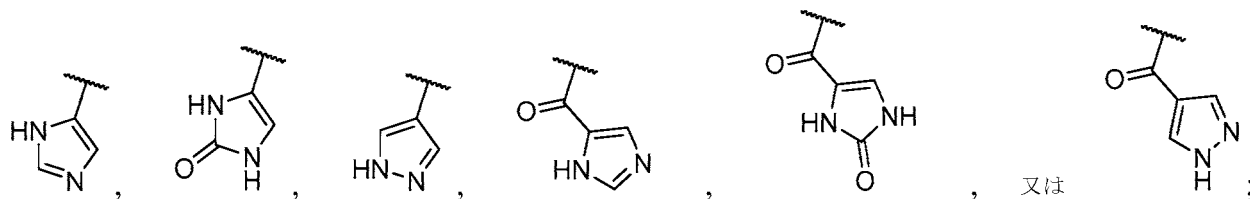
30

から選ばれる基である。

## 【0032】

R<sup>4</sup> は -CHO、-CONH<sub>2</sub>、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub> アルカノイル、水素、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>F、-CH(CF<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>4</sub> アルキル (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub> シクロアルキル)、-C(O)C<sub>0</sub>~C<sub>2</sub> アルキル (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub> シクロアルキル)、

## 【化 5】



40

から選ばれ、いずれの場合も水素、-CHO及び-CONH<sub>2</sub>以外のR<sup>4</sup>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、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub> アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub> アルコキシ、-C<sub>0</sub>~C<sub>2</sub> アルキル (モノ-及びジ-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキルアミノ)、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub> ハロアルキル及びC<sub>1</sub>~C<sub>2</sub> ハロアルコキシの1つ若しくは複数で置換される。

## 【0033】

R<sup>5</sup> 及び R<sup>6</sup> は独立して -CHO、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(CH<sub>3</sub>)、C

50



$C_2 \sim C_6$  アルカノイル、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、ビニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル（メチルを含む）、 $C_2 \sim C_6$  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から選ばれる。

#### 【0034】

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、又は任意に置換される。例えば水素、ヒドロキシル、シアノ及び $-COOH$ 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、 $C_1 \sim C_2$  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-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で置換されていてもよい。

10

#### 【0035】

$R^{6'}$ は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$  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）若しくは $C_1 \sim C_4$  アルコキシであるか、又は $R^6$ 及び $R^{6'}$ はともにオキソ、ビニル又はイミノ基を形成していてもよい。

#### 【0036】

$R^7$ は水素、 $C_1 \sim C_6$  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）である。

20

#### 【0037】

$R^8$ 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、 $-C_0 \sim C_4$  アルキル（ $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル）、 $C_1 \sim C_6$  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 $R^{8'}$ はともにオキソ基を形成するか、又は $R^8$ 及び $R^{8'}$ 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。

#### 【0038】

$R^{16}$ は存在しないか、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、 $-C_0 \sim C_4$  アルキル（モノ-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1つ若しくは複数の置換基を含んでいてもよい。

30

#### 【0039】

$R^{19}$ 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、 $-SO_2C_1 \sim C_6$  アルキル、（モノ-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）であり、ここで水素以外の $R^{19}$ は非置換であるか、又はハロゲン、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1つ若しくは複数の置換基で置換される。

40

#### 【0040】

$X^{11}$ はN又は $CR^{11}$ である。

#### 【0041】

$X^{12}$ はN又は $CR^{12}$ である。

#### 【0042】

$X^{13}$ はN又は $CR^{13}$ である。

#### 【0043】

$X^{14}$ はN又は $CR^{14}$ である。

#### 【0044】

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

50



## 【 0 0 4 5 】

$R^{1\ 2}$  及び  $R^{1\ 3}$  の一方が  $R^{3\ 1}$  から選ばれ、 $R^{1\ 2}$  及び  $R^{1\ 3}$  の他方が  $R^{3\ 2}$  から選ばれる。代替的な実施形態では、 $R^{1\ 2}$  及び  $R^{1\ 3}$  は、それぞれ独立して  $R^{3\ 2}$  部分から選択される。

## 【 0 0 4 6 】

$R^{3\ 1}$  は水素、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、 $C_1 \sim C_6$  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  $NR^9R^{1\ 0}$ 、 $-C(O)NR^9R^{1\ 0}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^9R^{1\ 0}$ 、 $-OC(O)R^9$  及び  $-C(NR^9)NR^9R^{1\ 0}$  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、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル及び  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ以外の  $R^{3\ 1}$  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  $R^{3\ 1}$  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、このフェニル又は 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-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。

## 【 0 0 4 7 】

$R^{3\ 2}$  は  $-P(O)R^{2\ 0}R^{2\ 0}$  である。

## 【 0 0 4 8 】

$R^{2\ 0}$  はいずれの場合にも独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  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 -、 $-O-C_0 \sim C_4$  アルキル (アリール)、 $-O-C_0 \sim C_4$  アルキル ( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル)、N、O 及び S から独立して選ばれる 1 個、2 個若しくは 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 - O - ; N、O 及び S から独立して選ばれる 1 個、2 個若しくは 3 個のヘテロ原子を有する (5 員若しくは 6 員の不飽和若しくは芳香族複素環) $C_0 \sim C_4$  アルキル - O - ;  $-O(CH_2)_2 \sim 4 O(CH_2)_8 \sim 1\ 8$ 、 $-OC(R^{2\ 0\ a})_2 OC(O)OR^{2\ 0\ b}$ 、 $-OC(R^{2\ 0\ a})_2 OC(O)R^{2\ 0\ b}$ 、 $-NR^9R^{1\ 0}$ 、N 結合型アミノ酸又は N 結合型アミノ酸エステルから選ばれ、各  $R^{2\ 0}$  は任意に置換されていてもよく、

$R^{2\ 0\ a}$  はいずれの場合にも独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$  アルケニル、 $C_2 \sim C_8$  アルキニル、(アリール) $C_0 \sim C_4$  アルキル -、(アリール) $C_2 \sim C_8$  アルケニル - 若しくは (アリール) $C_2 \sim C_8$  アルキニル - から選ばれるか、又は、2 つの  $R^{2\ 0\ a}$  基は、結合する炭素とともに、N、O 及び S から独立して選ばれる 1 個、2 個若しくは 3 個のヘテロ原子を有する 3 員～6 員のヘテロシクロアルキル、若しくは 3 員～6 員の炭素環を形成するものであってもよい。

## 【 0 0 4 9 】

$R^{2\ 0\ b}$  はいずれの場合にも独立して、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$  アルケニル、 $C_2 \sim C_8$  アルキニル、(アリール) $C_0 \sim C_4$  アルキル、(アリール) $C_2 \sim C_8$  アルケニル又は (アリール) $C_2 \sim C_8$  アルキニルから選ばれる。

## 【 0 0 5 0 】

$R^{1\ 1}$ 、 $R^{1\ 4}$  及び  $R^{1\ 5}$  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、 $-O(PO)(OR^9)_2$ 、 $-(PO)(OR^9)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$



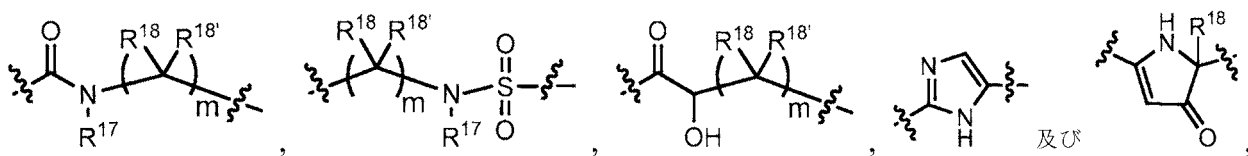
アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル（アリーール）、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル（シクロアルキル）、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル（複素環）、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル（ヘテロアリーール）、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル（アリーール）、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル（シクロアルキル）、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル（複素環）、 $C_2 \sim C_6$  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-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）、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル及び $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシから選ばれる。

## 【0051】

10

L は結合であるか、又は式：

## 【化6】



（式中、 $R^{17}$  は水素、 $C_1 \sim C_6$  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）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）から選ばれる。

20

## 【0052】

B は単環式若しくは二環式の炭素環、単環式若しくは二環式の炭素環式オキシ基、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、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$ （アリーール）、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$ （ヘテロアリーール）又は $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$ （ビフェニル）である。

## 【0053】

いずれの場合もBは非置換であるか、又は $R^{33}$  及び $R^{34}$  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 $R^{35}$  及び $R^{36}$  から選ばれる0若しくは1つの置換基で置換される。

30

## 【0054】

$R^{33}$  はハロゲン、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  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 $NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $C_1 \sim C_2$  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。

## 【0055】

$R^{34}$  はニトロ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  チオアルキル、 $-JC_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $-B(OH)_2$ 、 $-JC(O)NR^9R^{23}$ 、 $-JOSO_2OR^{21}$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1 \sim 4}S(O)R^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 4}S(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JOP(O)(OR^{21})R^{22}$ 、 $-JP(O)(OR^{21})R^{22}$ 、 $-JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JSP(O)(OR^{21})(R^{22})$ 、 $-JSP(O)(R^{21})(R^{22})$ 、 $-JNR^9P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$ 、 $-JNR^9P(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JC(S)R^{21}$ 、 $-JNR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-JNR^9S(O)NR^{10}R^{22}$ 、 $-JNR^9SO_2NR^{10}R^{22}$ 、 $-JSO_2NR^9COR^{22}$ 、 $-JSO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$ 、 $-JNR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-JC(O)NR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-JC(NH_2)NR^{22}$ 、 $-JC(NH_2)NR^9S(O)_2R^{22}$ 、 $-JOC(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-JNR^{21}C(O)OR^{22}$ 、 $-JNR^{21}OC(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)$

40

50



$R^{1 \sim 4} C(O)NR^{2 \ 1}R^{2 \ 2}$ 、 $-JC(O)R^{2 \ 4}R^{2 \ 5}$ 、 $-JNR^9C(O)R^{2 \ 1}$ 、 $-JC(O)R^{2 \ 1}$ 、 $-JNR^9C(O)NR^{1 \ 0}R^{2 \ 2}$ 、 $-CCR^{2 \ 1}$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 4}OC(O)R^{2 \ 1}$  及び  $-JC(O)OR^{2 \ 3}$  から独立して選ばれ、いずれの場合も  $R^{3 \ 4}$  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、 $-B(OH)_2$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  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)、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-C_0 \sim C_2$  アルキル (モノ - 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。

10

## 【0056】

$R^{3 \ 5}$  はナフチル、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から独立して選ばれ、いずれの場合も  $R^{3 \ 5}$  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 - 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。

20

## 【0057】

$R^{3 \ 6}$  はテトラゾリル、(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 員のヘテロアリアルから独立して選ばれ、いずれの場合も  $R^{3 \ 6}$  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 - 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。

30

## 【0058】

$R^{2 \ 1}$  及び  $R^{2 \ 2}$  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、 $R^{2 \ 1}$  及び  $R^{2 \ 2}$  は各々任意に置換されていてもよい。

40

## 【0059】

$R^{2 \ 3}$  はいずれの場合にも独立して  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、(アリアル)  $C_0 \sim C_4$  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、(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、 $R^{2 \ 3}$  は各々任意に置換されていてもよい。

50



## 【 0 0 6 0 】

$R^{2,4}$  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し、各々  $R^{2,4}$  及び  $R^{2,5}$  は、任意に置換されていてもよい。

## 【 0 0 6 1 】

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。

## 【 0 0 6 2 】

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。

## 【 0 0 6 3 】

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 D 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

## 【 0 0 6 4 】

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。

20

## 【 0 0 6 5 】

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)、

(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、

30

(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、

(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、

40

(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。

## 【発明を実施するための形態】

## 【 0 0 6 6 】

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、本明細書で使用する全

50



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。

【0067】

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 I A 及び式 I B 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 I C 及び I D 並びに式 I I ~ X X X 等の式 I の下位の基の全ても含み、式 I A ~ I D 及び式 I I ~ X X X 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。

10

【0068】

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。

20

【0069】

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。

【0070】

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  $^2\text{H}$ 、 $^3\text{H}$ 、 $^{11}\text{C}$ 、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{14}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{F}$ 、 $^{31}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{35}\text{S}$ 、 $^{36}\text{Cl}$ 、 $^{125}\text{I}$  のそれぞれが挙げられる。本発明は同位体修飾された式 I の化合物を含む。一実施形態では、同位体標識された化合物を代謝研究 ( $^{14}\text{C}$  を用いる)、反応動態研究 (例えば  $^2\text{H}$  又は  $^3\text{H}$  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、 $^{18}\text{F}$  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。

30

40

【0071】

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 ( $^2\text{H}$ ) 及び三重水素 ( $^3\text{H}$ ) を所望の結果が達成される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  $^{13}\text{C}$  及び  $^{14}\text{C}$  を使用することができる。一実施形態では、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 ( - 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 ( - 重水素動態同位体効果 ) 炭素に結合することができる。

50



## 【0072】

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。

## 【0073】

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 $R^{18}$ 、 $R^{18'}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{35}$ 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 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^{6'}$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^{8'}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{20a}$ 、 $R^{20b}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{31}$ 及び/又は $R^{32}$ 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、 $R'$ 、 $R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$ 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、 $CD_3$ 又は $OCD_3$ ）。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。

10

20

## 【0074】

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 $CD_3$ ）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 $CD_3$ 、 $CH_2CD_3$ 又は $CD_2CD_3$ ）。

## 【0075】

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。したがって、一実施形態では、本発明は溶媒和形態の活性化化合物を含む。「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。溶媒の例は水、エタノール、ジメチルスルホキシド、アセトン及び他の通常の有機溶媒である。「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 $D_2O$ 、 $d_6$ -アセトン、 $d_6$ -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。

30

## 【0076】

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、 $-(C=O)NH_2$ はケト（ $C=O$ ）基の炭素を介して付着する。

## 【0077】

「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。

40

## 【0078】

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

50



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。

【0079】

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（ $C_2 \sim C_6$  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つの単独の若しくは縮合した環を有するアリールアルコキシ（ベンジロキシが例示的なアリー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、ペペリジニル、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-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（ヘテロアリール）、 $-C_1 \sim C_6$  アルキル（ $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル）、 $O-C_1 \sim C_6$  アルキル（ $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル）、 $B(OH)_2$ 、ホスフェート、ホスホネート及び  $C_1 \sim C_2$  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。

【0080】

「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18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、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、



t e r t - 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。

#### 【0081】

「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。

10

#### 【0082】

「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。

20

#### 【0083】

「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。

#### 【0084】

「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。

#### 【0085】

「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。

30

#### 【0086】

「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。

40

#### 【0087】

「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。

#### 【0088】

「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。

50



## 【 0 0 8 9 】

「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。

## 【 0 0 9 0 】

「アミド」又は「カルボキサミド」は、 - C ( O ) N R <sup>a</sup> R <sup>b</sup> ( 式中、R <sup>a</sup> 及び R <sup>b</sup> は各々独立して水素、アルキル、例えば C <sub>1</sub> ~ C <sub>6</sub> アルキル、アルケニル、例えば C <sub>2</sub> ~ C <sub>6</sub> アルケニル、アルキニル、例えば C <sub>2</sub> ~ C <sub>6</sub> アルキニル、 - C <sub>0</sub> ~ C <sub>4</sub> アルキル ( C <sub>3</sub> ~ C <sub>7</sub> シクロアルキル )、 - C <sub>0</sub> ~ C <sub>4</sub> アルキル ( C <sub>3</sub> ~ C <sub>7</sub> ヘテロシクロアルキル )、 - C <sub>0</sub> ~ C <sub>4</sub> アルキル ( アリール ) 及び - C <sub>0</sub> ~ C <sub>4</sub> アルキル ( ヘテロアリール ) から選  
10  
択されるか、又は R <sup>a</sup> 及び R <sup>b</sup> は結合する窒素とともに C <sub>3</sub> ~ C <sub>7</sub> 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 <sup>a</sup> 及び R <sup>b</sup> 基は各々独立して上記のように任意に置換される。

## 【 0 0 9 1 】

「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。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  
20  
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。

## 【 0 0 9 2 】

「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。

## 【 0 0 9 3 】

「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  
30  
- フルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【 0 0 9 4 】

「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。

## 【 0 0 9 5 】

「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。

## 【 0 0 9 6 】

「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。

## 【 0 0 9 7 】

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

## 【 0 0 9 8 】

「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、  
50



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。

#### 【0099】

「複素環 ("heterocycle," or "heterocyclic ring") 」という用語は本明細書で 사용되는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 ~ 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、ペペリジノ、ペペリドニル、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 - ジオキソラニル、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。

#### 【0100】

「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。

#### 【0101】

「ヘテロアリール」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安定した単環式芳香族環を示す。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、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、テトラヒドロフラニル及びフロピリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリ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。

10

20

#### 【0102】

「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。

#### 【0103】

「モノ-及び/又はジ-アルキルアミノ」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-及びジ-ア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。

30

#### 【0104】

「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、スフェア、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。

#### 【0105】

「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。

40

#### 【0106】

「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、

50



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。

【0107】

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。

10

20

【0108】

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。

【0109】

「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。

【0110】

「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。

30

【0111】

「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まれると考えられる。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。

40

【0112】

「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

50



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。

#### 【0113】

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る。

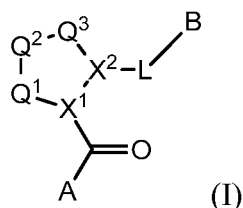
10

#### 【0114】

#### II. 活性化合物の詳細な説明

本発明によると、式 I :

#### 【化 7】



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。A 基上の R<sup>1 2</sup> 又は R<sup>1 3</sup> がホスホネートである式 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。

30

#### 【0115】

可変部分、例えば A、B、R<sup>1</sup> ~ R<sup>3</sup> 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。

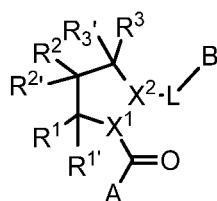
#### 【0116】

式 II ~ XXX

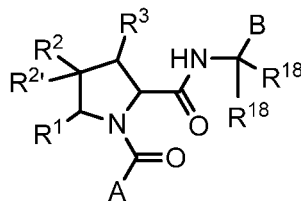
一態様では、本開示は、式 I の範囲内である式 II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI、XXII、XXIII、XXIV、XXV、XXVI、XXVII、XXVIII、XXIX、XXX 及び XXX の化合物及び塩を含む。式 II ~ XXX に示される可変部分は、式 I について発明の概要の欄に記載の定義又は本開示に記載の定義のいずれかを有する。

40

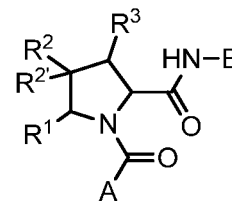
#### 【化 8】



式 II



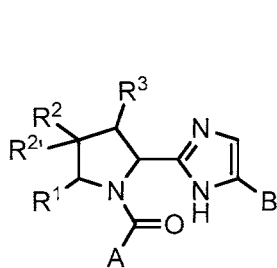
式 III



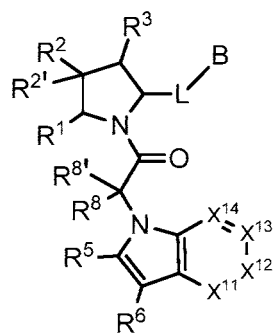
式 IV

50

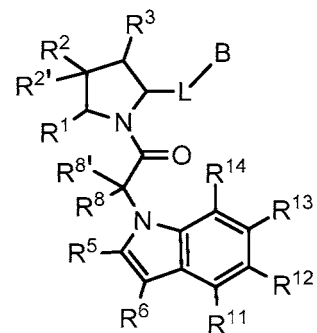




式 V

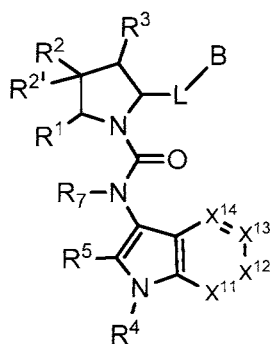


式 VI

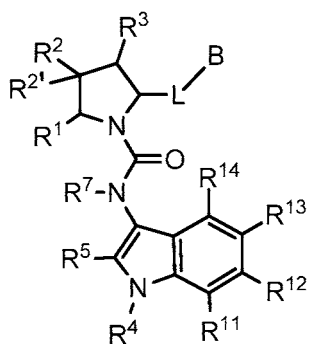


式 VII

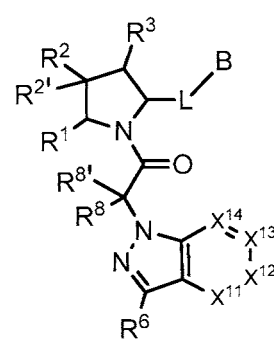
10



式 VIII

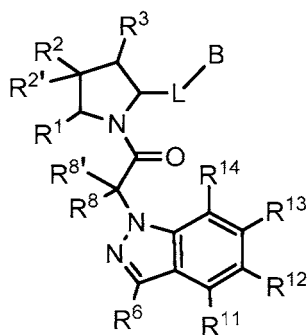


式 IX

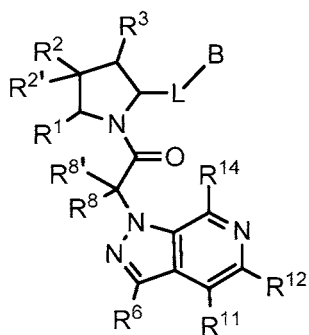


式 X

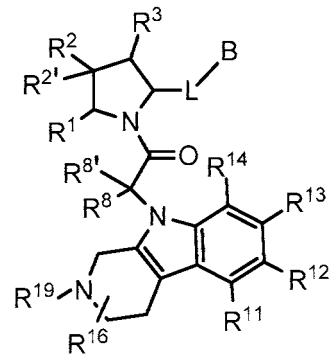
20



式 XI



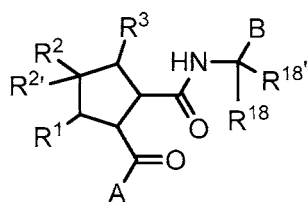
式 XII



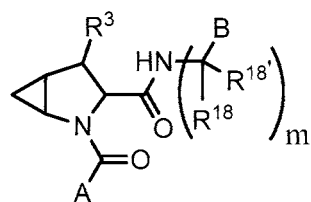
式 XIII

30



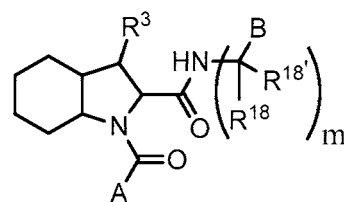


式 XIV



mは0又は1である。

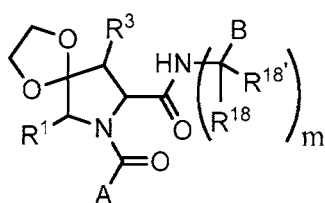
式 XV



mは0又は1である。

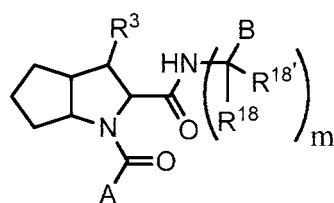
式 XVI

10



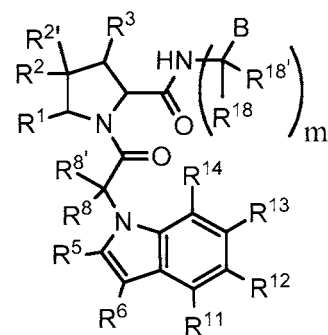
mは0又は1である。

式 XVII



mは0又は1である。

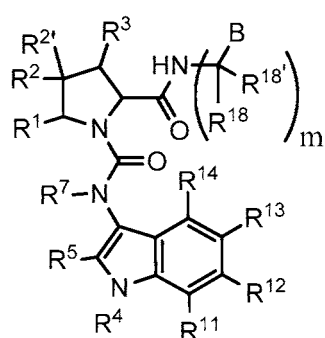
式 XVIII



mは0又は1である。

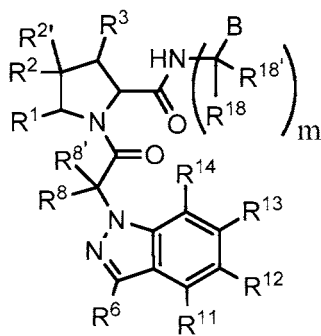
式 XIX

20



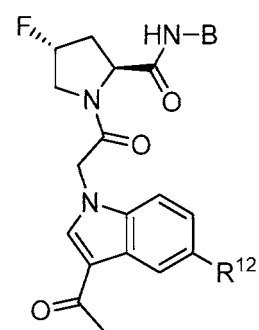
mは0又は1である。

式 XX



mは0又は1である。

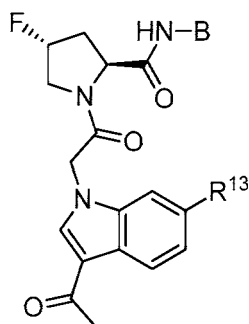
式 XXI



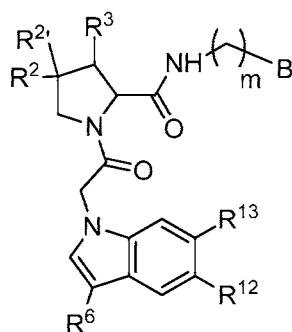
式 XXII

30

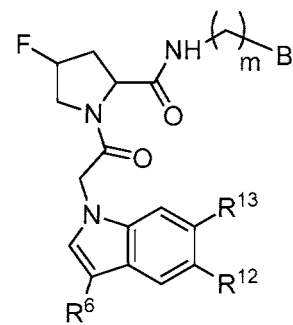




式 XXIII



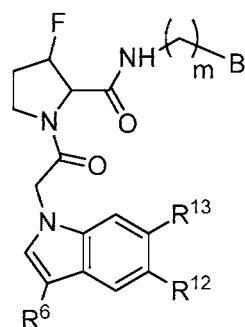
式 XXIV



mは0又は1である。

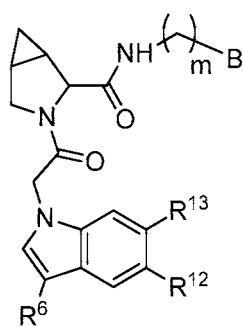
式 XXV

10



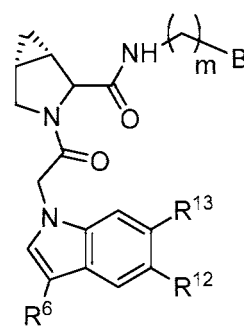
mは0又は1である。

式 XXVI



mは0又は1である。

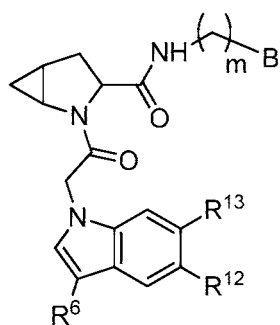
式 XXVII



mは0又は1である。

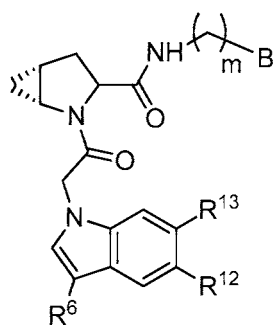
式 XXVIII

20



mは0又は1である。

式 XXIX



mは0又は1である。

式 XXX

30

## 【0117】

これらの実施形態において、 $R^1$ 又は $R^3$ が炭素に付着する場合、 $R^2/R^{2'}$ のように2つの独立した付着が存在する可能性があり、これらの式は全てのかかる変化を含むとみなされることを理解されたい。

40

## 【0118】

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(I I ~ X X X)のいずれかを含む。

## 【0119】

$R^{12}$ 及び $R^{13}$ のホスホン酸置換基

A基上の $R^{12}$ 又は $R^{13}$ がホスホネートである式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。

## 【0120】

50



$R^{12}$  及び  $R^{13}$  の一方が  $R^{31}$  から選ばれ、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  の他方が  $R^{32}$  から選ばれる。別の実施形態では、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  が各々独立して  $R^{32}$  から選択され得る。

【0121】

$R^{31}$  は水素、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、 $C_1 \sim C_6$  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  $-C(NR^9)NR^9R^{10}$  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、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル及び  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ以外の  $R^{31}$  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  $R^{31}$  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-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。

10

20

【0122】

$R^{32}$  は  $-P(O)R^{20}R^{20}$  である。

【0123】

$R^{20}$  はいずれの場合にも独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  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-、 $-O-C_0 \sim C_4$  アルキル(アリール)、 $-O-C_0 \sim C_4$  アルキル( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル)、N、O 及び S から独立して選ばれる1個、2個若しくは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-O-; N、O 及び S から独立して選ばれる1個、2個若しくは3個のヘテロ原子を有する(5員若しくは6員の不飽和若しくは芳香族複素環) $C_0 \sim C_4$  アルキル-O-;  $-O(CH_2)_2 \sim 4O(CH_2)_8 \sim 18$ 、 $-OC(R^{20a})_2OC(O)OR^{20b}$ 、 $-OC(R^{20a})_2OC(O)R^{20b}$ 、N結合型アミノ酸又はN結合型アミノ酸エステルから選ばれ、各  $R^{20}$  は任意に置換されていてもよく、

30

$R^{20a}$  はいずれの場合にも独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$  アルケニル、 $C_2 \sim C_8$  アルキニル、(アリール) $C_0 \sim C_4$  アルキル-、(アリール) $C_2 \sim C_8$  アルケニル-若しくは(アリール) $C_2 \sim C_8$  アルキニル-から選ばれるか、又は、2つの  $R^{20a}$  基は、結合する炭素とともに、N、O 及び S から独立して選ばれる1個、2個若しくは3個のヘテロ原子を有する3員～6員のヘテロシクロアルキル、若しくは3員～6員の炭素環を形成するものであってもよい。

40

【0124】

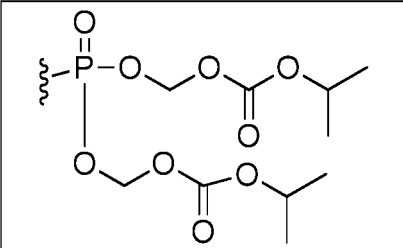
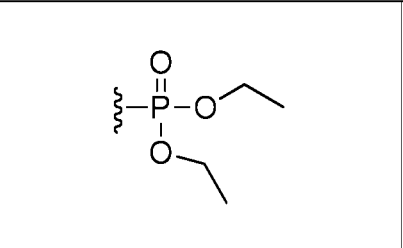
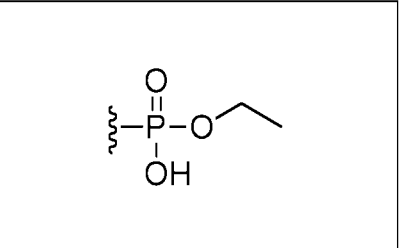
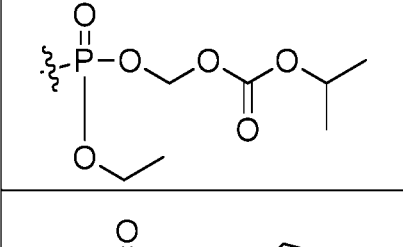
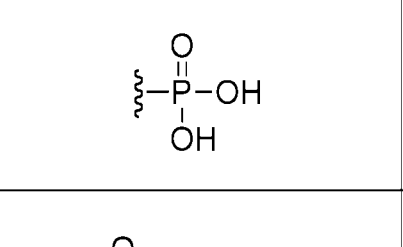
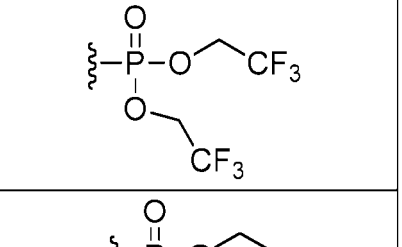
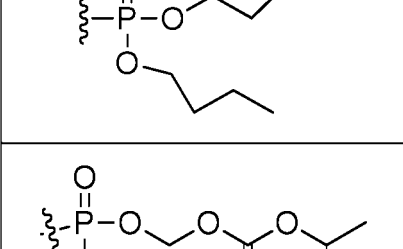
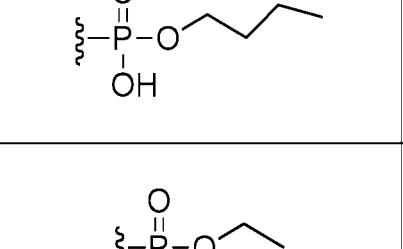
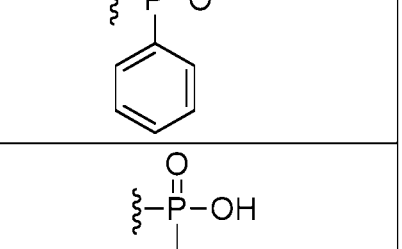
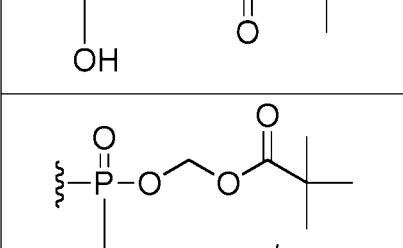
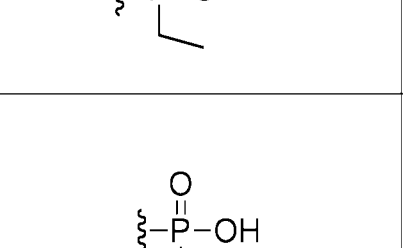
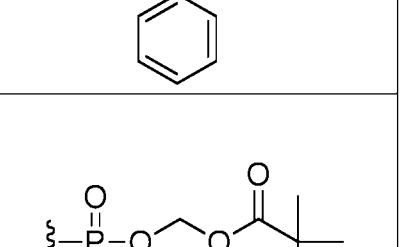
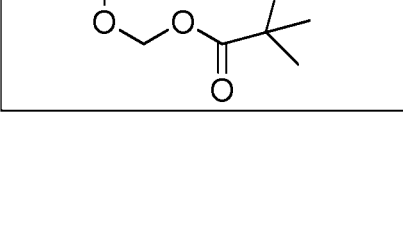
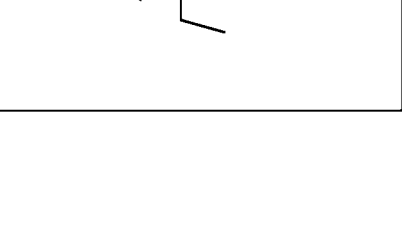
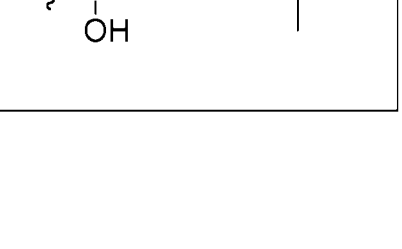
$R^{20b}$  はいずれの場合にも独立して、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$  アルケニル、 $C_2 \sim C_8$  アルキニル、(アリール) $C_0 \sim C_4$  アルキル、(アリール) $C_2 \sim C_8$  アルケニル又は(アリール) $C_2 \sim C_8$  アルキニルから選ばれる。

【0125】

幾つかの実施形態では、 $R^{32}$  は、



## 【化 9】

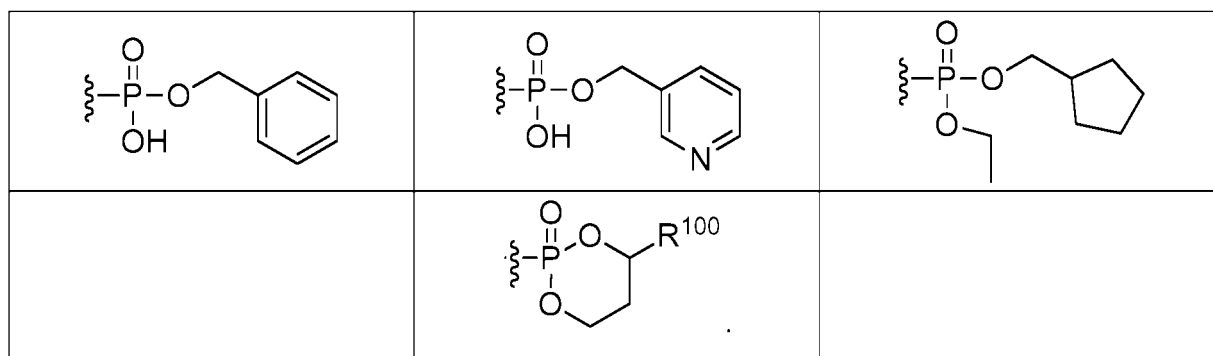
10

20

30





10

から選択される。

【0126】

一実施形態では、 $P(O)R^{20}R^{20}$  ホスホネート中の2つの  $R^{20}$  基は一体となつて、 $R^{100}$  基で任意に置換されていてもよい複素環を形成するものであつてもよく、ここで、 $R^{100}$  は、アリール、ヘテロアリール、複素環、アルキル、アルケニル、アルキニル及びシクロアルキルである。例えば、HepDirect (Cyclic 1-aryl-1,3-propanyl esters) Prodrugs: Activation via CYP-mediated oxidation of the benzylic carbonを参照されたい。Hecker, S. J. et al. J. Med. Chem. 2007, 50, 3891-3896を参照されたい。

20

【0127】

非限定的な  $R^{12}/R^{13}$  実施形態

一実施形態では、 $R^{12}$  は  $-P(O)R^{20}R^{20}$  である。

【0128】

一実施形態では、 $R^{13}$  は  $-P(O)R^{20}R^{20}$  である。

【0129】

一実施形態では、本開示は、

$R^{12}$  及び  $R^{13}$  の一方がHであり、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  の他方が  $R^{32}$  であり、

ここで、 $R^{32}$  は  $-P(O)R^{20}R^{20}$  であり、

ここで、 $R^{20}$  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。

30

【0130】

別の実施形態では、本開示は、

$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$  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、 $-C_0 \sim C_4$  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) であり、

$R^5$  は、水素、ハロゲン又は  $C_1 \sim C_2$  アルキルであり、

$R^{11}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  及び  $R^{15}$  は、存在する場合、いずれの場合にも独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $-C_0 \sim C_2$  アルキル (モノ-及びジ-  $C_1 \sim C_2$  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、

40

$X^{12}$  は  $CR^{12}$  であり、かつ、

$R^{12}$  は  $-P(O)R^{20}R^{20}$  であり、

ここで、 $R^{20}$  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。

【0131】

一実施形態では、本開示は、

mは0又は1であり、

$R^2$  はハロゲンであり、 $R^{2'}$  は水素又はハロゲンであり、 $R^3$  は、水素、ハロゲン、 $-C_0 \sim C_4$  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) であり、

50



$R^6$  は、 $-C(O)C_1 \sim C_4$  アルキル、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)(C_3 \sim C_7$  シクロアルキル) 又は  $-エチル(シアノイミノ)$  であり、

$R^{12}$  及び  $R^{13}$  の一方は、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、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  の他方は  $R^{32}$  であり、

ここで、 $R^{32}$  は  $-P(O)R^{20}R^{20}$  であり、

ここで、 $R^{20}$  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。

#### 【0132】

一実施形態では、本開示は、

$R^{12}$  及び  $R^{13}$  の一方は、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル又はメトキシであり、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  の他方は  $R^{32}$  であり、

ここで、 $R^{32}$  は  $-P(O)R^{20}R^{20}$  であり、

ここで、 $R^{20}$  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。

#### 【0133】

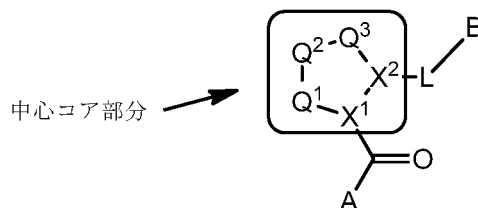
一実施形態では、 $R^{32}$  は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、 $-B(OH)_2$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-C_0 \sim C_2$  アルキル(モノ-及びジ- $C_1 \sim C_4$  アルキルアミノ)、 $C_1 \sim C_6$  アルキルエステル、 $C_1 \sim C_4$  アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$  ヒドロキシルアルキル、 $C_1 \sim C_2$  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。

#### 【0134】

中心コア部分

式 I 中の中心コア部分を下記に例示する：

#### 【化 10】



(式中、 $Q^1$  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、

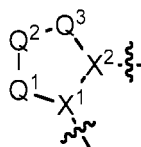
$X^1$  及び  $X^2$  は独立して  $N$ 、 $CH$  若しくは  $CZ$  であるか、又は  $X^1$  及び  $X^2$  はともに  $C=C$  であり、

ここで  $Q^1$ 、 $Q^2$ 、 $Q^3$ 、 $X^1$  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)。

#### 【0135】

環

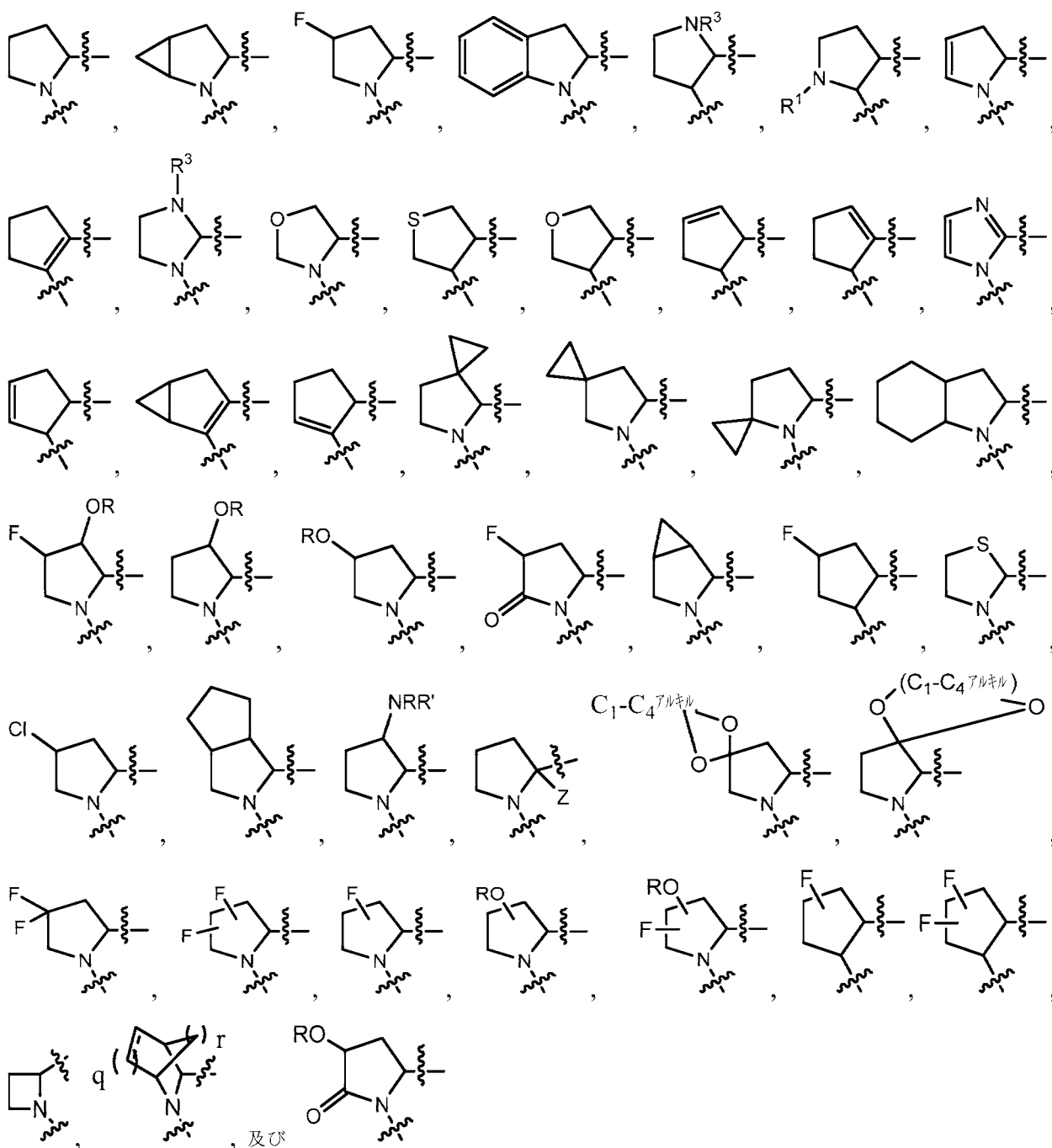
#### 【化 11】





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）。

【化 1 2】



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

【0 1 3 6】

$R$  及び  $R'$  は独立して H、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。

【0 1 3 7】

10

20

30

40

50



ZはF、Cl、NH<sub>2</sub>、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>D、CHD<sub>2</sub>又はCD<sub>3</sub>である。

#### 【0138】

R<sup>1</sup>、R<sup>1'</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>3'</sup>はいずれの場合にも適宜、また安定した化合物が得られる場合にのみ、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<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>チオアルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、アミノC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキルNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、-OC(O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>10</sup>、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>ハロアルキル及びC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>ハロアルコキシから選ばれ、ここでR<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>はいずれの場合にも独立して水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル)C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル)及び-O-C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル)から選ばれる。

10

#### 【0139】

非限定的な中心コアの実施形態

代替的な実施形態では、R<sup>1</sup>及びR<sup>1'</sup>又はR<sup>3</sup>及びR<sup>3'</sup>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、R<sup>2</sup>及びR<sup>2'</sup>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、又はR<sup>2</sup>及びR<sup>2'</sup>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い。

20

#### 【0140】

いずれの場合も環は非置換であるか、又はハロゲン(特にF)、ヒドロキシル、シアノ、-COOH、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(特にメチルを含む)、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルカノイル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、(モノ-及びジ-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルアミノ)C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル)、-O-C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル)、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>ハロアルキル及びC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>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。

#### 【0141】

代替的な実施形態では、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はともに3員の炭素環を形成していてもよく、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はともに4員～6員の炭素環若しくはアリール環、若しくは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員の複素環若しくはヘテロアリール環を形成していてもよく、又はR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は隣接炭素原子に結合する場合に、ともに3員～6員の炭素環若しくはアリール環、又は3員～6員の複素環若しくはヘテロアリール環を形成していてもよい。

30

#### 【0142】

いずれの場合も環は非置換であるか、又はハロゲン(特にF)、ヒドロキシル、シアノ、-COOH、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(特にメチルを含む)、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>～C<sub>4</sub>アルカノイル、ヒドロキシC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、(モノ-及びジ-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルアミノ)C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル)、-O-C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル)、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>ハロアルキル及びC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>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。

40

#### 【0143】

一実施形態では、中心コア部分はプロリンである。

#### 【0144】

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。

#### 【0145】

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

50



## 【 0 1 4 6 】

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。

## 【 0 1 4 7 】

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。

## 【 0 1 4 8 】

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。 10

## 【 0 1 4 9 】

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。

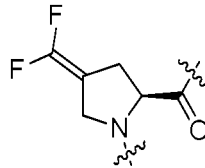
## 【 0 1 5 0 】

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。

## 【 0 1 5 1 】

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 1 3 】



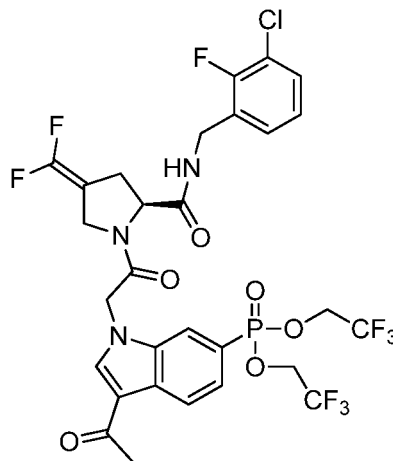
20

を含む。

## 【 0 1 5 2 】

一実施形態では、式 I の化合物は構造：

## 【 化 1 4 】



30

を有する。

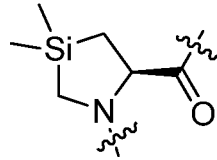
## 【 0 1 5 3 】

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、

40



## 【化 1 5】

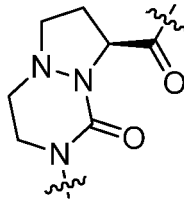


により修飾される。

## 【0 1 5 4】

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 1 6】

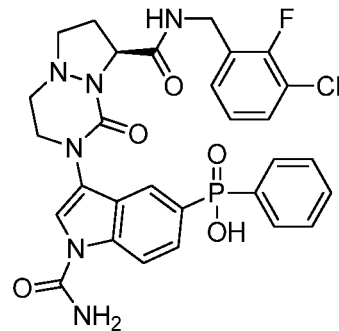
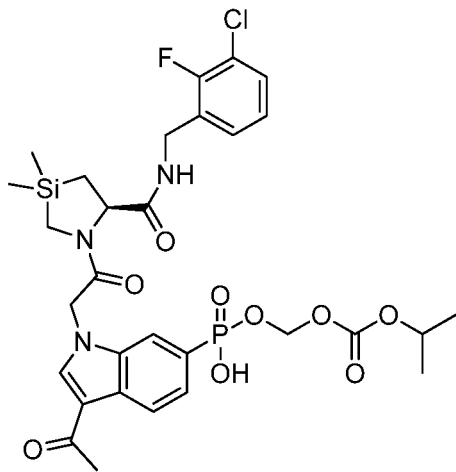


である。

## 【0 1 5 5】

上記に開示される修飾を有する化合物の例としては、

## 【化 1 7】



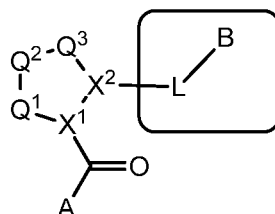
が挙げられる。

## 【0 1 5 6】

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 1 8】



## 【0 1 5 7】

10

20

30

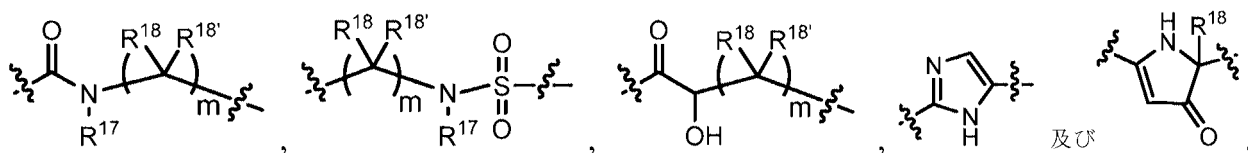
40

50



L は結合であるか、又は式：

【化 19】



(式中、 $R^{17}$  は水素、 $C_1 \sim C_6$  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) 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) から選ばれる。

10

【0158】

B は単環式若しくは二環式の炭素環、単環式若しくは二環式の炭素環式オキシ基、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、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$  (アリール)、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$  (ヘテロアリール) 又は  $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$  (ビフェニル) である。

【0159】

いずれの場合も B は非置換であるか、又は  $R^{33}$  及び  $R^{34}$  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  $R^{35}$  及び  $R^{36}$  から選ばれる 0 若しくは 1 つの置換基で置換される。

20

【0160】

$R^{33}$  はハロゲン、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  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  $NR^9 R^{10}$ 、 $-SO_2 R^9$ 、 $C_1 \sim C_2$  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。

【0161】

$R^{34}$  はニトロ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  チオアルキル、 $-JC_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $-B(OH)_2$ 、 $-JC(O)NR^9 R^{23}$ 、 $-JOSO_2 OR^{21}$ 、 $-C(O)(CH_2)_1 \sim 4 S(O)R^{21}$ 、 $-O(CH_2)_1 \sim 4 S(O)NR^{21} R^{22}$ 、 $-JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JOP(O)(OR^{21})R^{22}$ 、 $-JP(O)(OR^{21})R^{22}$ 、 $-JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JSP(O)(OR^{21})(R^{22})$ 、 $-JSP(O)(R^{21})(R^{22})$ 、 $-JNR^9 P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$ 、 $-JNR^9 P(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JC(S)R^{21}$ 、 $-JNR^{21} SO_2 R^{22}$ 、 $-JNR^9 S(O)NR^{10} R^{22}$ 、 $-JNR^9 SO_2 NR^{10} R^{22}$ 、 $-JSO_2 NR^9 COR^{22}$ 、 $-JSO_2 NR^9 CONR^{21} R^{22}$ 、 $-JNR^{21} SO_2 R^{22}$ 、 $-JC(O)NR^{21} SO_2 R^{22}$ 、 $-JC(NH_2)NR^{22}$ 、 $-JC(NH_2)NR^9 S(O)_2 R^{22}$ 、 $-JOC(O)NR^{21} R^{22}$ 、 $-JNR^{21} C(O)OR^{22}$ 、 $-JNR^{21} OC(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_1 \sim 4 C(O)NR^{21} R^{22}$ 、 $-JC(O)R^{24} R^{25}$ 、 $-JNR^9 C(O)R^{21}$ 、 $-JC(O)R^{21}$ 、 $-JNR^9 C(O)NR^{10} R^{22}$ 、 $-CCR^{21}$ 、 $-(CH_2)_1 \sim 4 OC(O)R^{21}$  及び  $-JC(O)OR^{23}$  から独立して選ばれ、いずれの場合も  $R^{34}$  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、 $-B(OH)_2$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  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)、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-C_0 \sim C_2$  アルキル (モノ-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。

30

40

50



## 【0162】

R<sup>35</sup> はナフチル、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<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> 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から独立して選ばれ、いずれの場合も R<sup>35</sup> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルカノイル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、(モノ - 及びジ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアミノ) C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルエステル、- C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル (C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル)、- SO<sub>2</sub> R<sup>9</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル及び C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> 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。

10

## 【0163】

R<sup>36</sup> はテトラゾリル、(フェニル) C<sub>0</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル、(フェニル) C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> 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から独立して選ばれ、いずれの場合も R<sup>36</sup> 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<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルカノイル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、(モノ - 及びジ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアミノ) C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルエステル、- C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル (C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル)、- SO<sub>2</sub> R<sup>9</sup>、- O Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、- Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル及び C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> 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

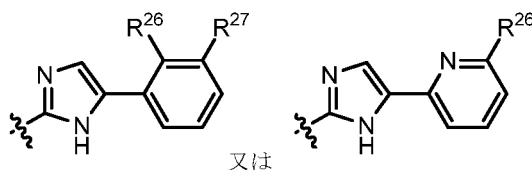
## 【0164】

J はいずれの場合にも独立して共有結合、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレン、- OC<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキレン、C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルケニレン及び C<sub>2</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキニレンから選ばれる。

## 【0165】

一実施形態では、- L - B - は、

## 【化20】



30

(式中、R<sup>26</sup> 及び R<sup>27</sup> は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルカノイル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> チオアルキル、- C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル (モノ - 及びジ - C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルアミノ)、- C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル (C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル)、- C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシ (C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル)、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルコキシ及び C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキルチオから選ばれる) である。

40

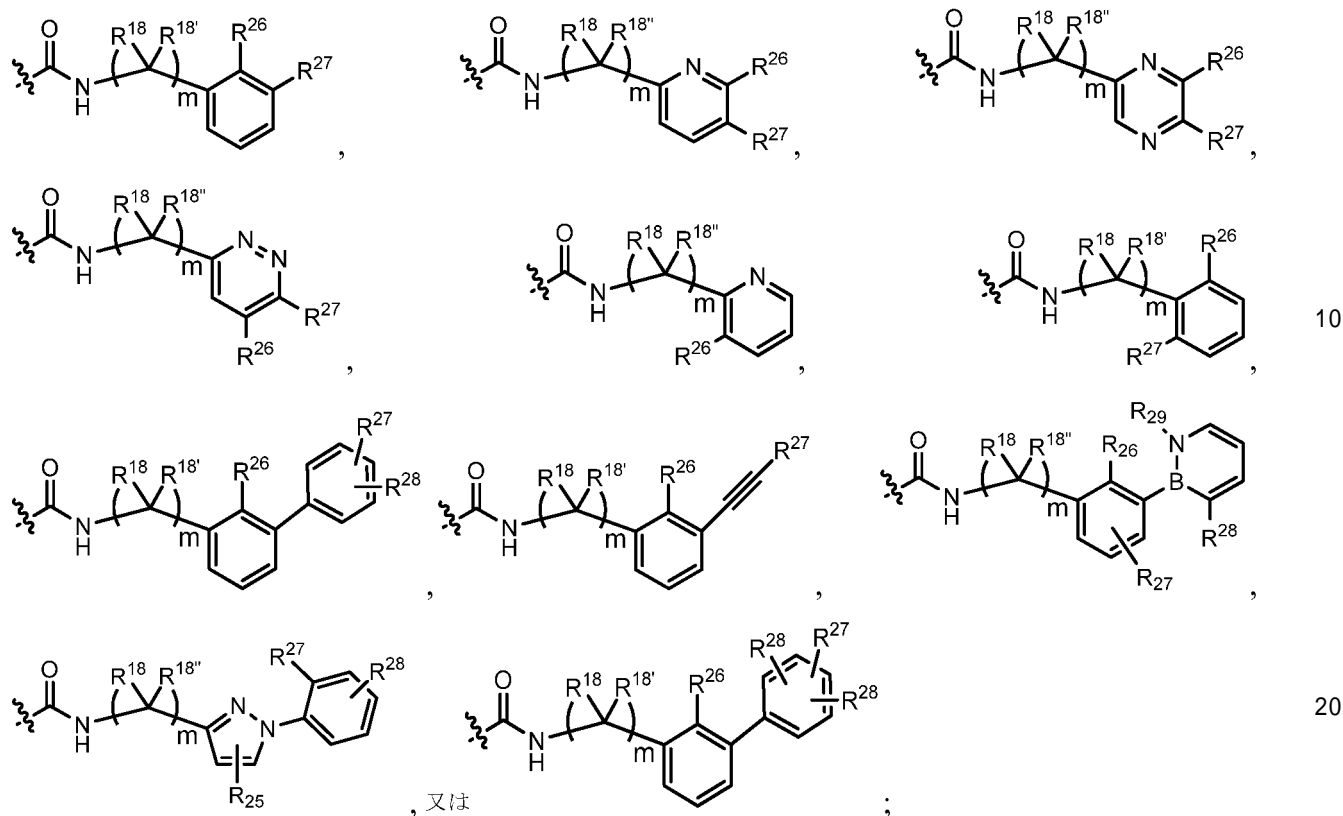
## 【0166】

非限定的な L - B の実施形態

別の実施形態では、- L - B - は、



## 【化 2 1】



20

30

40

50

(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-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  $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$  である) である。

## 【0167】

一実施形態では、 $m$  は 0 である。

## 【0168】

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 - プロモ - ピリジン - 6 - イル、1 - (2, 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。

## 【0169】

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-及びジ- $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、( $C_3$



～ $C_7$ 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、 $-OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $C_1 \sim C_2$ 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。

【0170】

別の実施形態では、Bはクロロ、ブromo、ヒドロキシル、 $-SCF_3$ 、 $C_1 \sim C_2$ 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、いずれの場合もクロロ、ブromo、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。

10

【0171】

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。

【0172】

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。

20

【0173】

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。

【0174】

一実施形態では、 $R^{2,3}$ 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。

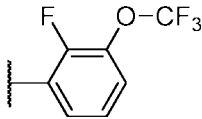
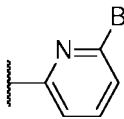
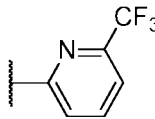
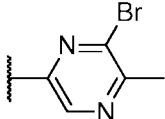
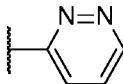
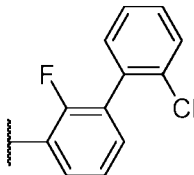
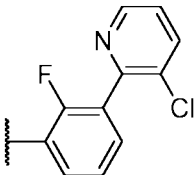
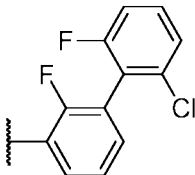
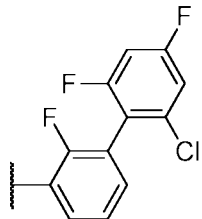
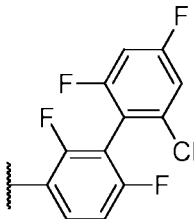
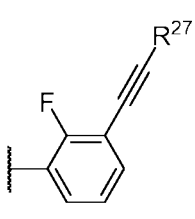
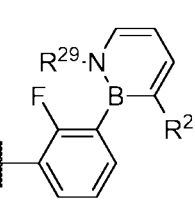
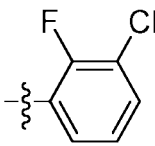
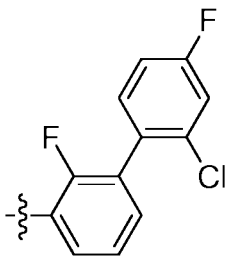
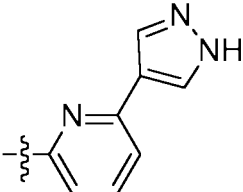
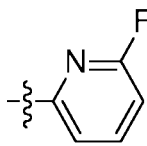
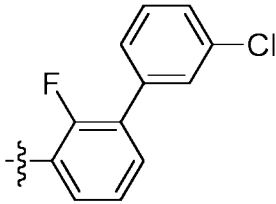
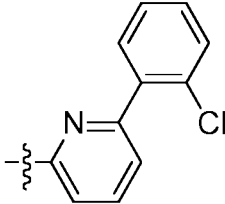
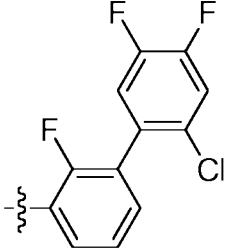
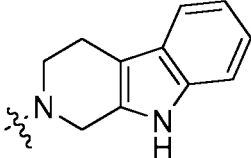
30

【0175】

一実施形態では、Bは、



## 【化 2 2】

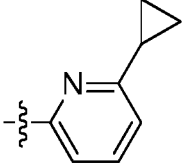
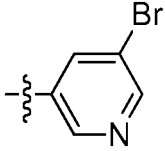
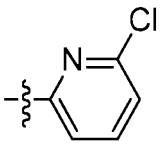
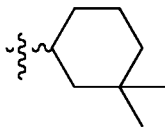
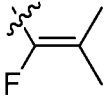
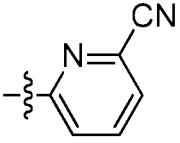
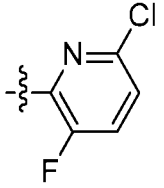
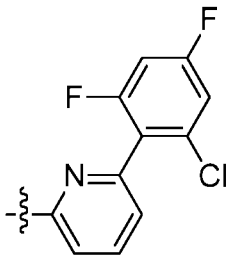
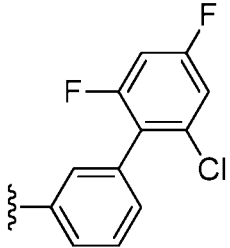
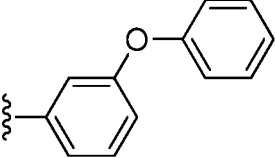
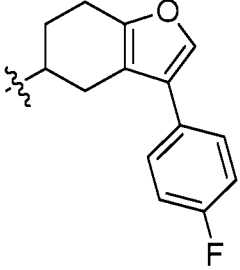
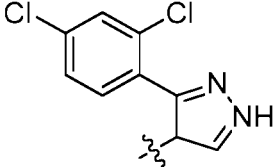
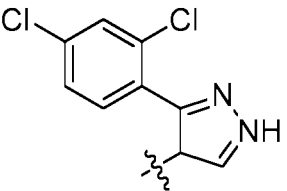
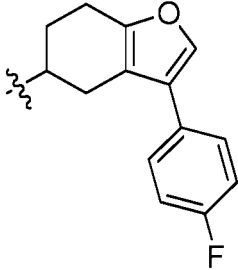
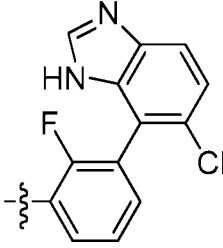
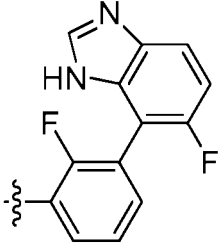
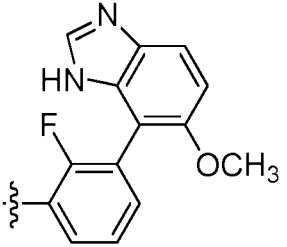
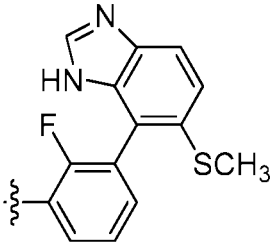
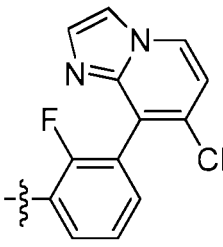
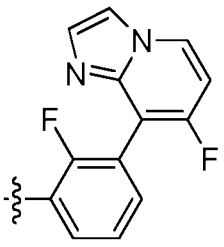
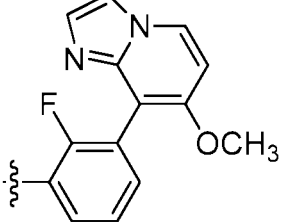
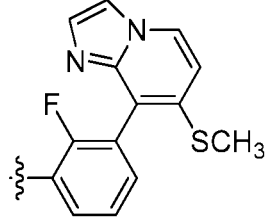
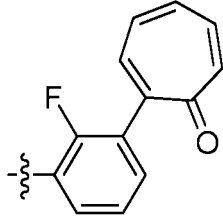
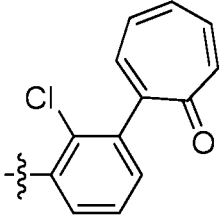
			
			
			
			
			

10

20

30



				10
				
				20
				30
				
				40



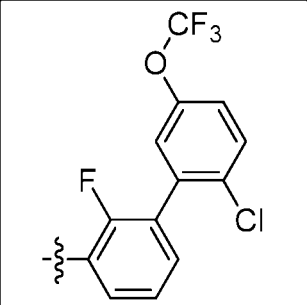
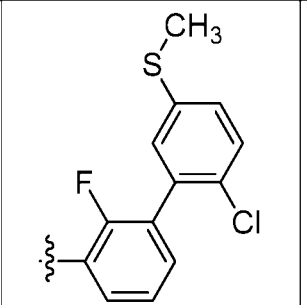
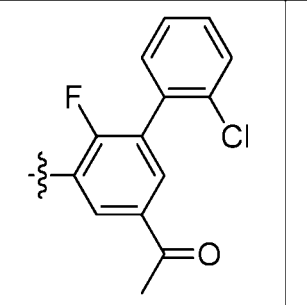
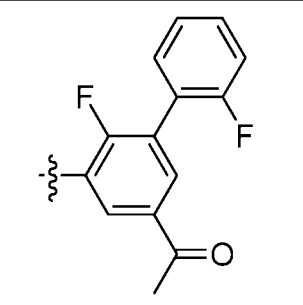
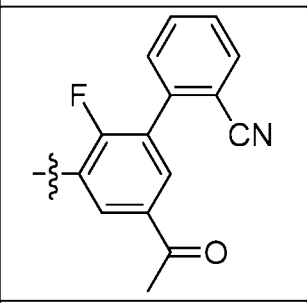
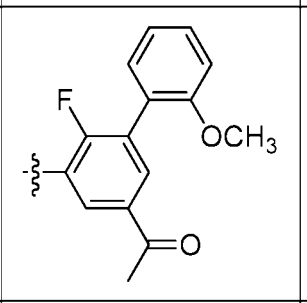
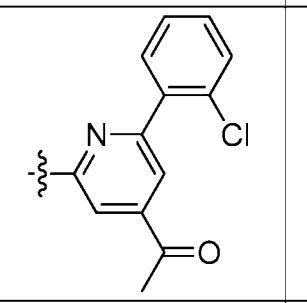
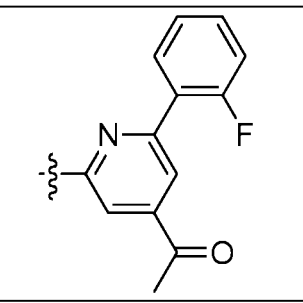
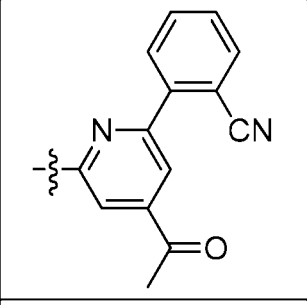
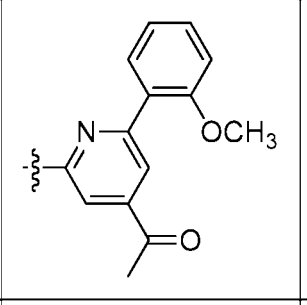
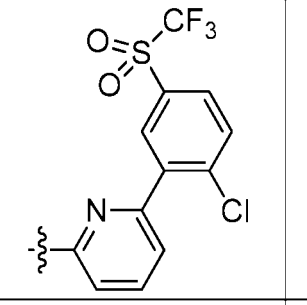
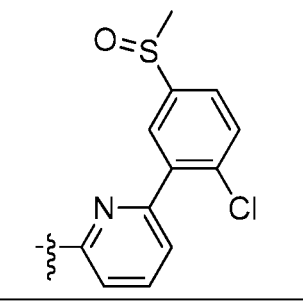
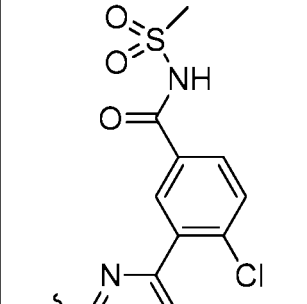
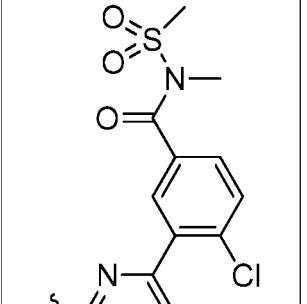
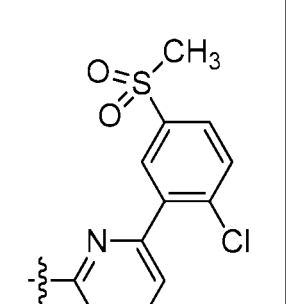
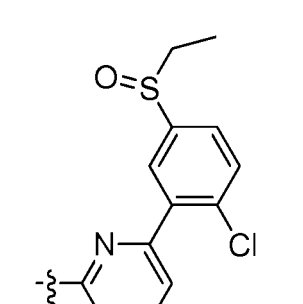
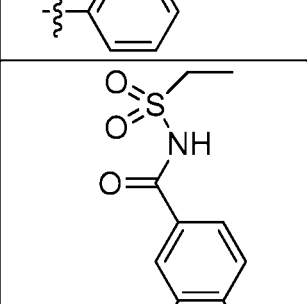
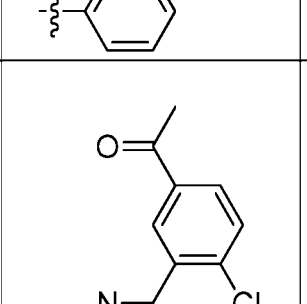
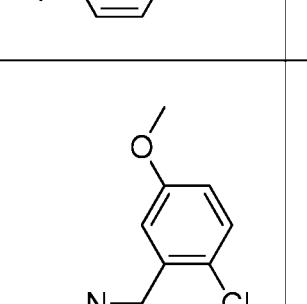
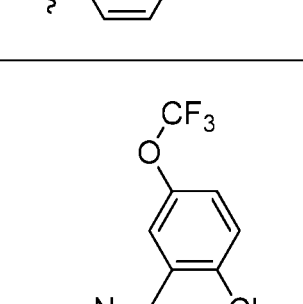
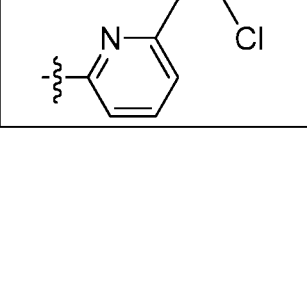
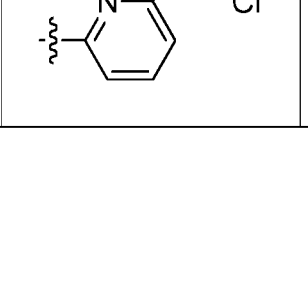
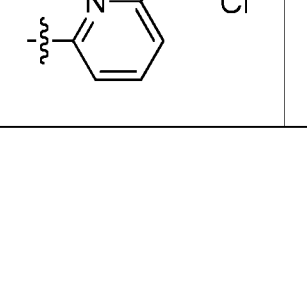
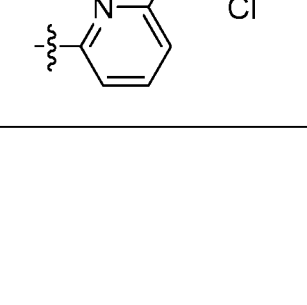

10

20

30

40



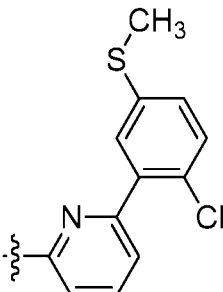
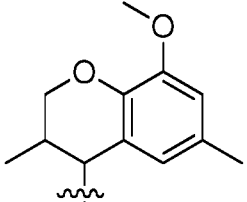
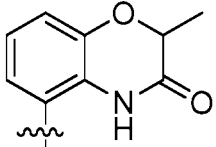
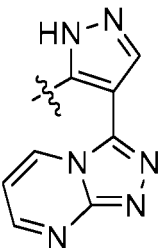
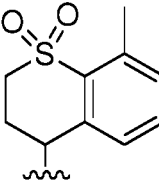
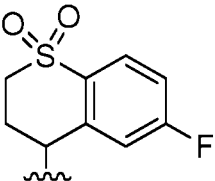
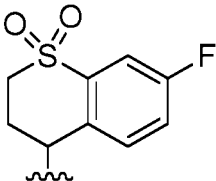
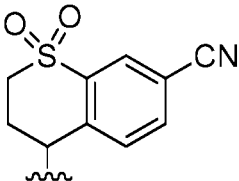
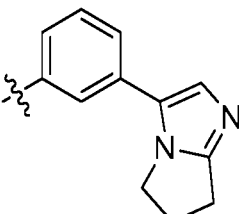
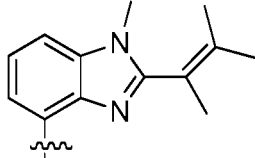
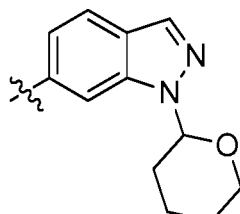
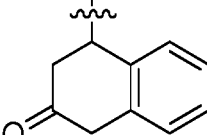
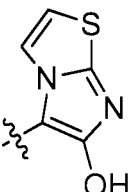
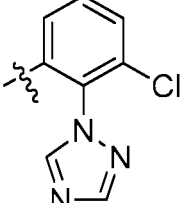
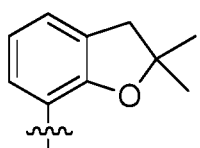
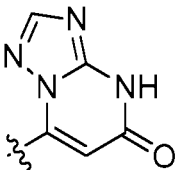
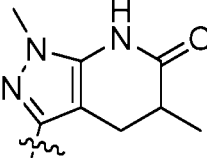
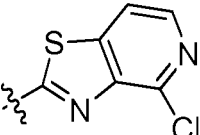
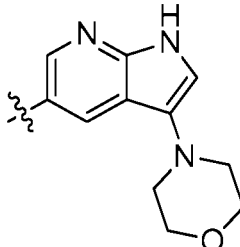
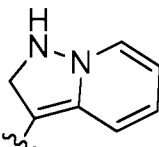
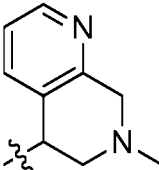
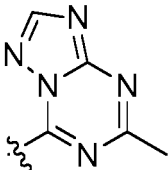
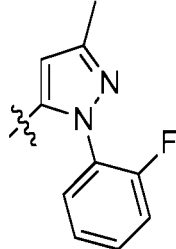
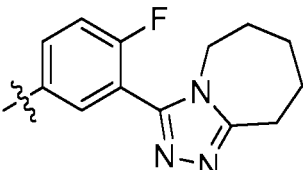
10

20

30

40



10

20

30

40




10

20

30

40

(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。

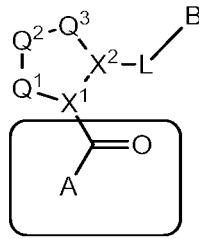
【0176】

中心コアの(C=O)A置換基

50



式 I 中の中心コアの ( C = O ) A 置換基を下記に例示する：  
【化 2 3】

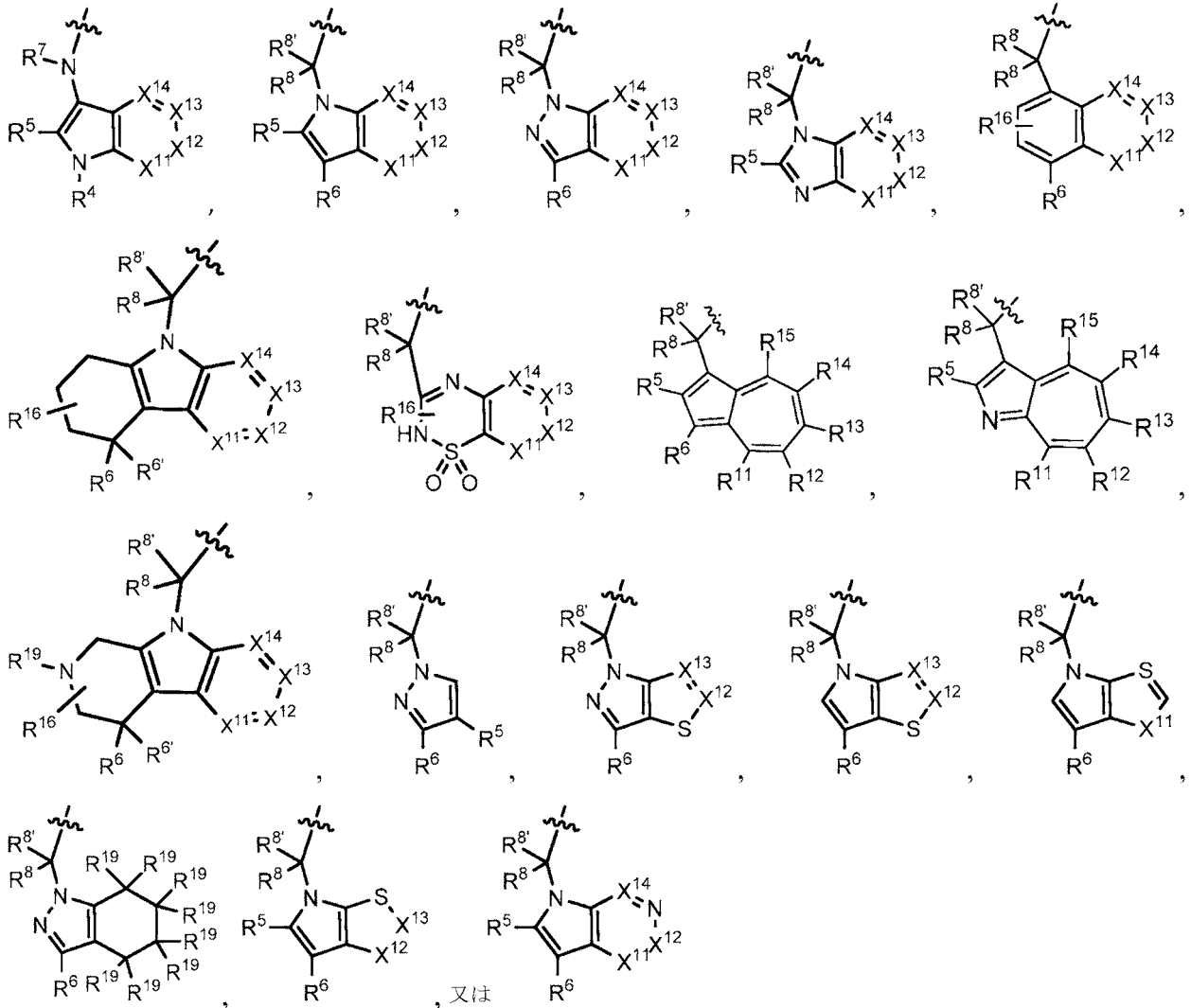


10

【 0 1 7 7 】

A は、

【化 2 4】



20

30

40

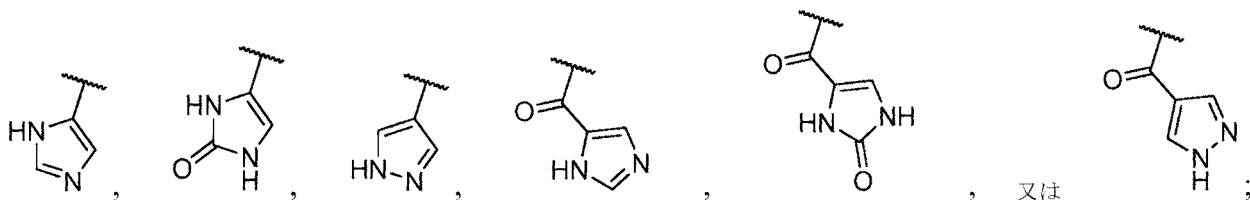
から選ばれる基である。

【 0 1 7 8 】

R<sup>4</sup> は - CHO、- CONH<sub>2</sub>、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルカノイル、水素、- SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、- C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>F、- CH(CF<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、- C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル (C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル)、- C(O)C<sub>0</sub> ~ C<sub>2</sub> アルキル (C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキル)、



## 【化 2 5】



から選ばれ、いずれの場合も水素、 $-CHO$  及び  $-CONH_2$  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、 $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_1 \sim C_2$  アルコキシ、 $-C_0 \sim C_2$  アルキル (モノ - 及びジ -  $C_1 \sim C_4$  アルキルアミノ)、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル及び  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシの 1 つ若しくは複数で置換される。

10

## 【0179】

$R^5$  及び  $R^6$  は独立して  $-CHO$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、 $-COOH$ 、 $-SO_2NH_2$ 、ビニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル (メチルを含む)、 $C_2 \sim C_6$  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から選ばれる。

20

## 【0180】

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、又は任意に置換される。例えば、水素、ヒドロキシル、シアノ及び  $-COOH$  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、 $C_1 \sim C_2$  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 - 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で置換されていてもよい。

## 【0181】

$R^{6'}$  は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$  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) 若しくは  $C_1 \sim C_4$  アルコキシであるか、又は  $R^6$  及び  $R^{6'}$  はともにオキソ、ビニル若しくはイミノ基を形成していてもよい。

30

## 【0182】

$R^7$  は水素、 $C_1 \sim C_6$  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) である。

## 【0183】

$R^8$  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、 $-C_0 \sim C_4$  アルキル ( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル)、 $C_1 \sim C_6$  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  $R^{8'}$  はともにオキソ基を形成するか、又は  $R^8$  及び  $R^{8'}$  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

## 【0184】

$R^{16}$  は存在しないか、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、 $-C_0 \sim C_4$  アルキル (モノ - 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 1 つ若しくは複数の置換基を含んでいてもよい。

## 【0185】

$R^{19}$  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、 $-SO_2C_1 \sim C_6$  アルキル、(モノ - 及びジ -  $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ)  $C_1 \sim C$

50



$C_4$  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) であり、ここで水素以外の  $R^{1-9}$  は非置換であるか、又はハロゲン、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 1 つ若しくは複数の置換基で置換される。

【0186】

$X^{1-1}$  は N 又は  $CR^{1-1}$  である。

【0187】

$X^{1-2}$  は N 又は  $CR^{1-2}$  である。

【0188】

$X^{1-3}$  は N 又は  $CR^{1-3}$  である。

【0189】

$X^{1-4}$  は N 又は  $CR^{1-4}$  である。

【0190】

$X^{1-1}$ 、 $X^{1-2}$ 、 $X^{1-3}$  及び  $X^{1-4}$  のうち 2 つ以下が N である。

【0191】

$R^{1-1}$ 、 $R^{1-4}$  及び  $R^{1-5}$  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、 $-O(PO)(OR^9)_2$ 、 $-(PO)(OR^9)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_2 \sim C_6$  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-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)、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル及び  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシから選ばれる。

【0192】

一実施形態では、 $R^5$  及び  $R^6$  は独立して  $-CHO$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NH(CH_3)$ 、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル及び水素から選ばれる。

【0193】

一実施形態では、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-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。

【0194】

一実施形態では、 $R^8$  及び  $R^{8'}$  は独立して水素又はメチルである。

【0195】

一実施形態では、 $R^8$  及び  $R^{8'}$  は水素である。

【0196】

一実施形態では、 $R^7$  は水素又はメチルである。

【0197】

一実施形態では、 $R^7$  は水素である。

【0198】

式 I A、I B、I C 及び I D の実施形態

本発明を更に示すために、式 I A、I B、I C 及び I D 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。

【0199】

10

20

30

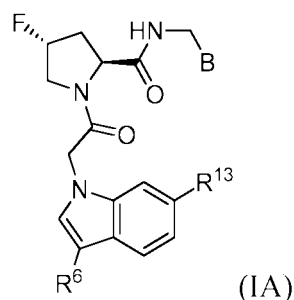
40

50



一態様では、本開示は式 I A :

【化 2 6】



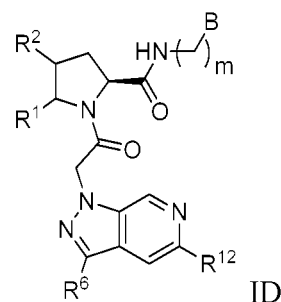
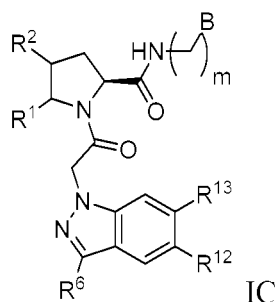
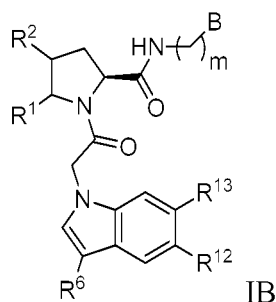
10

(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。

【0200】

別の態様では、本開示は式 I B、I C 及び I D の化合物及び塩を含む。

【化 2 7】



20

【0201】

式 I A、I B、I C 及び I D 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。幾つかの実施形態では、以下の条件が式 I B 及び I C に適用される。

【0202】

幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$  が H であり、B がヘテロアリールである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

30

【0203】

幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$  が H であり、B がヘテロアリールである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0204】

幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$  が H であり、B がヘテロアリールである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

40

【0205】

幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$  が H であり、B がヘテロアリールである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0206】

幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、B がヘテロアリールである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0207】

50



幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $B$  がヘテロアリールである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0208】

幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $B$  がヘテロアリールである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0209】

幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $B$  がヘテロアリールである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0210】

幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$  が H であり、 $B$  がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0211】

幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$  が H であり、 $B$  がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0212】

幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$  が H であり、 $B$  がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0213】

幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$  が H であり、 $B$  がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0214】

幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $B$  がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0215】

幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $B$  がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0216】

幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $B$  がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0217】

幾つかの実施形態では、 $m = 0$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $B$  がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0218】

幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$  が H であり、 $B$  がヘテロアリールである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0219】

幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$



<sup>3</sup> が H であり、B がヘテロアリアルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0220】

幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$  が H であり、B がヘテロアリアルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0221】

幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$  が H であり、B がヘテロアリアルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0222】

幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、B がヘテロアリアルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0223】

幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、B がヘテロアリアルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0224】

幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、B がヘテロアリアルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0225】

幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、B がヘテロアリアルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0226】

幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$  が H であり、B がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0227】

幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$  が H であり、B がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0228】

幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$  が H であり、B がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0229】

幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $R^{13}$  が H であり、B がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0230】

幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、B がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0231】

幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアルカノイルであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、B がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

【0232】

10

20

30

40

50



幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  が H であり、 $R^2$  が F であり、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $B$  がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

#### 【0233】

幾つかの実施形態では、 $m = 1$  であり、 $R^1$  及び  $R^2$  が接合して 3 員環を形成し、 $R^6$  がアミドであり、 $R^{12}$  が H であり、 $R^{13}$  が  $R^{32}$  であり、 $R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$ 、 $B$  がフェニルである式 I B 及び I C を含む構造が提供される。

#### 【0234】

上記の実施形態では、式 I B 及び式 I C を含む構造が提供され、ここで、 $R^{20}$  はいずれの場合にも独立して、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  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 -、(アリーール) $C_0 \sim C_4$  アルキル -、 $-O-C_0 \sim C_4$  アルキル(アリーール)、 $-O-C_0 \sim C_4$  アルキル( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル)、N、O 及び S から独立して選ばれる 1 個、2 個若しくは 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 - O - ; N、O 及び S から独立して選ばれる 1 個、2 個若しくは 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 - O - ;  $-O(CH_2)_2 \sim 4 O(CH_2)_8 \sim 18$ 、 $-OC(R^{20a})_2 OC(O)OR^{20b}$ 、 $-OC(R^{20a})_2 OC(O)R^{20b}$ 、N 結合型アミノ酸又は N 結合型アミノ酸エステルから選ばれ、各  $R^{20}$  は任意に置換されていてもよく、

$R^{20a}$  はいずれの場合にも独立して、水素、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$  アルケニル、 $C_2 \sim C_8$  アルキニル、(アリーール) $C_0 \sim C_4$  アルキル -、(アリーール) $C_2 \sim C_8$  アルケニル - 若しくは (アリーール) $C_2 \sim C_8$  アルキニル - から選ばれるか、又は、2 つの  $R^{20a}$  基は、結合する炭素とともに、N、O 及び S から独立して選ばれる 1 個、2 個若しくは 3 個のヘテロ原子を有する 3 員～6 員のヘテロシクロアルキル、若しくは 3 員～6 員の炭素環を形成するものであってもよい。

#### 【0235】

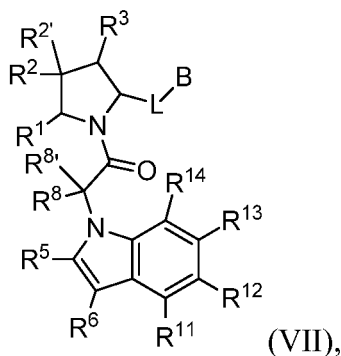
$R^{20b}$  はいずれの場合にも独立して、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$  アルケニル、 $C_2 \sim C_8$  アルキニル、(アリーール) $C_0 \sim C_4$  アルキル、(アリーール) $C_2 \sim C_8$  アルケニル又は (アリーール) $C_2 \sim C_8$  アルキニルから選ばれる。

#### 【0236】

式 V I I の実施形態

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

#### 【化 28】



(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  $NR^9R^{10}$ 、 $-C_0 \sim C_4$  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- 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。

#### 【0237】

#### III. 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。

#### 【0238】

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、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。

#### 【0239】

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。

#### 【0240】

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。



## 【0241】

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。

## 【0242】

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。

10

## 【0243】

## 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、IL-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、ベ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、バラクワ-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

20

30

40

50



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。

【0244】

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。

【0245】

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系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。

【0246】

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。

【0247】

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。

【0248】

「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。

10

20

30

40

50



## 【 0 2 4 9 】

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。

## 【 0 2 5 0 】

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。

10

## 【 0 2 5 1 】

## 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 C 5 阻害剤又は C 5 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。

20

## 【 0 2 5 2 】

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。

## 【 0 2 5 3 】

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 s i R N A とともに与えることができる。

## 【 0 2 5 4 】

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 C 1 - I N H 濃縮物、例えば C e t o r ( 商標 ) ( Sanquin )、B e r i n e r t - P ( 商標 ) ( CSL Behring、Lev Pharma ) 及び C i n r y z e ( 商標 )、並びに組み換えヒト C 1 阻害剤、例えば R h u c i n ( 商標 )、

30

可溶性補体調節因子：可溶性補体受容体 1 ( T P 1 0 ) ( Avant Immunotherapeutics )、s C R 1 - s L e <sup>x</sup> / T P - 2 0 ( Avant Immunotherapeutics )、M L N - 2 2 2 2 / C A B - 2 ( Millenium Pharmaceuticals )、M i r o c o c e p t ( Inflazyme Pharmaceuticals )、

治療用抗体：エクリズマブ / S o l i r i s ( Alexion Pharmaceuticals )、パキセリズマブ ( Alexion Pharmaceuticals )、オフアツムマブ ( Genmab A/S )、T N X - 2 3 4 ( Tanox )、T N X - 5 5 8 ( Tanox )、T A 1 0 6 ( Taligen Therapeutics )、ニュートラツマブ ( G2 Therapies )、抗プロパージン ( Novemed Therapeutics )、H u M a x - C D 3 8 ( Genmab A/S )、

40

補体成分阻害剤：C o m p s t a t i n / P O T - 4 ( Potentia Pharmaceuticals )、A R C 1 9 0 5 ( Archemix )、

受容体アゴニスト：P M X - 5 3 ( Peptech Ltd. )、J P E - 1 3 7 ( Jerini )、J S M - 7 7 1 7 ( Jerini )、

その他：組み換えヒト M B L ( r h M B L ; Enzon Pharmaceuticals )。

## 【 0 2 5 5 】

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 ( A M D ) 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 V E G F 薬と組み合わせて投与される。抗 V E G F

50



薬の非限定的な例としては、アフリベルセプト（Eylea（商標）；Regeneron Pharmaceuticals）、ラニビズマブ（Lucentis（商標）；Genentech及びNovartis）、及びベガブタニブ（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、並びにトリアムシノロンアセトニドを含むが、これに限定されないコルチコステロイドが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0256】

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。

#### 【0257】

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、セフトジジム、エビボドフィロトキシム、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、グリコペブチド、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、ベガブタニブ、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、ピリミジンヌクレオシド、ラニビズマブ、乳酸スクアラミン、スルホンアミド、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、トリアゾール、バンコマイシン、抗血管内皮成長因子（VEGF）薬、VEGF抗体、VEGF抗体フラグメント、ビンカアルカロイド、チモロール、ベタキソロール、トラボプロスト、ラタノプロスト、ビマトプロスト、プリモニジン、ドルゾラミド、アセタゾラミド、ピロカルピン、シプロフロキサシン、アジスロマイシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、セファゾリン、ポリコナゾール、ガンシクロビル、シドフォビル、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。

#### 【0258】

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、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。

#### 【0259】

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、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

10

20

30

40

50



結合することによって眼の一部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。

#### 【0260】

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80wt%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。

10

#### 【0261】

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。

20

#### 【0262】

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。

30

#### 【0263】

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。

#### 【0264】

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、Solg

40

50



anal、Auroclate、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、DepoMedrol)、プレドニゾロン(Delta-Cortef)、プレドニゾン(Deltasone、Orasone)及びトリアムシノロン(Aristocort)を含むコルチコステロイド;オーラノフィン(Ridaura)を含む金塩;オーロチオグルコース(Solganal);Auroclate;Myochrysine;又はそれらの任意の組合せ。

#### 【0265】

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。

#### 【0266】

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-1a)、Betaseron(インターフェロン-1b)、Copaxone(酢酸グラチラマー)、Extavia(インターフェロン-1b)、Gilenya(フィンゴリモド)、Lemtrada(アレムツズマブ)、Novantrone(ミトキサントロン)、Plegridy(ペグインターフェロン-1a)、Rebif(インターフェロン-1a)、Tecfidera(フマル酸ジメチル)、Tyasabri(ナタリズマブ)、Solu-Medrol(メチルプレドニゾロン)、高用量経口Deltasone(プレドニゾン)、H.P. Actharゲル(ATCH)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。

#### 【0267】

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。

#### 【0268】

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-7、バイオリムス-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似体、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-



3 A、3 3 B 3 . 1、1 5 - デオキシスバガリン、トレスペリムス、レフルノミド A R A V A ( 商 標 )、C T L A I - I g、抗 C D 2 5、抗 I L 2 R、バシリキシマブ ( S I M U L E C T ( 商 標 ) )、ダクリズマブ ( Z E N A P A X ( 商 標 ) )、ミゾリビン、メトトレキサート、デキサメタゾン、I S A t x - 2 4 7、S D Z A S M 9 8 1 ( ピメクロリムス、E l i d e l ( 商 標 ) )、C T L A 4 l g ( アバタセプト)、ベラタセプト、L F A 3 l g、エタネルセプト ( Immunex により E n b r e l ( 商 標 ) として販売される )、アダリムマブ ( H u m i r a ( 商 標 ) )、インフリキシマブ ( R e m i c a d e ( 商 標 ) )、抗 L F A - 1 抗体、ナタリズマブ ( A n t e g r e n ( 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。

10

#### 【 0 2 6 9 】

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、エタポ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、プロムフェナク、フルルビプロフェンナトリウム、スプロフェン、セレコキシブ、ナプロキセン、ロフェコキシブ、グルココルチコイド、ジクロフェナク及び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 ( A n a p r o x )、セレコキシブ ( C e l e b r e x )、スリンダク ( C l i n o r i l )、オキサプロジン ( D a y p r o )、サルサレート ( D i s a l c i d )、ジフルニサル ( D o l o b i d )、ピロキシカム ( F e l d e n e )、インドメタシン ( I n d o c i n )、エトドラク ( L o d i n e )、メロキシカム ( M o b i c )、ナプロキセン ( N a p r o s y n )、ナブメトン ( R e l a f e n )、ケトロラクトロメタミン ( T o r a d o l )、ナプロキセン / エソメブラゾール ( V i m o v o ) 及びジクロフェナク ( V o l t a r e n )、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 ( N S A I D ) と組み合わせられる。

20

30

#### 【 0 2 7 0 】

V I . 式 I の化合物の調製プロセス

略語

( B o c )<sub>2</sub> O 二炭酸ジ - t e r t - ブチル

A c C l アセチルクロリド

A C N アセトニトリル

A c O E t、E t O A c 酢酸エチル

A c O H 酢酸

C H<sub>3</sub> O H、M e O H メタノール

C s F フッ化セシウム

C u I ヨウ化第一銅

D C M、C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ジクロロメタン

D I E A、D I P E A N, N - ジイソプロピルエチルアミン

D M A N, N - ジメチルアセトアミド

D M F N, N - ジメチルホルムアミド

D M S O ジメチルスルホキシド

D P P A ジフェニルホスホリルアジド

E t<sub>3</sub> N、T E A トリエチルアミン

E t O A c 酢酸エチル

40

50



E t O H エタノール

F A ギ酸

H A T U 1 - [ ビス ( ジメチルアミノ ) メチレン ] - 1 H - 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

H C l 塩酸

<sup>i</sup> P r <sub>2</sub> N E t N , N - ジイソプロピルエチルアミンK <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> 炭酸カリウム

L i O H 水酸化リチウム

M T B E メチル<sup>t</sup>ブチルエーテルN a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> 硫酸ナトリウム

N a C l 塩化ナトリウム

N a H 水素化ナトリウム

N a H C O <sub>3</sub> 重炭酸ナトリウムN E t <sub>3</sub> トリエチルアミンP d ( O A c ) <sub>2</sub> 酢酸パラジウムP d ( d p p f ) C l <sub>2</sub> [ 1 , 1 ' - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( I I )P d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ビス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( I I ) ジクロリドP d ( P P h <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> テトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 )P d <sub>2</sub> ( d b a ) <sub>3</sub> トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 )P P h <sub>3</sub> トリフェニルホスフィン

R T 室温

t B u O K カリウム t e r t - ブトキシド

T E A トリエチルアミン

T f <sub>2</sub> O トリフルオロメタンスルホン酸無水物

T F A トリフルオロ酢酸

T H F テトラヒドロフラン

T M S B r ブロモトリメチルシラン

t <sub>R</sub> 保持時間Z n ( C N ) <sub>2</sub> シアン化亜鉛

【 0 2 7 1 】

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。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 ( L C ) 法の一方を用いて決定した。出発物質、中間体及び最終生成物の構造は、N M R 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。

【 0 2 7 2 】

L C 法 A

機器 : Waters の A c q u i t y U l t r a P e r f o r m a n c e L C

カラム : A C Q U I T Y U P L C B E H C 1 8 2 . 1 m m × 5 0 m m 、 1 . 7 μ m

カラム温度 : 4 0

移動相 : 溶媒 A : H <sub>2</sub> O + 0 . 0 5 % F A ; 溶媒 B : C H <sub>3</sub> C N + 0 . 0 5 % F A

流量 : 0 . 8 m L / 分

勾配 : 1 5 % の B で 0 . 2 4 分間、勾配 ( 1 5 % 8 5 % の B ) で 3 . 2 6 分間、次いで 8 5 % の B で 0 . 5 分間

検出 : U V ( P D A ) 、 E L S 及び M S ( E I モードでの S Q )

【 0 2 7 3 】

L C 法 B

10

20

30

40

50



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：H<sub>2</sub>O / CH<sub>3</sub>OH / FA = 90 / 10 / 0.1；溶媒 B：H<sub>2</sub>O / CH<sub>3</sub>OH / FA = 10 / 90 / 0.1

流量：3 mL / 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 / 254 nm）

# 【実施例】

10

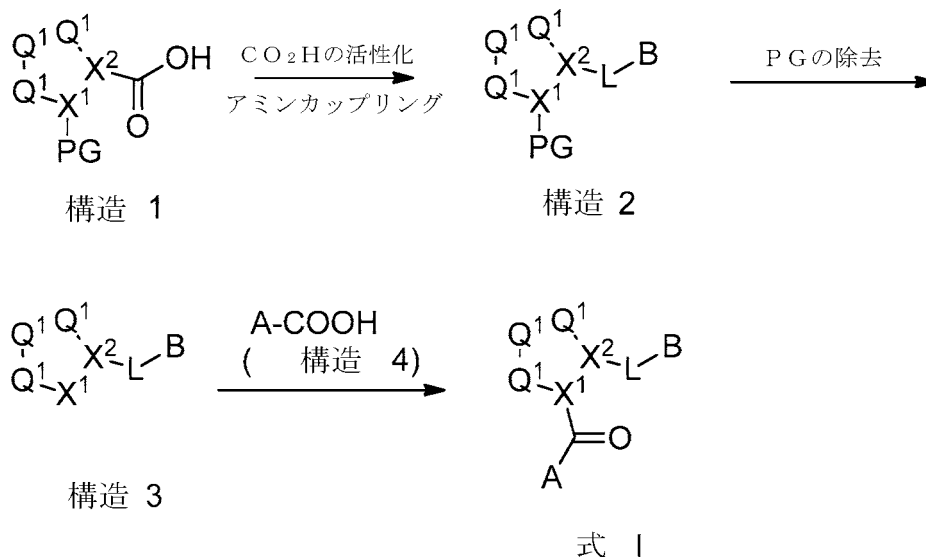
## 【0274】

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、X<sup>1</sup> 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 の化合物を形成する。その化学反応を経路 1 に示す。

## 【化 29】

20



30

経路 1

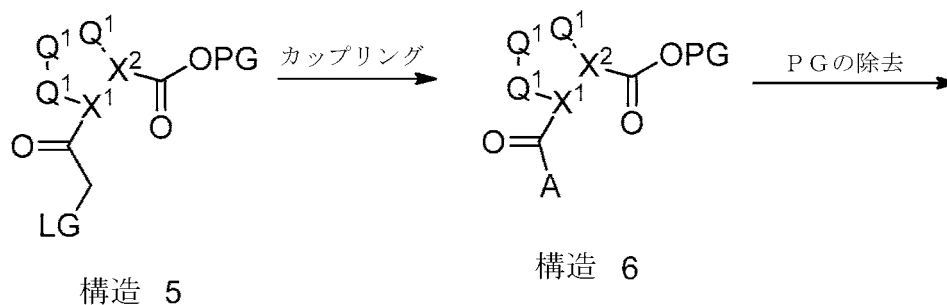
## 【0275】

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。

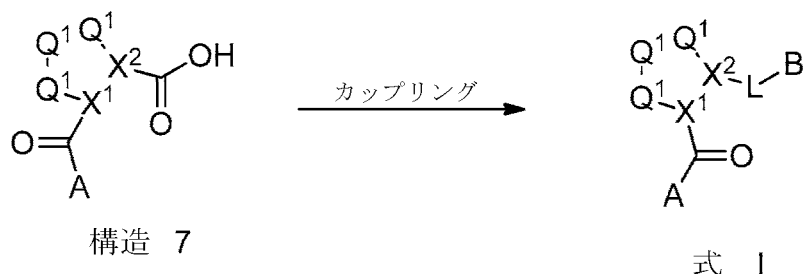
40



## 【化 3 0】



10



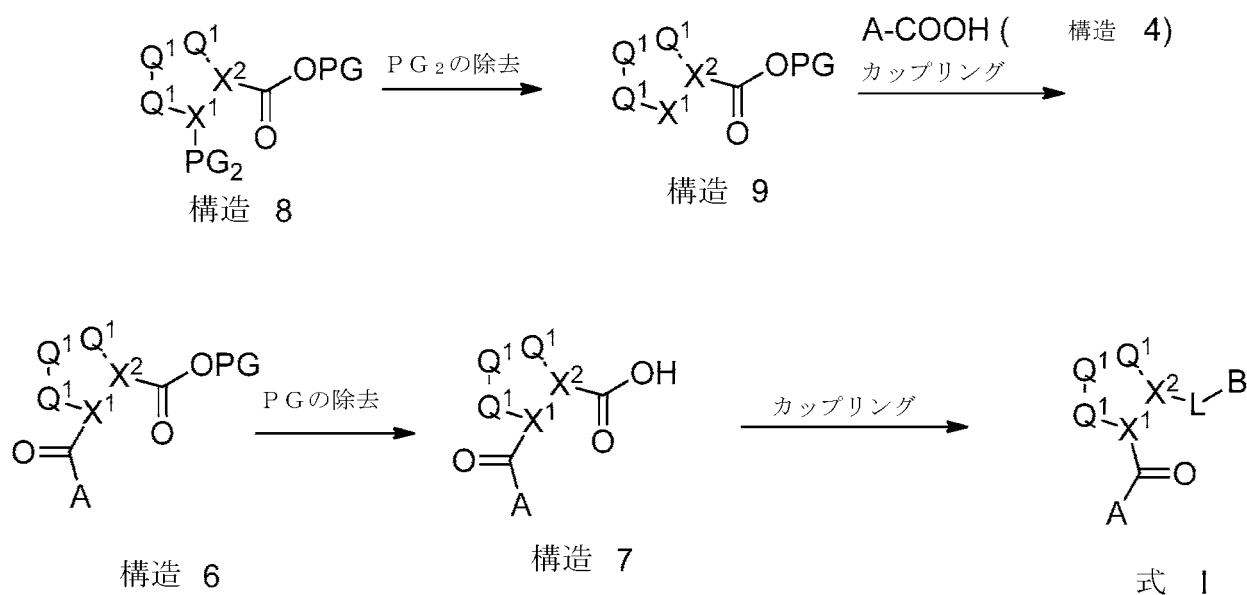
20

## 経路 2

## 【 0 2 7 6 】

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 1】



30

40

## 経路 3

## 【 0 2 7 7 】

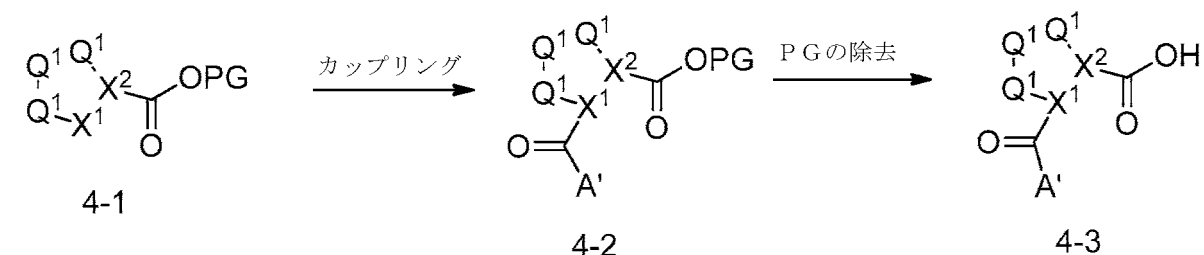
代替的な実施形態では、ヘテロアリール部分又はアリール部分 4 - 1 を中心コアとカップリングして、4 - 2 を生成する。その保護された酸 4 - 2 を脱ブロック化して、カルボ

50

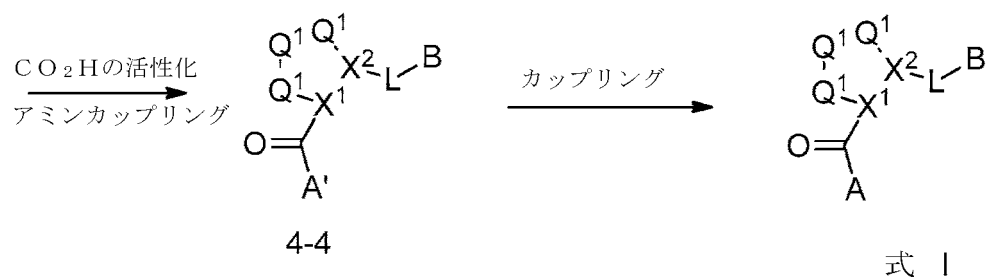


ン酸 4 - 3 を形成する。次いで該カルボン酸をカップリングして、アミド ( L - B ) を形成し、それが 4 - 4 である。そのヘテロアリール部分又はアリール部分 A ' を次いで更に誘導体化して、X<sup>1 1</sup>、X<sup>1 2</sup>、X<sup>1 3</sup> 及び X<sup>1 4</sup> の位置に置換基を付加して、式 I の化合物を生成することができる。この化学反応を経路 4 に示す。

【化 3 2】



10



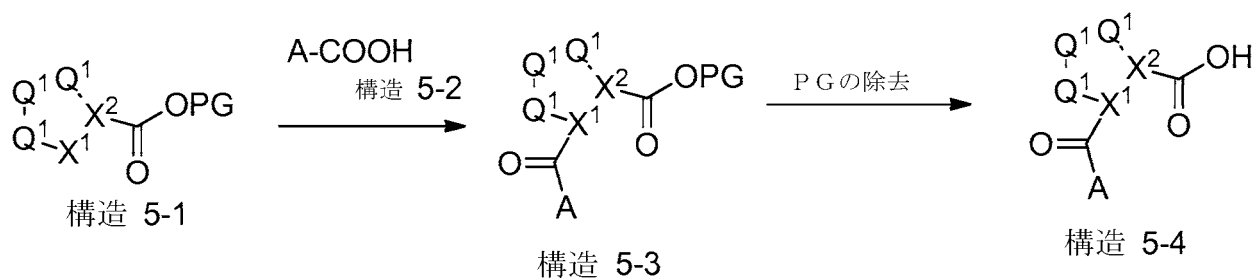
20

経路 4

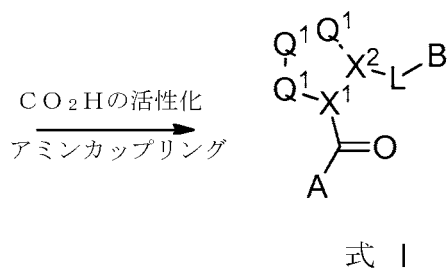
【 0 2 7 8 】

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 3 3】



30



40

経路 5

【 0 2 7 9 】

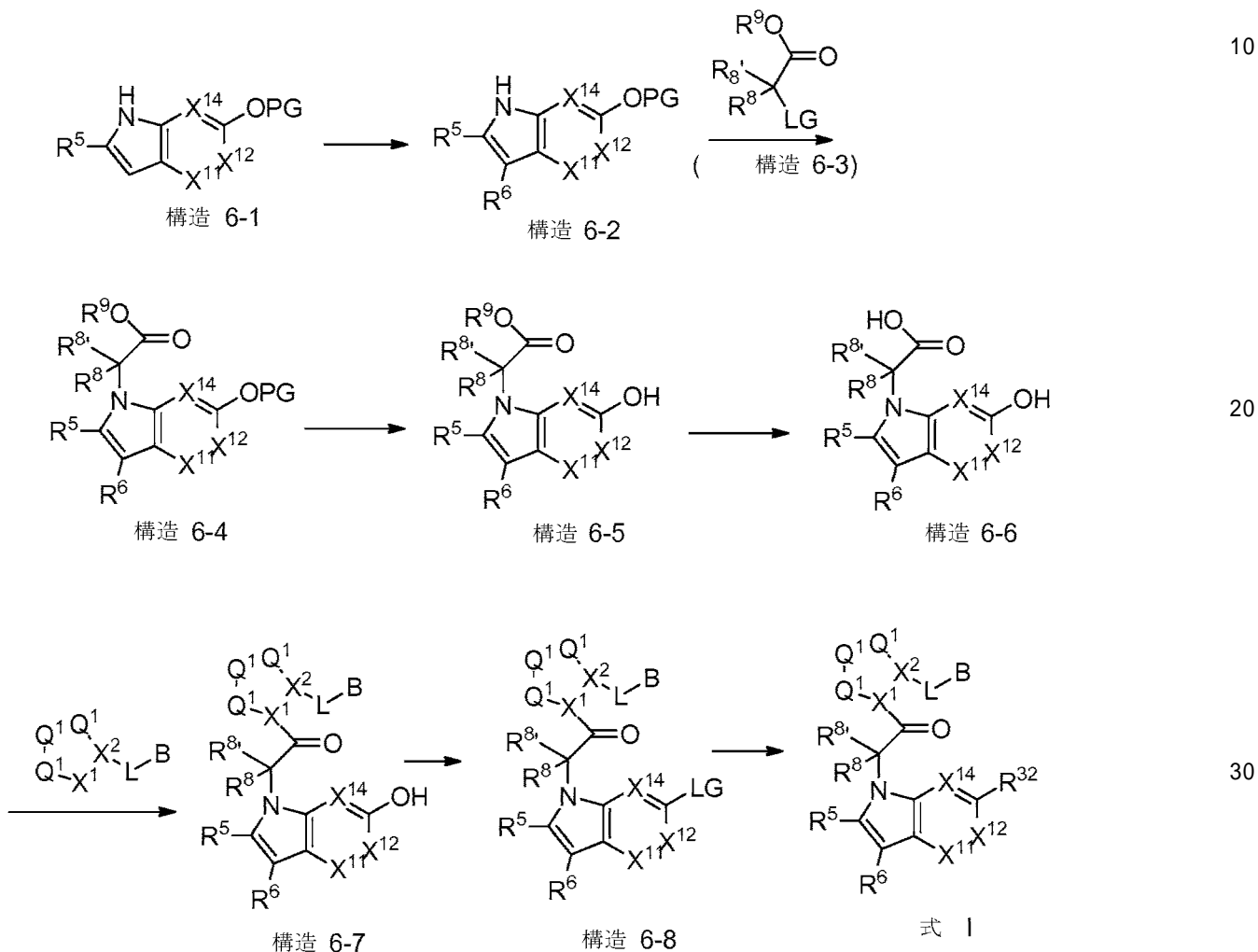
代替的な実施形態では、保護されたインドール構造 6 - 1 をアシル化して、構造 6 - 2 を生成する。構造 6 - 2 を、活性化エステル構造 6 - 3 で処理し、構造 6 - 4 を生成する。構造 6 - 4 を脱保護して、構造 6 - 5 を生成する。構造 6 - 5 を脱保護すると、カルボ

50



ン酸 6 - 6 が生成される。構造 6 - 6 を経路 1 による構造 3 にカップリングさせると、構造 6 - 7 が生成する。アルコールを脱離基 LG へと変換させる。構造 6 - 8 を参照されたい。構造 6 - 8 を、ホスフィット、有機金属試薬、塩基及び有機溶媒で処理すると、式 I 内の化合物が生成される。幾つかの実施形態では、有機金属試薬が、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)である。幾つかの実施形態では、塩基がトリエチルアミンである。幾つかの実施形態では、有機溶媒がテトラヒドロフランである。化学反応を経路 6 に示す。

【化 3 4】



経路 6

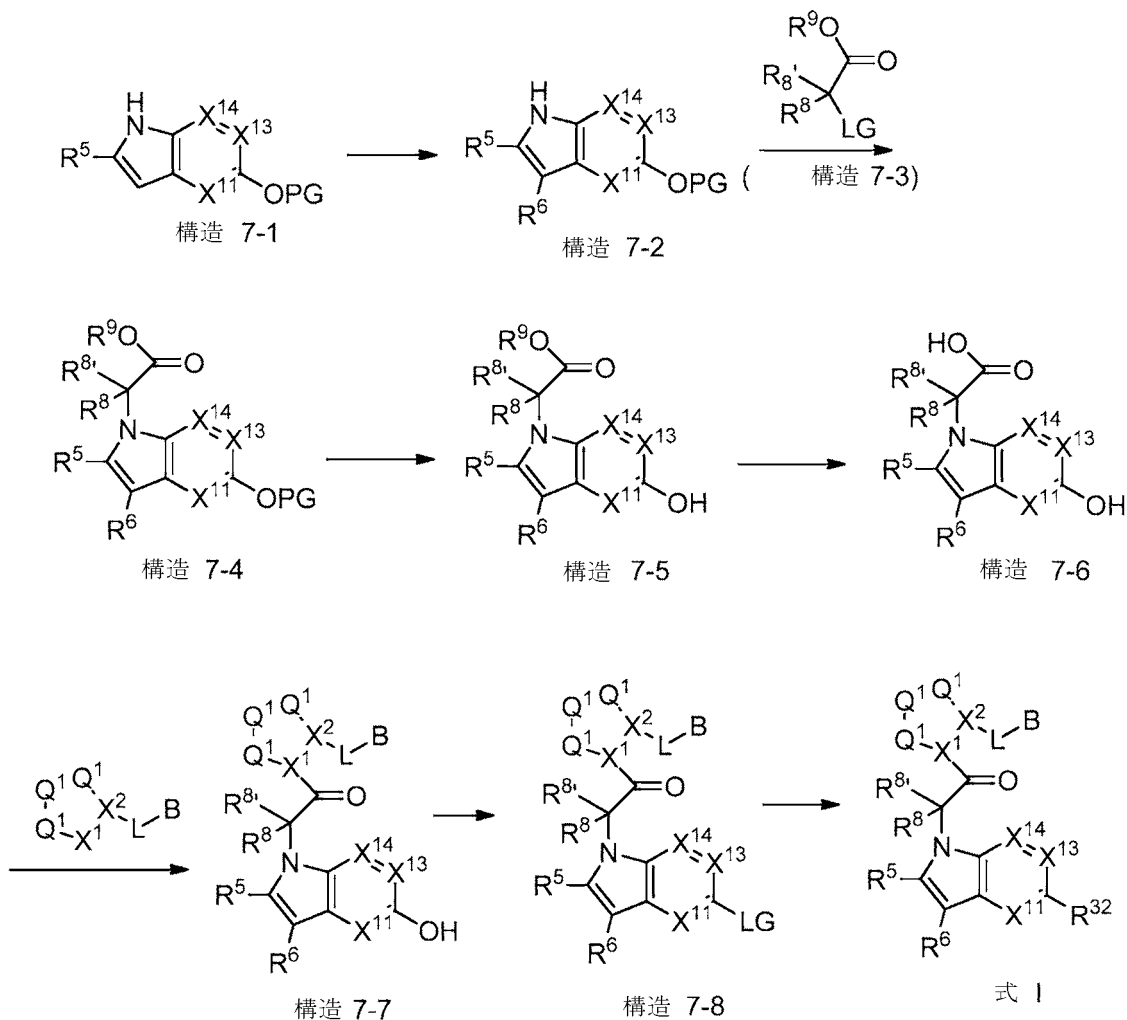
【0280】

代替的な実施形態では、保護されたインドール構造 7 - 1 をアシル化して、構造 7 - 2 を生成する。構造 7 - 2 を、活性エステル構造 7 - 3 で処理し、構造 7 - 4 を生成する。構造 7 - 4 を脱保護して、構造 7 - 5 を生成する。構造 7 - 5 を脱保護すると、カルボン酸 7 - 6 が生成される。構造 7 - 6 を経路 1 による構造 3 とカップリングさせると、構造 7 - 7 が生成する。アルコールを脱離基 LG へと変換させる。構造 7 - 8 を参照されたい。構造 7 - 8 を、ホスフィット、有機金属試薬、塩基及び有機溶媒で処理すると、式 I 内の化合物が生成される。幾つかの実施形態では、有機金属試薬が、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)である。幾つかの実施形態では、塩基がトリエチルアミンである。幾つかの実施形態では、有機溶媒がテトラヒドロフランである。この化学反応を以下の経路 7 に示す。

40



## 【化 3 5】



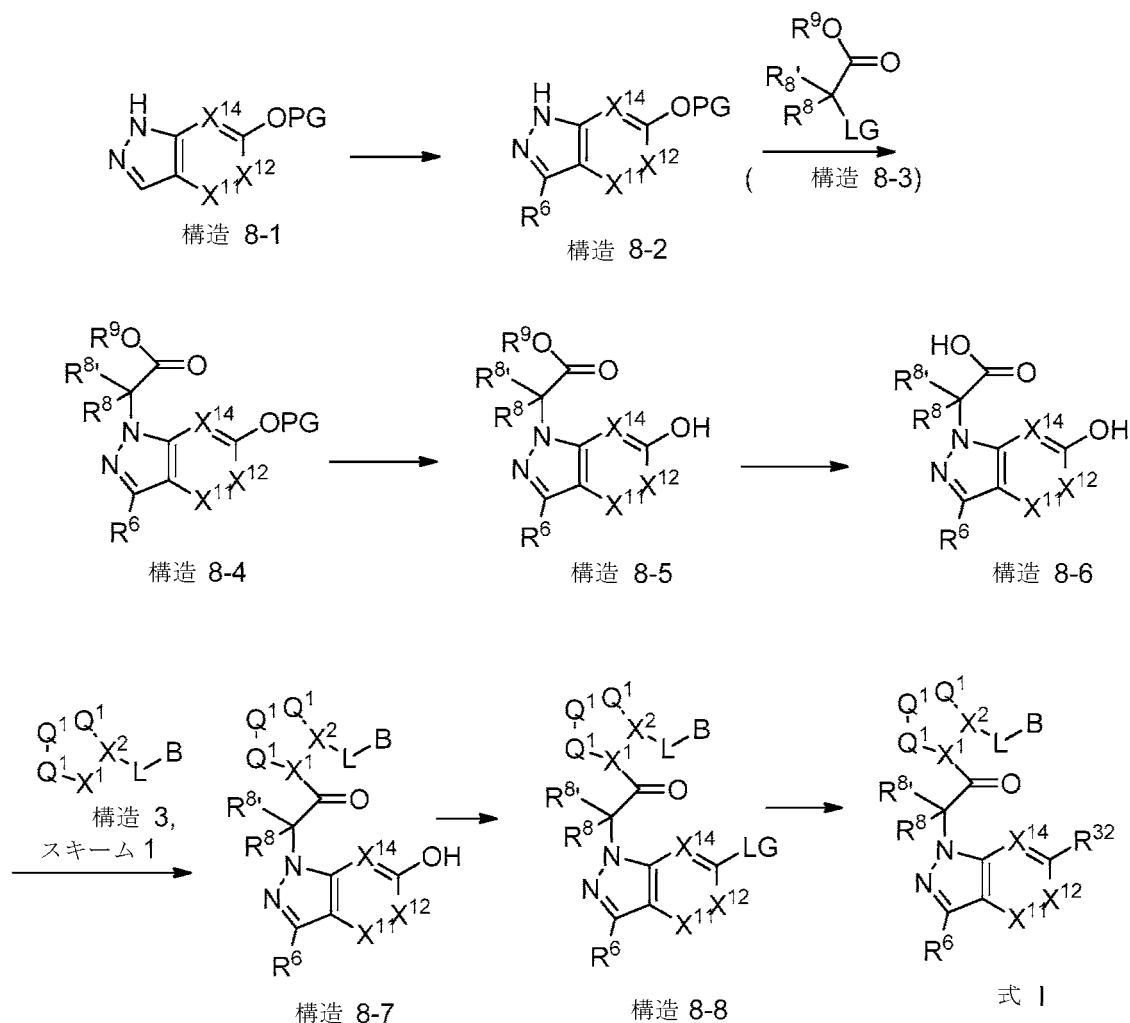
経路 7

## 【 0 2 8 1】

代替的な実施形態では、保護されたインダゾール構造 8 - 1 をアシル化して、構造 8 - 2 を生成する。構造 8 - 2 を、活性エステル構造 8 - 3 で処理し、構造 8 - 4 を生成する。構造 8 - 4 を脱保護して、構造 8 - 5 を生成する。構造 8 - 5 を脱保護すると、カルボン酸 8 - 6 が生成される。構造 8 - 6 を経路 1 による構造 3 とカップリングさせると、構造 8 - 7 が生成する。構造 8 - 7 中のアルコールを脱離基へと変換させる。構造 8 - 8 を参照されたい。構造 8 - 8 を、ホスフィット、有機金属試薬、塩基及び有機溶媒で処理すると、式 I 内の化合物が生成される。幾つかの実施形態では、有機金属試薬が、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)である。幾つかの実施形態では、塩基がトリエチルアミンである。幾つかの実施形態では、有機溶媒がテトラヒドロフランである。幾つかの実施形態では、ホスフィットが亜リン酸ジエチルである。化学反応を以下の経路 8 に示す。



【化 3 6】



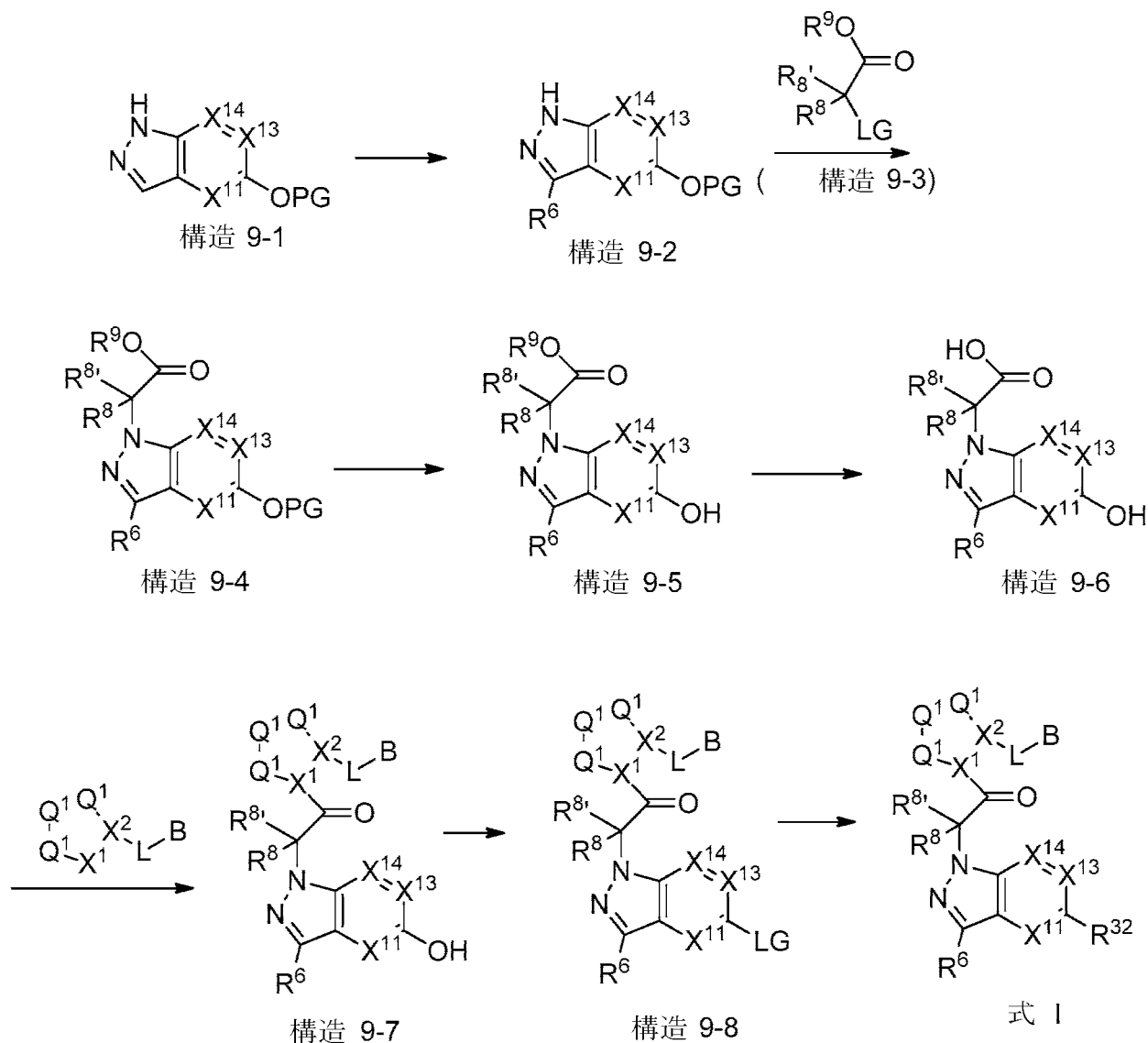
經路 8

【 0 2 8 2 】

代替的な実施形態では、保護されたインダゾール構造 9 - 1 をアシル化して、構造 9 - 2 を生成する。構造 9 - 2 を、活性化エステル構造 9 - 3 で処理し、構造 9 - 4 を生成する。構造 9 - 4 を脱保護して、構造 9 - 5 を生成する。構造 9 - 5 を脱保護すると、カルボン酸 9 - 6 が生成される。構造 9 - 6 を経路 1 による構造 3 とカップリングさせると、構造 9 - 7 が生成する。アルコールを脱離基へと変換させる。構造 9 - 8 を参照されたい。構造 9 - 8 を、ホスフィット、有機金属試薬、塩基及び有機溶媒で処理すると、式 I 内の化合物が生成される。幾つかの実施形態では、ホスフィットが亜リン酸ジエチルである。幾つかの実施形態では、有機金属試薬が、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)である。幾つかの実施形態では、塩基がトリエチルアミンである。幾つかの実施形態では、有機溶媒がテトラヒドロフランである。化学反応を以下の経路 9 に示す。



## 【化 3 7】



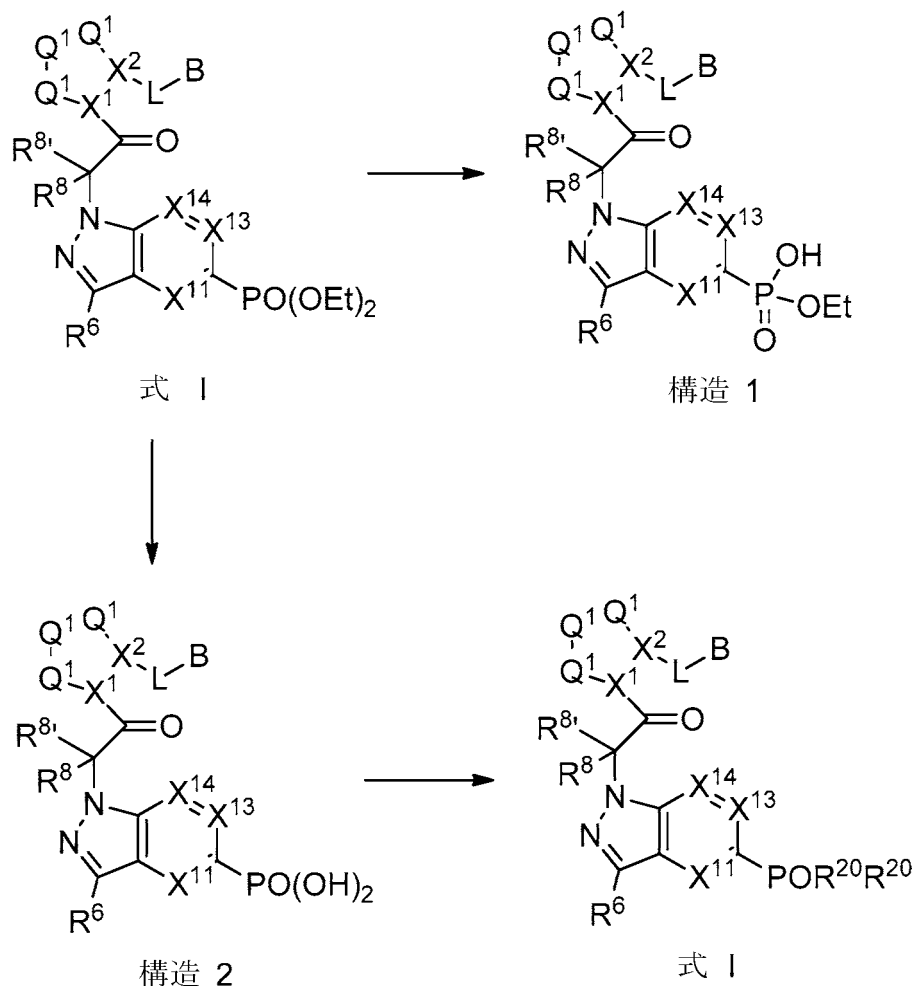
## 経路 9

## 【 0 2 8 3 】

代替的な実施形態では、経路 9 によるホスホン酸ジエチルを TMSBr で処理し、モノエステルを生成する。経路 10 の構造 1 を参照されたい。代替的な実施形態では、ホスホン酸ジエチルを TMSBr で処理し、構造 2 のホスホン酸を生成する。ホスホン酸構造 2 は、本発明のホスホン酸エステルを生成するのに使用することができ、ここで、ホスホネートは  $-\text{P}(\text{O})\text{R}^{20}\text{R}^{20}$  である。例えば、構造 2 を  $\text{X}-\text{C}(\text{R}^{20a})\text{OC}(\text{O})\text{R}^{20b}$  (式中、X は脱離基である) で処理すると、クロマトグラフィーにより分離し得るモノエステル及びジエステルの混合物を形成することができる。一実施形態では、脱離基はハロゲン化物である。この化学反応を経路 10 に示す。



## 【化 3 8】



10

20

経路 10

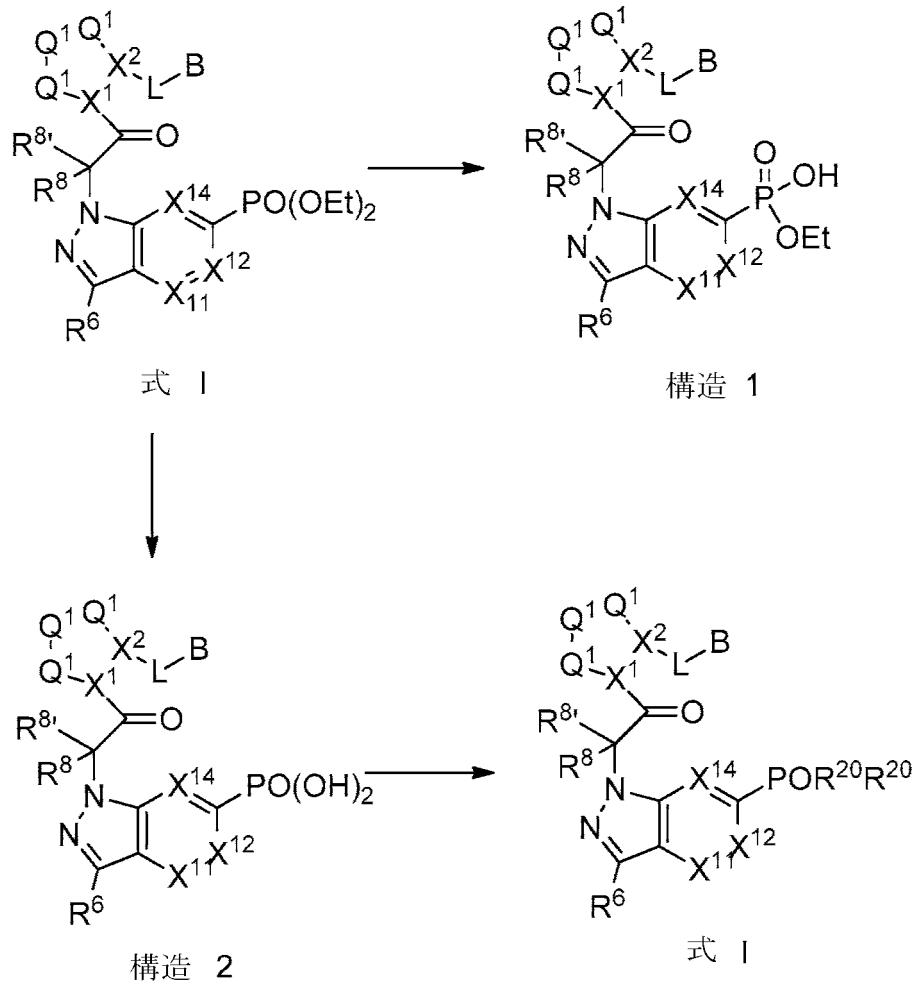
## 【0284】

30

代替的な実施形態では、経路 8 によるホスホン酸ジエチルを  $TMSBr$  で処理し、モノエステルを生成する。経路 11 の構造 1 を参照されたい。代替的な実施形態では、ホスホン酸ジエチルを  $TMSBr$  で処理し、構造 2 のホスホン酸を生成する。ホスホン酸構造 2 は、本発明のホスホン酸エステルを生成するのに使用することができ、ここで、ホスホネートは  $-P(O)R^{20}R^{20}$  である。例えば、構造 2 を  $X-C(R^{20a})OC(O)R^{20b}$  (式中、 $X$  は脱離基である) で処理すると、クロマトグラフィーにより分離し得るモノエステル及びジエステルの混合物を形成することができる。一実施形態では、脱離基はハロゲン化物である。この化学反応を経路 11 に示す。



## 【化 3 9】



10

20

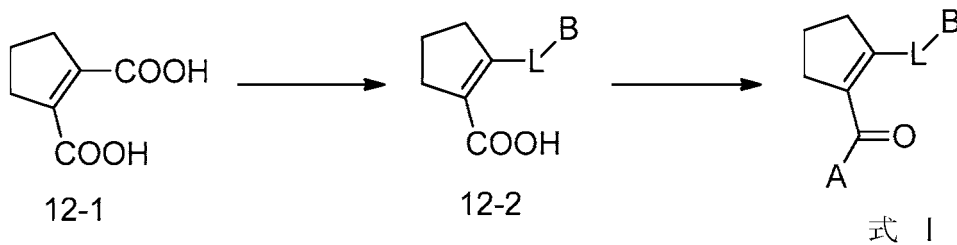
## 経路 11

## 【 0 2 8 5】

30

代替的な実施形態では、構造 1 2 - 1 をアミンとカップリングして、アミド (L - B) 及び構造 1 2 - 2 を生成する。構造 1 2 - 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 1 2 に示す。

## 【化 4 0】



40

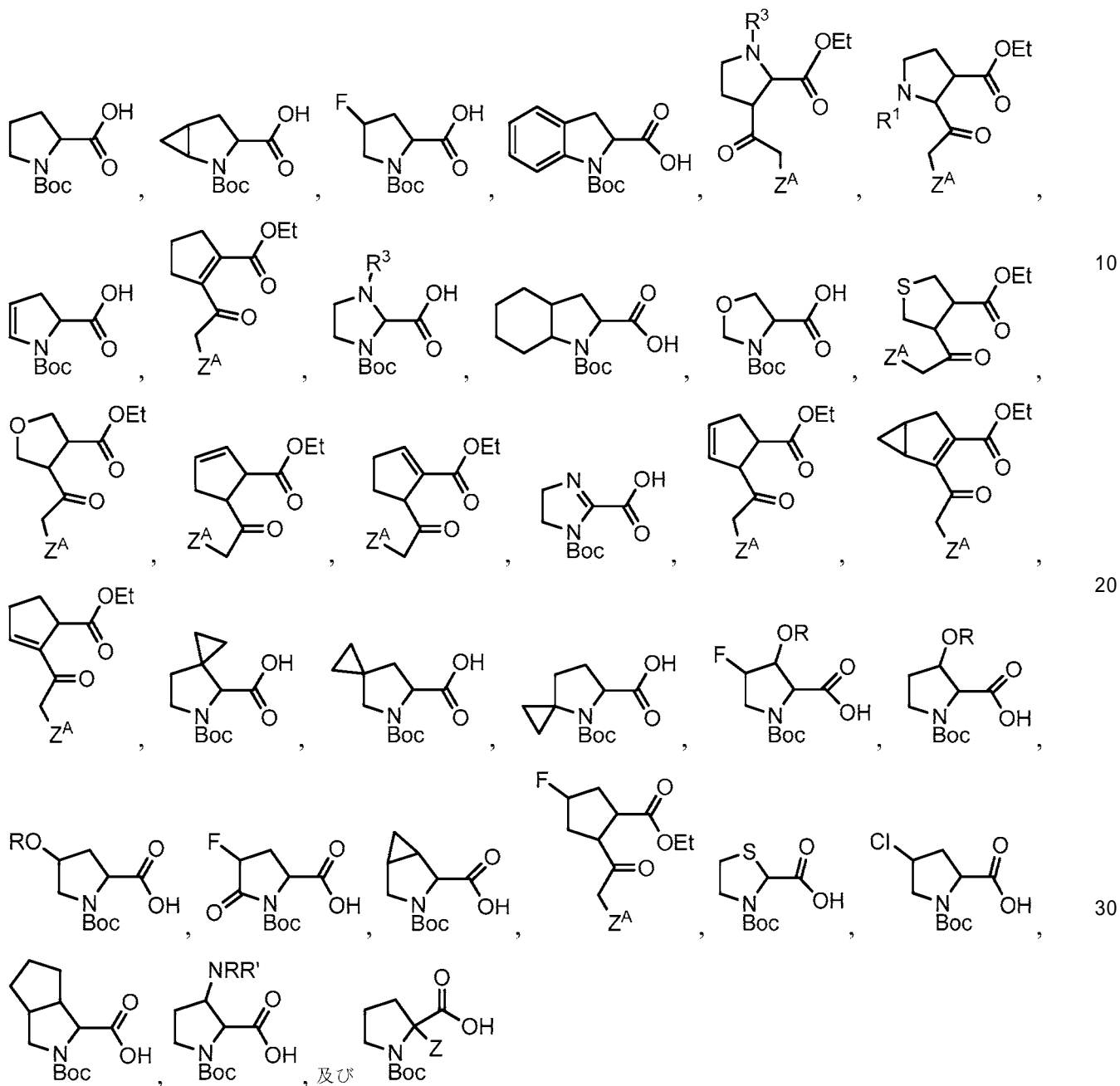
## 経路 12

## 【 0 2 8 6】

実施例 2 . 中心シントンの例



## 【化 4 1】



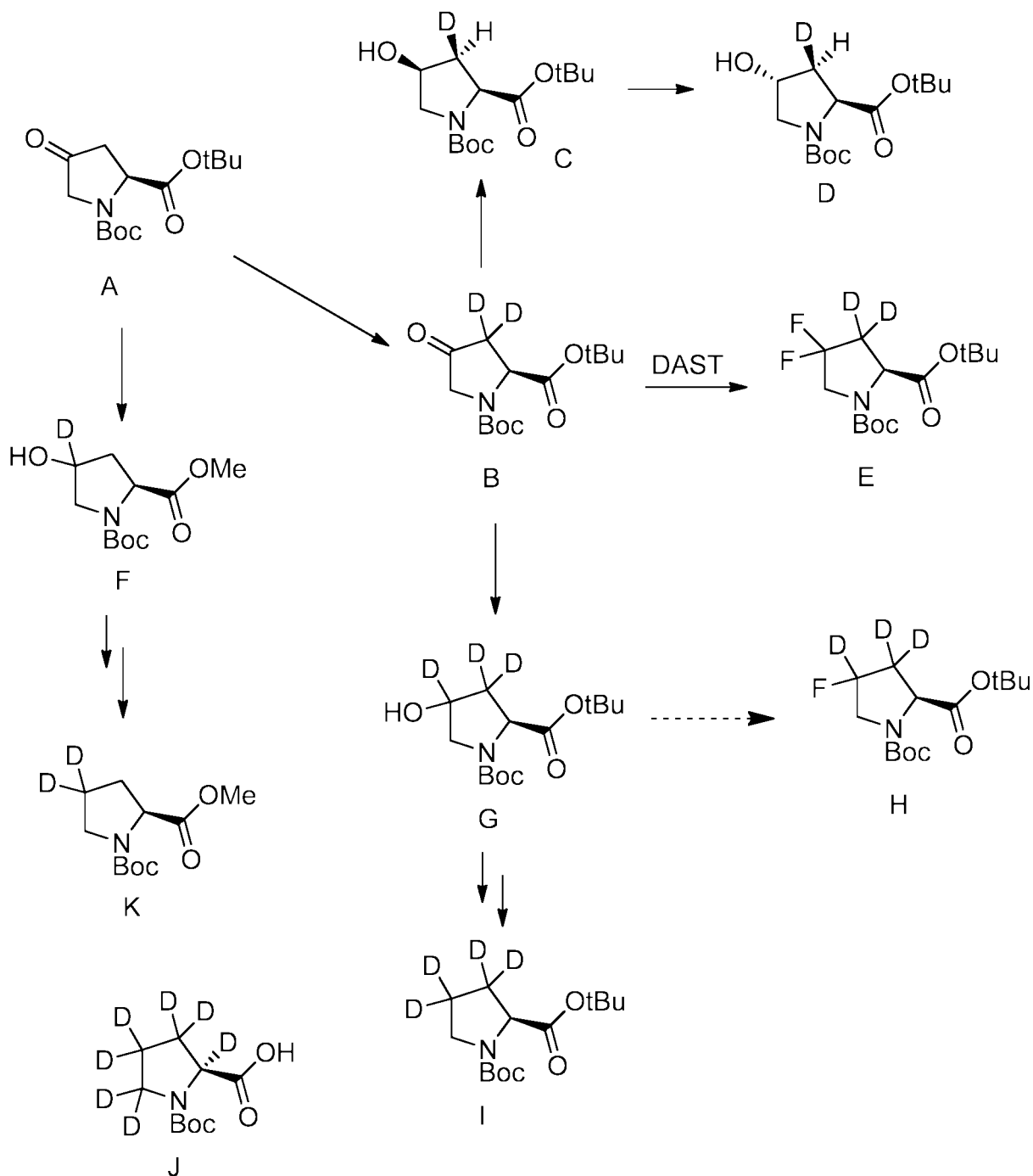
Z<sup>A</sup> はハロゲンである。

## 【0287】

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 2】



10

20

30

## 【 0 2 8 8 】

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 2 0 1 4 / 0 3 7 4 8 0 号 ( 1 0 3 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 D A S T で処理して、構造 E を生成することができる。国際公開第 2 0 1 4 / 0 3 7 4 8 0 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、

40

50

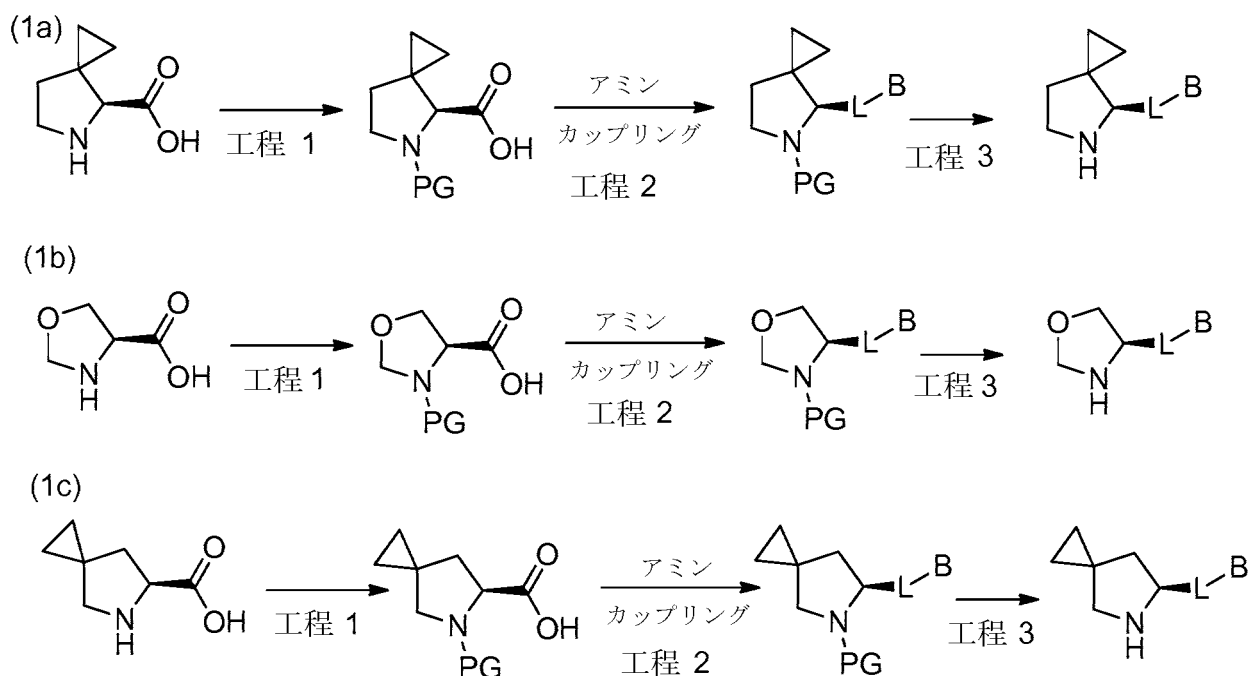


例えば重水素化ホウ素ナトリウムで処理して、構造 G を生成することができる。構造 G を D A S T で処理して、構造 H を生成することができる。構造 F を使用して構造 K を生成することができる。Dormoy, J. -R.; Castro, B. *Synthesis* 1986, 81-82を参照されたい。構造 G を使用して構造 I を生成することができる。構造 J はHruby, V. J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 202-212に従って調製することができる。構造 A ~ J を使用して式 I の化合物を調製することができる。

# 【 0 2 8 9 】

実施例 3 . 中央 L - B シントンの調製

## 【 化 4 3 】



経路 1 a、1 b 及び 1 c

# 【 0 2 9 0 】

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 ) - 、 C A S 2 0 9 2 6 9 - 0 8 - 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 D M F 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 H A T U 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。

# 【 0 2 9 1 】

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 - t e r t - ブチルである。別の実施形態では、3 , 4 - オキサゾリジンジカルボン酸 , 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 ( D M A P ) 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。

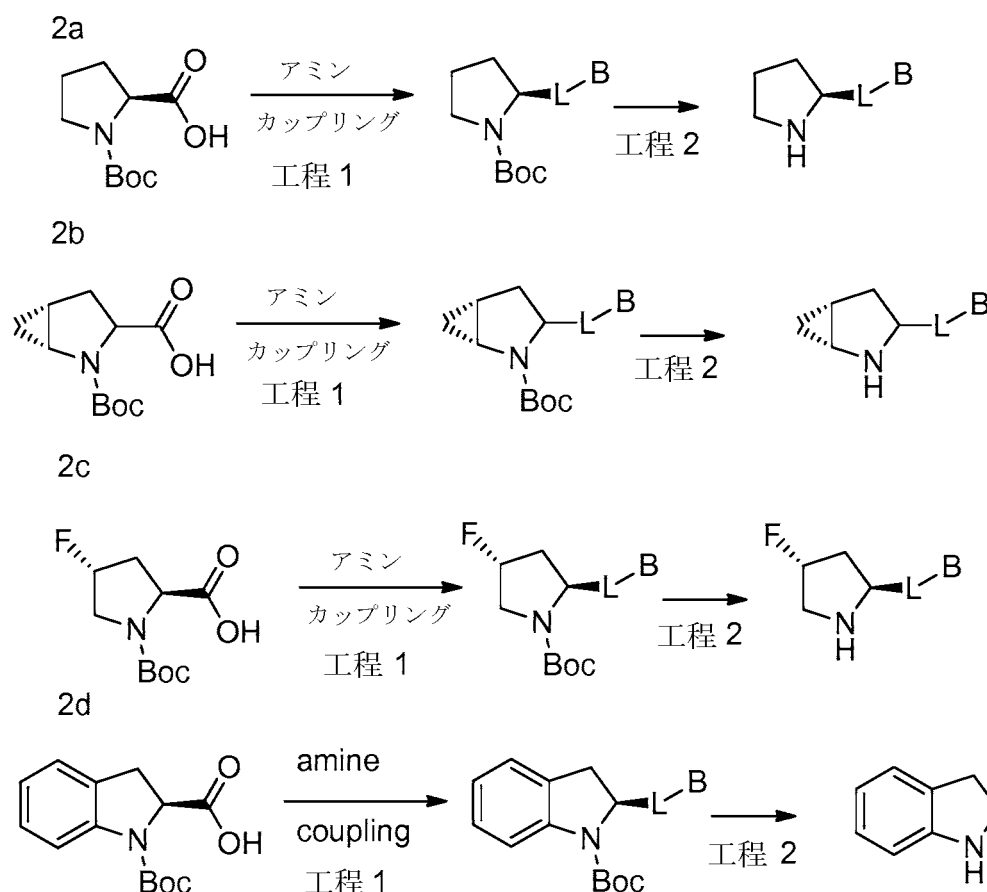
# 【 0 2 9 2 】

経路 1 c では、( S ) - 5 - ( t e r t - 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

# 【 0 2 9 3 】

## 【 化 4 4 】



20

30

40

経路 2 a、2 b、2 c 及び 2 d

# 【 0 2 9 4 】

経路 2 a 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

50



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。

【0295】

経路 2 b では、Enamine から市販されている (1 R, 3 S, 5 R) - 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。

10

【0296】

経路 2 c では、Manchester Organics から市販されている (2 S, 4 R) - 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 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。

20

【0297】

経路 2 d 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 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。この化学反応をスキーム 2 に示す。

30

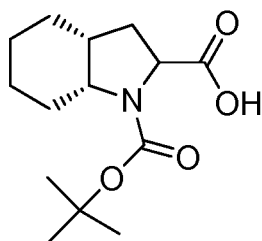
【0298】

中心 - L - B - シントーンへ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 - 1 H - 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, 1 H - 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

40



## 【化 4 5】

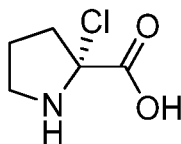


；Aldrich Chemical Co.から入手可能な (S) - Boc - 5 - オキソピロリジン - 2 - カ  
 ルボン酸；Ark Pharmから入手可能な (1S, 2S, 5R) - 3 - (tert - ブトキシ  
 カルボニル) - 3 - アザビシクロ [ 3 . 3 . 0 ] ヘキサン - 2 - カルボン酸；Alfa Aesar  
 から入手可能な (S) - 3 - Boc - チアゾリジン - 2 - カルボン酸；Arch Bioscience  
 から入手可能な (2S, 4R) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - クロロピ  
 ロリジン - 2 - カルボン酸；Ark Pharmから入手可能な (1S, 3aR, 6aS) - 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。

## 【 0 2 9 9 】

化合物

## 【化 4 6】



は、Braun, J.V.; Heymons, Albrecht Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 30  
 t [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。

## 【 0 3 0 0 】

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、Nova  
 rtis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。

## 【 0 3 0 1 】

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。

## 【 0 3 0 2 】

代替的な実施形態では、工程 1 でインドールをアシル化する。工程 2 では、インドール  
 を活性化エステルで処理する。工程 3 では、保護基を除去する。工程 4 では、エステルを  
 加水分解して、A - C ( O ) 部分を生成する。この化学反応をスキーム 4 a に示す。

10

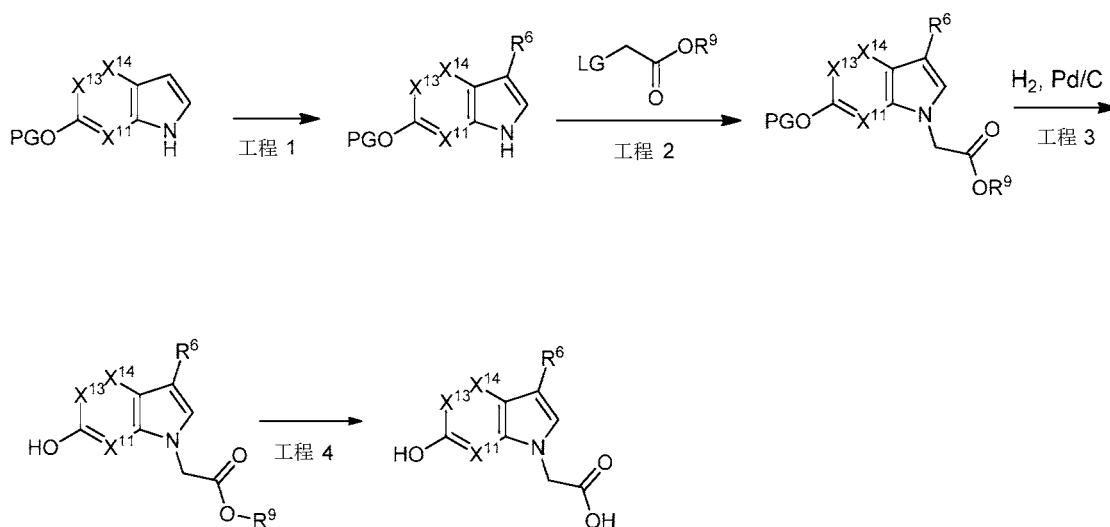
20

30

40



## 【化 4 7】



10

スキーム 4a

## 【 0 3 0 3 】

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 に見ることができる。

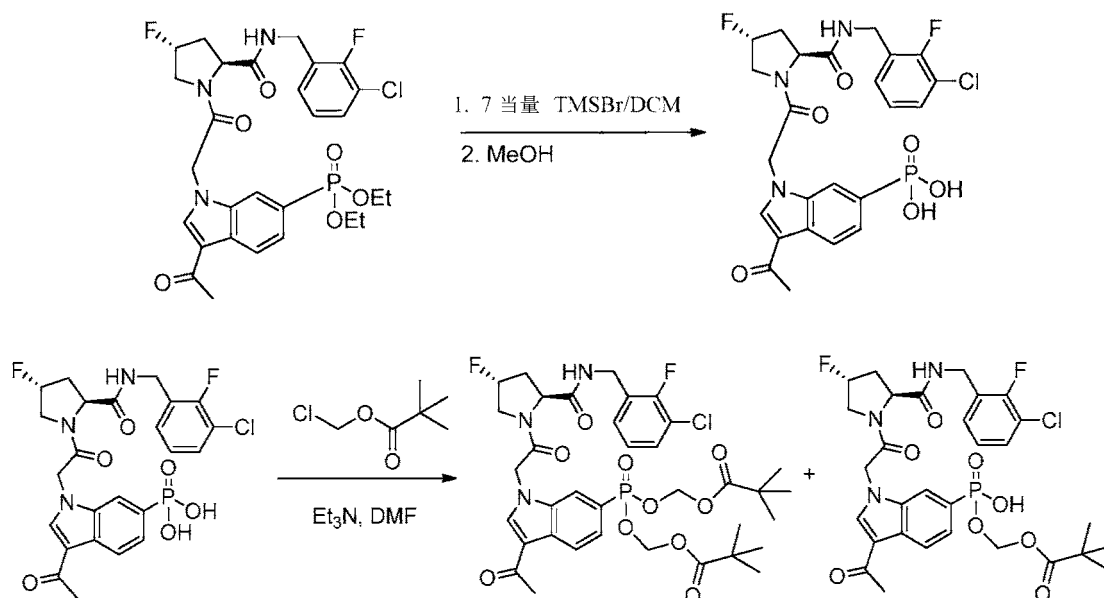
20

## 【 0 3 0 4 】

実施例 6 . 式 I 内のホスホネートの合成

式 I 内のホスホネートの合成の例は実施例 1 及び下記に見ることができる。

## 【化 4 8】



30

40

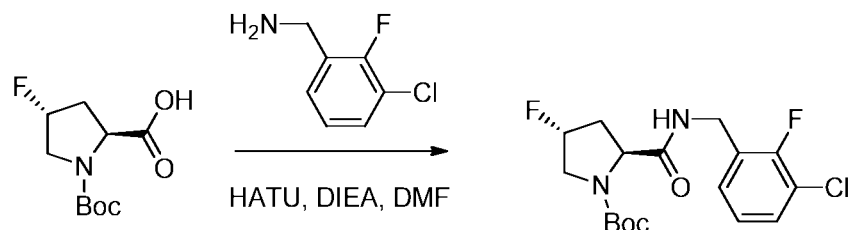
## 【 0 3 0 5 】

実施例 7 .

7 A . ( 2 S , 4 R ) - tert - ブチル 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 - カルボキシレート の 合 成



## 【化 4 9】



(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 (2.33 g、10 mmol) を DMF (50 ml) に溶解し、 $i$ Pr<sub>2</sub>NEt (8.6 ml、5 当量) を添加し、続いて (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)メタンアミン (3.18 g、20 mmol) を 5 で添加した。次いで、HATU (8 g、2.1 当量) を同じ温度でゆっくりと添加した。次いで、反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。HPLC によって反応の完了をモニタリングした後、反応混合物を 1 M クエン酸溶液 (200 ml + NaCl 固体 20 g) で希釈し、DCM (150 ml × 2) で抽出した後、有機層を NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (100 ml) で洗浄し、水 (100 ml)、ブライン (100 ml) で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 / EtOAc で溶出) によって精製して、(2S, 4R) - tert - ブチル 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 - カルボキシレートを得た。

10

20

## 【0306】

7B. (2S, 4R) - 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 - カルボキサミドヒドロクロリド (A)

## 【化 5 0】



A

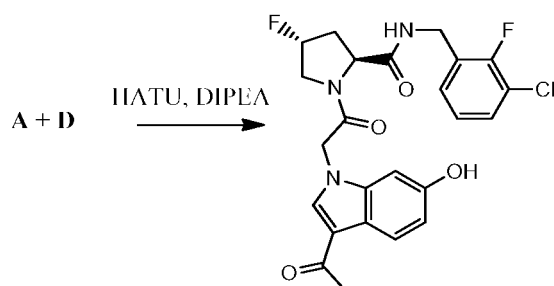
30

(2S, 4R) - tert - ブチル 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 - カルボキシレート (500 mg) を 4 N HCl ジオキサン (30 ml) に取り、得られた反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。HPLC によって反応の完了をモニタリングした後、溶媒を減圧下で除去した。残渣 A を次の反応に使用した。

## 【0307】

実施例 8. (2S, 4R) - 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) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミドの合成

## 【化 5 1】



40

化合物 D (2.5 g、10.72 mmol) を DMF (50 ml) に溶解し、 $i$ Pr<sub>2</sub>NEt

50

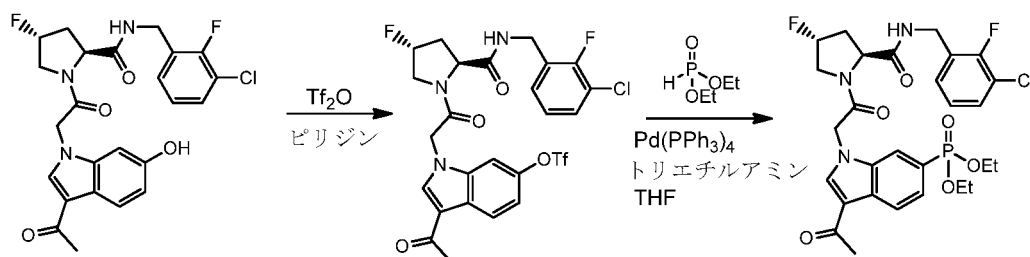


NEt ( 8 . 9 m l 、 5 当量 ) を添加した後、化合物 A ( 3 . 6 g 、 1 3 . 1 1 m m o l ) を 5 で添加した。H A T U ( 8 . 5 6 g 、 2 . 1 当量 ) を同じ温度で徐々に添加した。その後、反応混合物を室温で 1 8 時間撹拌した。H P L C によって反応の完了をモニタリングした後、反応混合物を、1 M クエン酸溶液 ( 2 0 0 m l + N a C l 固体 2 0 g ) で希釈し、D C M ( 1 5 0 m l × 2 ) で抽出した。有機層を、N a H C O <sub>3</sub> 水溶液 ( 1 0 0 m l ) 、水 ( 1 0 0 m l ) 、ブライン ( 1 0 0 m l ) で洗浄し、N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残った残渣を、カラムクロマトグラフィー ( D C M / E t O A c により溶離 ) により精製すると、生成物が得られた。

# 【 0 3 0 8 】

実施例 9 . ジエチル ( 3 - アセチル - 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 - オキシエチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ) ホスホネートの合成

# 【 化 5 2 】



アルゴンガスの雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( 2 5 0 μ L ) を、( 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 ) - 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 ( 5 5 1 m g ) の冷却した ( 0 ) ピリジン ( 1 0 m L ) 溶液に滴加した。得られる溶液を 0 で 2 . 5 時間撹拌し、室温まで温め、減圧下で濃縮すると、油が得られた。この材料を酢酸エチル ( 7 5 m L ) に溶解し、得られる溶液を、クエン酸の 1 M 水溶液 ( 2 × 2 5 m L ) 及びブライン ( 2 5 m L ) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させて、減圧下で蒸発させると、粗生成物が得られた。この材料を、シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー ( メタノール / ジクロロメタン勾配、0 % v / v 5 % v / v ) により精製すると、3 - アセチル - 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 - オキシエチル ) - 1 H - インドール - 6 - イルトリフルオロメタンスルホネートが固体として得られた。L C - M S ( 方法 1 ) : t<sub>R</sub> 2 . 3 9 分 , m / z 実測値 6 2 2 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) 。

# 【 0 3 0 9 】

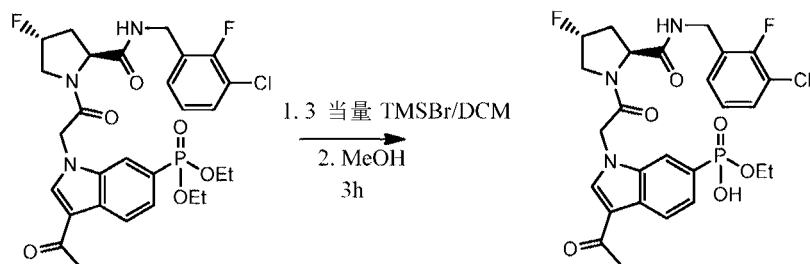
アルゴンガスの雰囲気下、テトラヒドロフラン ( 3 0 m L ) 中の 3 - アセチル - 1 - ( 2 - ( ( 2 S , 4 R ) - 2 - ( ( 3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) カルバモイル ) - 4 - フルオロピロリジン - 1 - イル ) - 2 - オキシエチル ) - 1 H - インドール - 6 - イルトリフルオロメタンスルホネート ( 5 2 6 m g ) 、亜リン酸ジエチル ( 1 . 2 m L ) 、トリエチルアミン ( 2 1 7 μ L ) 、及びテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 1 0 0 m g ) の混合物を、1 0 0 において密閉管内で 1 8 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残った残渣を、シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー ( メタノール / ジクロロメタン勾配、0 % v / v 5 % v / v ) により精製すると、ジエチル ( 3 - アセチル - 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 - オキシエチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ) ホスホネートが固体として得られた。L C - M S ( 方法 1 ) : t<sub>R</sub> 1 . 8 4 分 , m / z 実測値 6 1 0 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) 。L C - M S ( 方法 2 ) : t<sub>R</sub> 7 . 1 5 分 , m / z 実測値 6 1 0 ( [ M + H ] <sup>+</sup> ) 。

。



## 【0310】

実施例10. エチル水素(3-アセチル-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*-インドール-6-イル)ホスホネートの合成  
【化53】



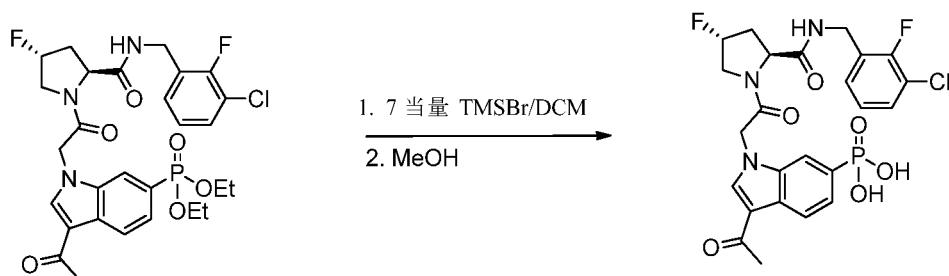
10

室温におけるアルゴンガスの雰囲気下、プロモトリメチルシラン(132mg)を、ジエチル(3-アセチル-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*-インドール-6-イル)ホスホネート(200mg)のジクロロメタン(5mL)溶液に室温で添加した。得られる溶液を3時間攪拌し、減圧下で蒸発乾固させた。反応は、生成物の大部分がホスホン酸モノメチルとなったとき、3時間で停止した。残渣を、ジクロロメタン及びメタノールの混合物(3:1 v/v、15mL)で処理し、減圧下で蒸発させた。この処理を一度繰返し、残った固体を酢酸エチル(15mL)で洗浄し、一晚真空乾燥させた。エチル水素(3-アセチル-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*-インドール-6-イル)ホスホネートをHPLCにより精製すると、25mgの固体が得られた。LC-MS:  $t_R$  1.20分,  $m/z$  実測値 582 ( $[M+H]^+$ )。 20

## 【0311】

実施例11. (3-アセチル-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*-インドール-6-イル)ホスホン酸の合成 30

## 【化54】



40

## 7 当量

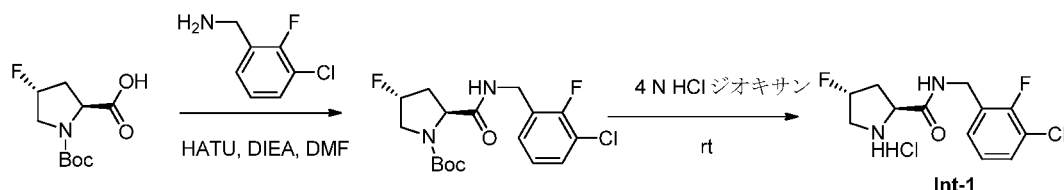
室温におけるアルゴンガスの雰囲気下、プロモトリメチルシラン(233mg)を、ジエチル(3-アセチル-1-(2-((2*S*, 4*R*)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-1*H*-インドール-6-イル)ホスホネート(150mg)のジクロロメタン(5mL)溶液に室温で添加した。得られる溶液を18時間攪拌し、減圧下で蒸発乾固させた。残った残渣を、ジクロロメタン及びメタノールの混合物(3:1 v/v、15mL)で処理し、減圧下で蒸発させた。この処理を一度繰返し、残った固体を酢酸エチル(15mL)で洗浄し、一晚真空乾燥させると、132mgの(3-アセチル-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*-インドール-6-イル)ホスホ 50



ン酸が得られた。LC-MS (方法1):  $t_R$  1.06分,  $m/z$  実測値 554 ( $[M+H]^+$ )。LC-MS (方法2):  $t_R$  5.40分,  $m/z$  実測値 554 ( $[M+H]^+$ )。

【0312】

実施例12. (2S, 4R) - 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 - カルボキサミドヒドロクロリド (Int-1) の合成  
【化55】



10

(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 (2.33 g、10 mmol) を、DMF (50 mL) に溶解し、DIEA (8.6 mL、5 当量) を添加した後、(3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) メタンアミン (3.18 g、20 mmol) を 5 で添加した。その後、HATU (8 g、2.1 当量) を同じ温度で徐々に添加した。その後、反応混合物を室温で 18 時間撹拌した。HPLC によって反応の完了をモニタリングした後、反応混合物を 1 M 水性クエン酸 (200 mL + 20 g の固体 NaCl) で希釈し、DCM (2 × 150 mL) で抽出した。その後、有機層を NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (100 mL)、水 (100 mL) 及びブライン (100 mL) で続けて洗浄した後、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残った残渣を、カラムクロマトグラフィー (DCM / EtOAc により溶出) により精製すると、(2S, 4R) - tert - ブチル 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 - カルボキシレートが得られた。

20

【0313】

(2S, 4R) - tert - ブチル 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 - カルボキシレート (500 mg) を、ジオキサン (30 mL) 中の 4 N HCl に取り、得られる反応混合物を室温で 3 時間撹拌した。HPLC によって反応の完了をモニタリングした後、溶媒を減圧下で除去した。残渣である Int-1 を次の工程で直接使用した。

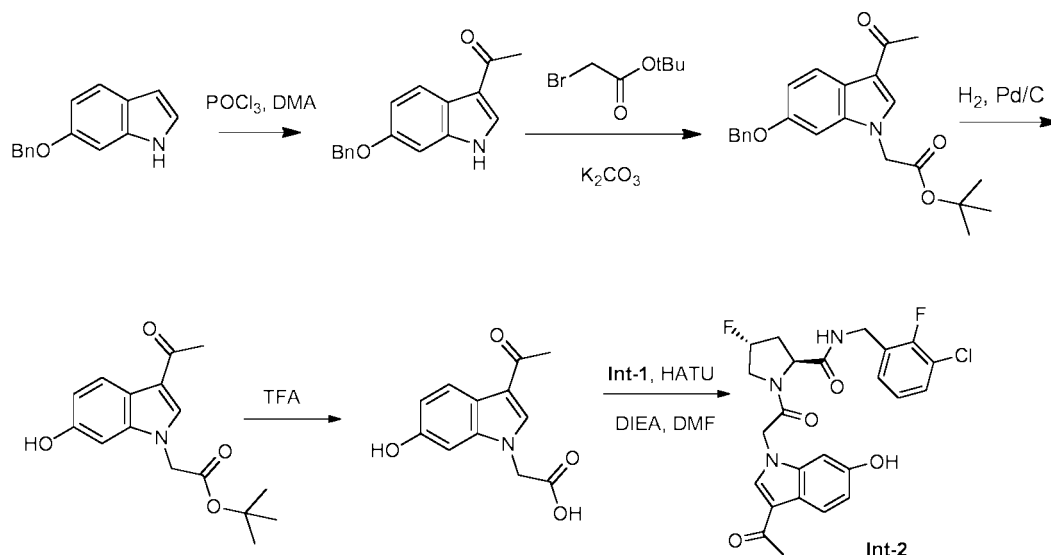
30

【0314】

実施例13. (2S, 4R) - 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) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド (Int-2) の合成



## 【化 5 6】



10

## 【 0 3 1 5 】

塩化ホスホリル ( 1 0 3 m L 、 1 0 当量 ) を氷冷 N , N - ジメチルアセトアミド ( 3 1 1 m L 、 3 0 当量 ) に水中で攪拌冷却しながら添加した。次いで、6 - ベンジルオキシインドール ( 2 5 g 、 1 当量 ) を添加し、反応混合物を室温で 1 2 時間攪拌した後、氷に注ぎ、析出物が形成されるまで 4 N 水酸化ナトリウム水溶液によって塩基性にした。固体を濾過により回収し、水で洗浄して、乾燥させた。次いで、固体をメタノールによってスラリー状にし、濾過により回収して、乾燥させて、1 - ( 6 - ( ベンジルオキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタノン ( 2 0 g 、 6 7 % ) を得た。

20

## 【 0 3 1 6 】

アセトニトリル ( 3 8 4 m L ) 中の 1 - ( 6 - ( ベンジルオキシ ) - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタノン ( 2 5 g 、 1 当量 ) 及び炭酸カリウム ( 1 1 . 6 g 、 1 . 1 当量 ) の混合物に、室温にて tert - ブチルプロモアセテート ( 1 2 . 4 m L 、 1 . 1 当量 ) を滴加した。得られた混合物を 1 2 時間、加熱還流し、室温まで冷却させ、水に注いで、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を減圧下で濃縮した。得られた固体を MTBE によってスラリー状にし、濾過により回収して、乾燥させて、tert - ブチル 2 - ( 3 - アセチル - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) アセテート ( 2 6 g 、 7 2 % ) を得た。

30

## 【 0 3 1 7 】

tert - ブチル 2 - ( 3 - アセチル - 6 - ( ベンジルオキシ ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) アセテート ( 2 2 g 、 1 当量 ) 、 DCM / MeOH ( 6 0 0 m L ) 、 及び Pd / C ( 2 . 2 g 、 1 0 % ) の混合物を室温で 1 2 時間、H<sub>2</sub> の雰囲気下 ( 3 . 5 k g / c m<sup>2</sup> ) にて攪拌した。反応混合物をセライト ( 商標 ) パッドに通して濾過し、DCM 及び MeOH で洗浄した。濾液を減圧下にて蒸発させ、残りの粗生成物を DCM によってスラリー状にし、濾過により回収して、乾燥させて、tert - ブチル 2 - ( 3 - アセチル - 6 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 1 - イル ) アセテート ( 1 1 . 5 g 、 6 9 % ) を得た。

40

## 【 0 3 1 8 】

tert - ブチル 2 - ( 3 - アセチル - 6 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 1 - イル ) アセテート ( 5 g ) を、DCM ( 3 0 m L ) 中の TFA ( 1 0 m L ) を用いて室温で 2 時間処理した。減圧下における揮発性物質の蒸発後、2 - ( 3 - アセチル - 6 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 1 - イル ) 酢酸が得られた。

## 【 0 3 1 9 】

2 - ( 3 - アセチル - 6 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 1 - イル ) 酢酸 ( 2 . 5 g

50

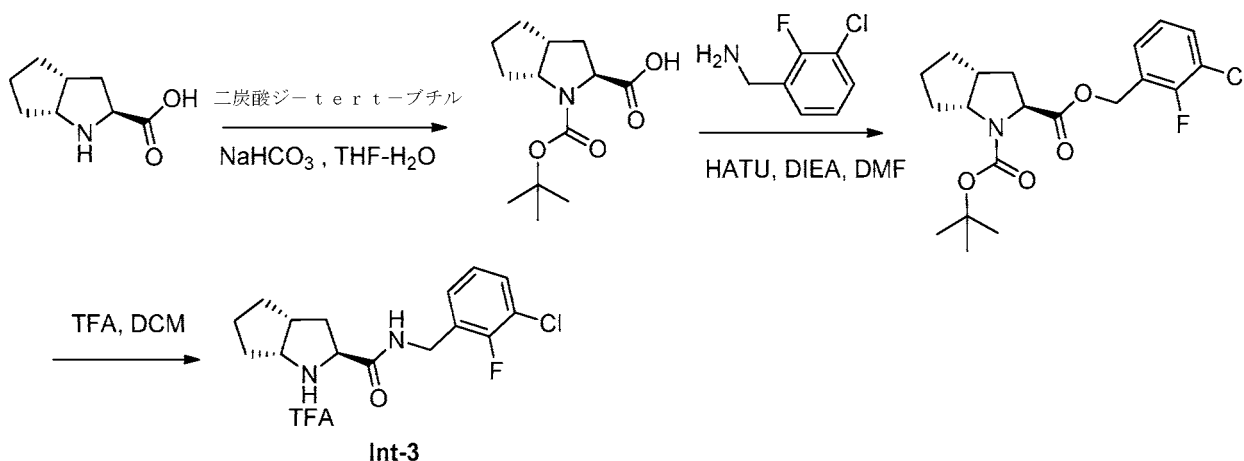


）及び Int - 1 ( 3 . 6 g ) を、Int - 1 の合成について記載したものと同様の手順を用いて、HATU 及び DIEA の存在下でカップリングさせると、( 2 S , 4 R ) - 1 - ( 2 - ( 3 - アセチル - 6 - ヒドロキシ - 1 H - インドール - 1 - イル ) アセチル ) - N - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド Int - 2 が得られた。

#### 【 0 3 2 0 】

実施例 1 4 . ( 2 S , 3 a R , 6 a R ) - 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 TFA 塩 ( Int - 3 ) の合成

#### 【 化 5 7 】



( 2 S , 3 a R , 6 a R ) - オクタヒドロシクロペンタ [ b ] ピロール - 2 - カルボン酸 ( 0 . 3 2 g ) を、NaHCO<sub>3</sub> ( 0 . 5 2 g ) の存在下で THF - H<sub>2</sub>O ( 1 : 1 、 1 4 m L ) に溶解した。二炭酸ジ - tert - ブチル ( 0 . 9 5 m L ) を添加し、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を EtOAc で希釈し、水で抽出した。水性層に、濃 HCl を添加して、pH を 2 に調整した後、EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させて、蒸発させると、( 2 S , 3 a R , 6 a R ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) オクタヒドロシクロペンタ [ b ] ピロール - 2 - カルボン酸が透明な油 ( 0 . 5 3 2 g ) として得られた。

#### 【 0 3 2 1 】

( 2 S , 3 a R , 6 a R ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) オクタヒドロシクロペンタ [ b ] ピロール - 2 - カルボン酸 ( 2 m m o l ) 及び ( 3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル ) メタンアミン ( 1 . 2 当量 ) を DMF ( 5 m L ) に溶解し、HATU ( 1 . 2 当量 ) で処理した後、DIEA ( 1 m L ) で処理した。室温で 2 時間撹拌した後、反応混合物を水に希釈し、EtOAc で抽出した。抽出物を減圧下で蒸発させ、残った粗製材料をカラムクロマトグラフィーにより精製すると、( 2 S , 3 a R , 6 a R ) - 1 - tert - ブチル 2 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) ヘキサヒドロシクロペンタ [ b ] ピロール - 1 , 2 ( 2 H ) - ジカルボキシレートが白色固体として得られた。

#### 【 0 3 2 2 】

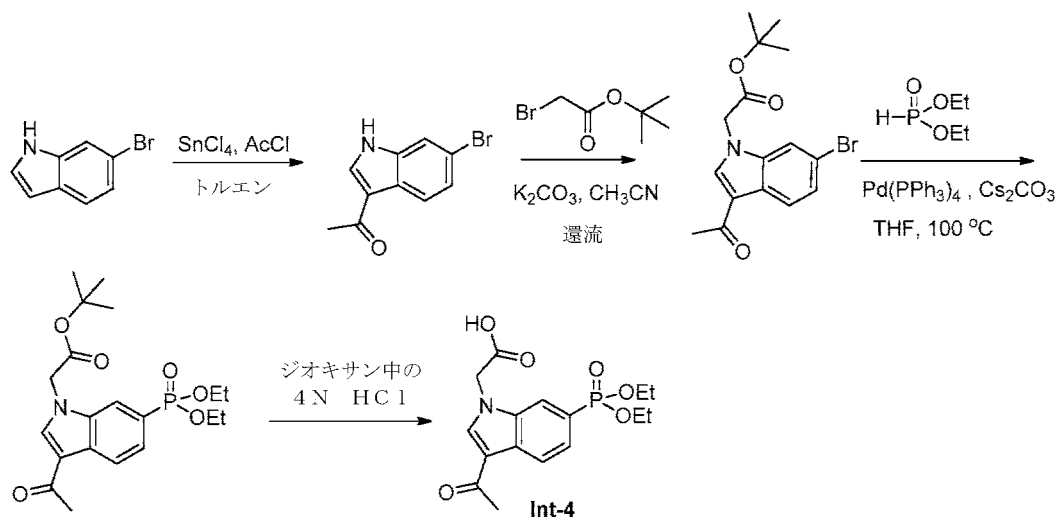
( 2 S , 3 a R , 6 a R ) - 1 - tert - ブチル 2 - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) ヘキサヒドロシクロペンタ [ b ] ピロール - 1 , 2 ( 2 H ) - ジカルボキシレート ( 1 5 9 m g ) を、DCM ( 3 m L ) 中の TFA ( 3 m L ) を用いて室温で 1 時間処理した。揮発性物質の蒸発後、( 2 S , 3 a R , 6 a R ) - N - ( 3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) オクタヒドロシクロペンタ [ b ] ピロール - 2 - カルボキサミド TFA 塩 Int - 3 が得られた。

#### 【 0 3 2 3 】

実施例 1 5 . 2 - ( 3 - アセチル - 6 - ( ジエトキシホスホリル ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) 酢酸 ( Int - 4 ) の合成



## 【化 5 8】



1 - ( 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタノン は、MacKay et al. (MacKay, J. A.; Bishop, R.; Rawal, V. H. Org. Lett. 2005, 7, 3421-3424.) の手順に従って、6 - ブロモインドールから調製した。

## 【 0 3 2 4】

無水アセトニトリル ( 8 0 m L ) 中の 3 . 9 g ( 1 6 . 4 m m o l ) の 1 - ( 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 3 - イル ) エタノン、2 . 6 3 m L ( 1 8 . 0 2 m m o l ) の tert - ブチルプロモアセテート及び 2 . 5 0 g ( 1 8 . 0 2 m m o l ) の炭酸カリウムの混合物を、5 時間還流させた。その後、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 ( 1 0 0 m L : 1 0 0 m L ) に取った。2 つの層を分離し、有機層を水 ( 2 × 1 0 0 m L ) で洗浄した。最後に、有機層を乾燥させて ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濃縮した。得られる残渣を 5 0 m L のヘプタンとともに 3 0 分間攪拌し、氷浴内で冷却し、濾過し、固体を冷ヘプタン ( 1 0 m L ) で洗浄した。このクリーム色の固体を高真空下で乾燥させると、5 . 6 g の tert - ブチル 2 - ( 3 - アセチル - 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 1 - イル ) アセテートが得られた。

30

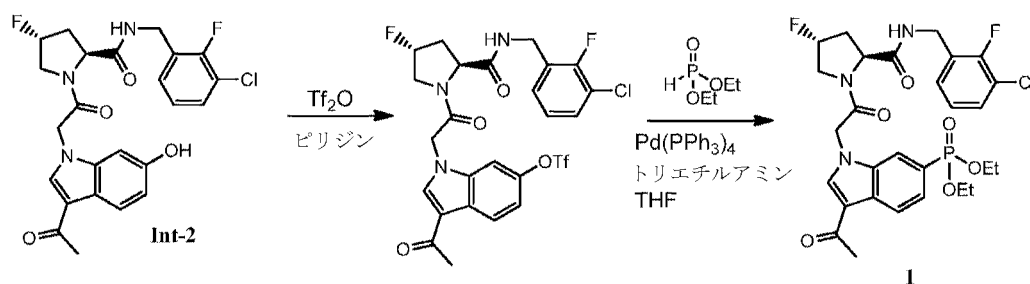
## 【 0 3 2 5】

tert - ブチル 2 - ( 3 - アセチル - 6 - ブロモ - 1 H - インドール - 1 - イル ) アセテート ( 6 7 m g ) を、ジオキサン ( 5 m L ) 中の 4 N HCl を用いて室温で一晩処理した。揮発性物質を減圧下で除去すると、2 - ( 3 - アセチル - 6 - ( ジエトキシホスホリル ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) 酢酸 Int - 4 が得られた。

## 【 0 3 2 6】

実施例 1 6 . ジエチル ( 3 - アセチル - 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 - インドール - 6 - イル ) ホスホネート ( 1 ) の合成

## 【化 5 9】



アルゴンガスの雰囲気下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( 2 5 0 μ L ) を、 (

50



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 ) - 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 ( 551 mg ) の冷却した ( 0 ) ピリジン ( 10 mL ) 溶液に滴加した。得られる溶液を 0 で 2 . 5 時間攪拌し、室温まで温め、減圧下で濃縮すると、油が得られた。この材料を酢酸エチル ( 75 mL ) に溶解し、得られる溶液をクエン酸の 1 M 水溶液 ( 2 × 25 mL ) で洗浄し、ブライン ( 25 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、減圧下で蒸発させると、粗生成物が得られた。この材料を、シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー ( メタノール / ジクロロメタン勾配、0 % v / v 5 % v / v ) により精製すると、3 - アセチル - 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 - インドール - 6 - イルトリフルオロメタンスルホネートが固体として得られた。LC - MS ( 方法 A ) :  $t_R$  2 . 24 分,  $m/z$  実測値 622 ( [ M + H ] <sup>+</sup> )。

10

# 【 0327 】

アルゴンガスの雰囲気下、テトラヒドロフラン ( 30 mL ) 中の 3 - アセチル - 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 - インドール - 6 - イルトリフルオロメタンスルホネート ( 526 mg )、亜リン酸ジエチル ( 1 . 2 mL )、トリエチルアミン ( 217  $\mu$  L )、及びテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 100 mg ) の混合物を、100 において密閉管内で 18 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残った残渣を、シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー ( メタノール / ジクロロメタン勾配、0 % v / v 5 % v / v ) により精製すると、ジエチル ( 3 - アセチル - 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 - インドール - 6 - イル ) ホスホネート 1 が固体として得られた。<sup>1</sup> H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , 300 K ) : ( 主回転異性体 )

20

1 . 20 ( 2 × t , J = 7 . 2 Hz , 6 H )、2 . 00 - 2 . 19 ( m , 1 H )、2 . 45 ( s , 3 H )、2 . 48 - 2 . 57 ( m , 1 H )、3 . 85 - 4 . 06 ( m , 5 H )、4 . 11 - 4 . 53 ( m , 4 H )、5 . 30 ( d , J = 17 . 0 Hz , 1 H )、5 . 43 - 5 . 60 ( m , 2 H )、6 . 99 ( m , 1 H )、7 . 23 ( m , 1 H )、7 . 41 ( m , 1 H )、7 . 52 ( m , 1 H )、7 . 92 ( m , 1 H )、8 . 32 ( m , 1 H )、8 . 40 ( s , 1 H )、8 . 61 ( t , J = 5 . 9 Hz , 1 H )。<sup>19</sup> F NMR ( 376 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , 300 K ) : ( 主回転異性体 ) - 176 . 1 ( s , 1 F )、- 121 . 8 ( s , 1 F )。<sup>31</sup> P NMR ( 162 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> , 300 K ) : ( 主回転異性体 ) 19 . 8 ( s )。LC - MS ( 方法 A ) :  $t_R$  1 . 83 分,  $m/z$  実測値 610 ( [ M + H ] <sup>+</sup> )。

30

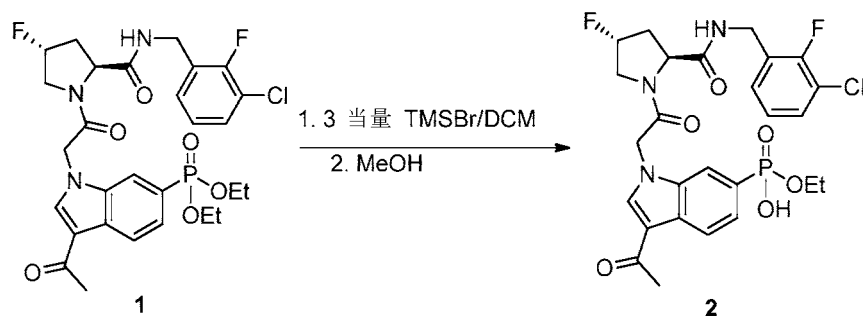
# 【 0328 】

実施例 17 . エチル水素 ( 3 - アセチル - 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 - インドール - 6 - イル ) ホスホネート ( 2 ) の合成

40



## 【化 6 0】



10

室温におけるアルゴンガスの雰囲気下、プロモトリメチルシラン（132 mg）を、ジエチル（3 - アセチル - 1 - （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 - オキシエチル） - 1H - インドール - 6 - イル）ホスホネート1（200 mg）のジクロロメタン（5 mL）溶液に室温で添加した。得られる溶液を3時間攪拌し（この時点で、混合物の大部分が所望のホスホン酸モノエチルとなったことがLC - MS分析により判定された）、減圧下で蒸発乾固させた。残渣を、ジクロロメタン及びメタノールの混合物（3 : 1 v/v、15 mL）で処理し、減圧下で蒸発させた。この処理を一度繰返し、残った固体を酢酸エチル（15 mL）で洗浄し、一晚真空乾燥させた。エチル水素（3 - アセチル - 1 - （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 - オキシエチル） - 1H - インドール - 6 - イル）ホスホネート2をHPLCにより精製すると、25 mgの固体が得られた。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, 300 K）：（主回転異性体） 1.15（t, J = 7.1 Hz, 3H）、2.00 - 2.19（m, 1H）、2.45（s, 3H）、2.46 - 2.56（m, 1H）、3.80 - 4.01（m, 3H）、4.13 - 4.54（m, 4H）、5.29（d, J = 17.3 Hz, 1H）、5.44 - 5.61（m, 2H）、7.04（m, 1H）、7.25（m, 1H）、7.43（m, 1H）、7.52（m, 1H）、7.90（d, J = 14.7 Hz, 1H）、8.29（m, 1H）、8.37（s, 1H）、8.64（t, J = 5.9 Hz, 1H）。<sup>19</sup>F NMR（376 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, 300 K）：（主回転異性体） -176.0（s, 1F）、-121.8（s, 1F）。<sup>31</sup>P NMR（162 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, 300 K）：（主回転異性体） 16.8（s）。LC - MS（方法A）：t<sub>R</sub> 1.20分, m/z 実測値 582（[M + H]<sup>+</sup>）。

20

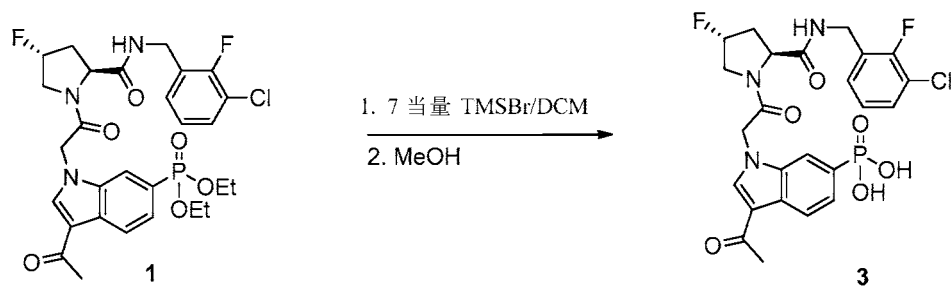
30

## 【0329】

実施例18. （3 - アセチル - 1 - （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 - オキシエチル） - 1H - インドール - 6 - イル）ホスホン酸（3）の合成

40

## 【化 6 1】



室温におけるアルゴンガスの雰囲気下、プロモトリメチルシラン（233 mg）を、ジ

50

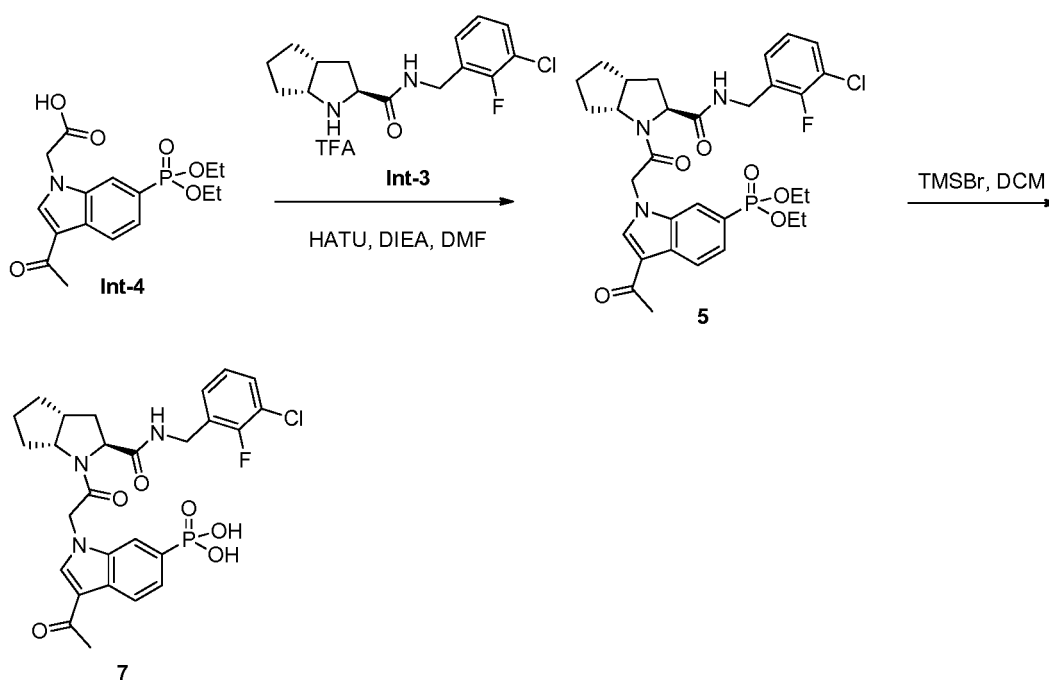


エチル(3-アセチル-1-(2-((2*S*, 4*R*)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)-4-フルオロピロリジン-1-イル)-2-オキシエチル)-1*H*-インドール-6-イル)ホスホネート1(150mg)のジクロロメタン(5mL)溶液に室温で添加した。得られる溶液を18時間攪拌し、減圧下で蒸発乾固させた。残った残渣を、ジクロロメタン及びメタノールの混合物(3:1 v/v、15mL)で処理し、減圧下で蒸発させた。この処理を一度繰返し、残った固体を酢酸エチル(15mL)で洗浄し、一晚真空乾燥させると、132mgの(3-アセチル-1-(2-((2*S*, 4*R*)-2-((3-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-オキシエチル)-1*H*-インドール-6-イル)ホスホン酸3が得られた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300K): (主回  
 10  
 転異性体) 2.01-2.20(m, 1H)、2.44(s, 3H)、2.38-2.49(m, 1H)、3.84-4.01(m, 1H)、4.14-4.56(m, 4H)、5.28(d, *J* = 17.1Hz, 1H)、5.43-5.62(m, 2H)、7.07(m, 1H)、7.26(m, 1H)、7.44(m, 1H)、7.55(m, 1H)、7.89(d, *J* = 14.5Hz, 1H)、8.26(m, 1H)、8.35(s, 1H)、8.66(t, *J* = 5.9Hz, 1H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300K): (主回  
 20  
 転異性体) -176.0(s, 1F)、-121.7(s, 1F)。<sup>31</sup>P NMR(162MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300K): (主回  
 転異性体) 14.2(s)。LC-MS(方法A): *t*<sub>R</sub> 1.06分, *m/z* 実測値 554([*M*+*H*)<sup>+</sup>)。

#### 【0330】

実施例19. (3-アセチル-1-(2-((2*S*, 3*aR*, 6*aR*)-2-((3-クロロ-2-フルオロベンジル)カルバモイル)ヘキサヒドロシクロペンタ[*b*]ピロール-1(2*H*)-イル)-2-オキシエチル)-1*H*-インドール-6-イル)ホスホン酸(7)の合成

#### 【化62】



DMF(2mL)中の2-(3-アセチル-6-(ジエトキシホスホリル)-1*H*-インドール-1-イル)酢酸Int-4(0.164mmol)及び(2*S*, 3*aR*, 6*aR*)-*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TFA塩Int-3(1.2当量)の混合物に、HATU(1.2当量)を添加した後、DIEA(3.0当量)を添加した。室温で1時間攪拌した後、揮発性物質を減圧下で除去し、残った残渣をカラムクロマトグラフィー(溶離液として

10

20

30

40

50



D C M 中の 7 % M e O H ) により精製すると、ジエチル ( 3 - アセチル - 1 - ( 2 - ( ( 2 S , 3 a R , 6 a R ) - 2 - ( ( 3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) カルバモイル ) ヘキサヒドロシクロペンタ [ b ] ピロール - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - オキシエチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ) ホスホネート 5 ( 4 3 m g ) が得られた。L C - M S ( 方法 A ) :  $t_R$  2 . 1 3 分 ,  $m/z$  実測値 6 3 2 ( [ M + H ]  $^+$  )。

【 0 3 3 1 】

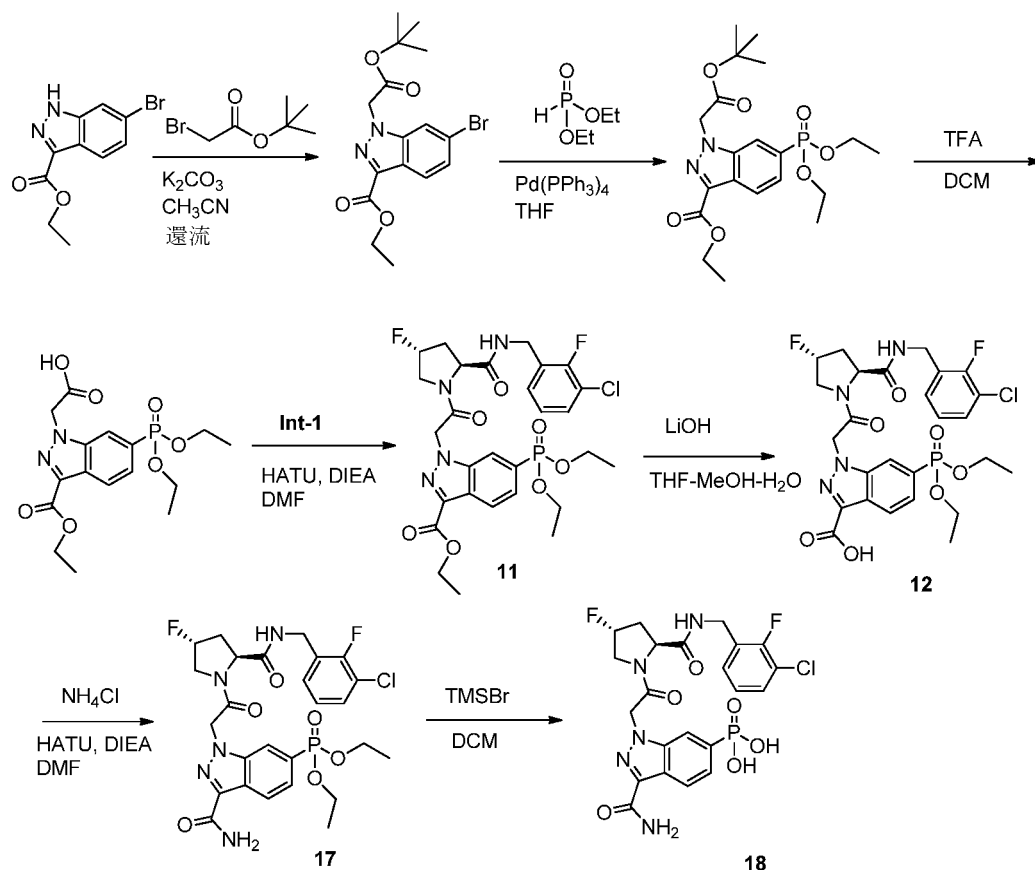
( 3 - アセチル - 1 - ( 2 - ( ( 2 S , 3 a R , 6 a R ) - 2 - ( ( 3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) カルバモイル ) ヘキサヒドロシクロペンタ [ b ] ピロール - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - オキシエチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ) ホスホネートを、D C M 中の T M S B r ( 7 当量 ) を用いて室温で一晩処理した。減圧下における蒸発後、残った残渣を、ジクロロメタン及びメタノールの混合物 ( 3 : 1 v / v 、 1 5 m L ) で処理し、減圧下で蒸発させた。この処理を一度繰返し、残った固体を酢酸エチル ( 1 5 m L ) で洗浄し、一晩真空乾燥させると、( 3 - アセチル - 1 - ( 2 - ( ( 2 S , 3 a R , 6 a R ) - 2 - ( ( 3 - クロロ - 2 - フルオロベンジル ) カルバモイル ) ヘキサヒドロシクロペンタ [ b ] ピロール - 1 ( 2 H ) - イル ) - 2 - オキシエチル ) - 1 H - インドール - 6 - イル ) ホスホン酸 7 ( 1 7 m g ) が得られた。 $^1H$  NMR ( 4 0 0 M H z , メタノール -  $d_4$  , 3 0 0 K ) : ( 主回転異性体 ) 1 . 4 9 - 1 . 5 3 ( m , 1 H ) 、 1 . 5 8 - 1 . 6 6 ( m , 1 H ) 、 1 . 7 0 - 1 . 8 0 ( m , 1 H ) 、 1 . 9 8 - 2 . 0 5 ( m , 1 H ) 、 2 . 1 7 - 2 . 2 3 ( m , 1 H ) 、 2 . 3 5 - 2 . 4 5 ( m , 2 H ) 、 2 . 8 8 - 2 . 9 4 ( m , 1 H ) 、 4 . 3 1 - 4 . 3 3 ( m , 2 H ) 、 4 . 4 5 - 4 . 4 7 ( m , 1 H ) 、 4 . 5 1 - 4 . 5 8 ( m , 1 H ) 、 5 . 0 8 ( d , J = 1 8 H z , 1 H ) 、 5 . 3 3 ( d , J = 1 7 H z , 1 H ) 、 6 . 9 5 ( t , J = 8 H z , 1 H ) 、 7 . 1 5 - 7 . 2 7 ( m , 2 H ) 、 7 . 5 6 ( t , J = 8 H z , 1 H ) 、 7 . 7 8 ( d , J = 1 5 H z , 1 H ) 、 8 . 2 5 ( s , 1 H ) 、 8 . 2 6 - 8 . 2 8 ( m , 1 H ) 。  $^{19}F$  NMR ( 3 7 6 M H z , メタノール -  $d_4$  , 3 0 0 K ) : ( 主回転異性体 ) - 1 2 3 . 3 ( s ) 。  $^{31}P$  NMR ( 1 6 2 M H z , メタノール -  $d_4$  , 3 0 0 K ) : ( 主回転異性体 ) 1 7 . 6 ( s ) 。 L C - M S ( 方法 A ) :  $t_R$  1 . 4 4 分 ,  $m/z$  実測値 5 7 6 ( [ M + H ]  $^+$  )。

【 0 3 3 2 】

実施例 2 0 . ( 3 - カルバモイル - 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 - オキシエチル ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル ) ホスホン酸 ( 1 8 ) の合成



## 【化 6 3】



10

20

エチル 6 - プロモ - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシレート ( 2 . 6 9 g 、 1 0 m m o l ) 及び t e r t - ブチル 2 - プロモアセテート ( 2 . 7 3 g 、 2 . 1 m L 、 1 4 . 0 m m o l ) の  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( 7 0 m L ) 溶液に、固形炭酸カリウム ( 3 . 1 8 g 、 2 3 m m o l ) を添加した。混合物を、アルゴンガスの雰囲気下、油浴内における還流において一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、C e l i t e ( 商標 ) のパッドを通じて濾過した。固形ケーキを  $\text{CH}_3\text{CN}$  ( 2 0 m L ) で洗浄し、合わせた溶液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、エチル 6 - プロモ - 1 - ( 2 - ( t e r t - ブトキシ ) - 2 - オキシエチル ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシレート ( 3 . 3 g ) が得られた。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  , 3 0 0 K ) : 1 . 4 5 ( s , 9 H ) 、 1 . 4 8 ( t ,  $J = 7 . 2 \text{ Hz}$  , 3 H ) 、 4 . 5 2 ( q ,  $J = 7 . 2 \text{ Hz}$  , 2 H ) 、 5 . 1 1 ( s , 2 H ) 、 7 . 4 2 ( d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) 、 7 . 5 6 ( s , 1 H ) 、 8 . 0 8 ( d ,  $J = 8 . 8 \text{ Hz}$  , 1 H ) 。

30

## 【 0 3 3 3 】

アルゴンガスの雰囲気下、テトラヒドロフラン ( 1 0 0 m L ) 中のエチル 6 - プロモ - 1 - ( 2 - ( t e r t - ブトキシ ) - 2 - オキシエチル ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシレート ( 3 . 3 g 、 8 . 6 m m o l ) 、 亜リン酸ジエチル ( 1 . 4 5 m L 、 1 1 . 2 m m o l ) 、 トリエチルアミン ( 1 . 7 8 m L 、 1 2 . 9 m m o l ) 、 及びテトラキス ( トリフェニルホスフィン ) パラジウム ( 0 ) ( 0 . 0 9 m m o l ) の混合物を、一晩加熱還流した。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。残った残渣を、シリカフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製すると、エチル 1 - ( 2 - ( t e r t - ブトキシ ) - 2 - オキシエチル ) - 6 - ( ジエトキシホスホリル ) - 1 H - インダゾール - 3 - カルボキシレートが油 ( 3 . 9 8 g ) として得られた。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z ,  $\text{CDCl}_3$  , 3 0 0 K ) : 1 . 3 3 ( t ,  $J = 7 . 2 \text{ Hz}$  , 6 H ) 、 1 . 4 5 ( s , 9 H ) 、 1 . 4 9 ( t ,  $J = 7 . 2 \text{ Hz}$  , 3 H ) 、 4 . 1 3 - 4 . 2 1 ( m , 4 H ) 、 4 . 5 3 ( q ,  $J = 7 . 2 \text{ Hz}$  , 2 H ) 、 5 . 2 2 ( s , 2 H ) 、 7 . 6 5 ( d d ,  $J$

40

50



= 0.8, 8.4 Hz, 1H)、8.02 (d, J = 15.2 Hz, 1H)、8.33 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H)。<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): 18.36。

#### 【0334】

エチル 1 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキシエチル) - 6 - (ジエトキシホスホリル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボキシレート (3.98 g、9.03 mmol) を 20 mL の DCM に溶解し、5 mL の TFA で処理した。混合物を室温で一晩撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を、トルエン (10 mL) で二度同時蒸発させた。乾燥させた残渣を次の合成工程に直接使用した。

#### 【0335】

2 - (6 - (ジエトキシホスホリル) - 3 - (エトキシカルボニル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) 酢酸 (2.18 g、4.37 mmol) を、(2S, 4R) - 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 - カルボキサミドヒドロクロリド Int - 1 (1.36 g、4.37 mmol)、HATU (1.91 g、5.02 mmol) 及び DMF (25 mL) と混合した。得られる溶液に、DIEA (4.5 mmol、0.78 mL) を滴加した。混合物を室温で 1 時間撹拌し、揮発性物質を減圧下で除去した。残った残渣を、10% 水性炭酸ナトリウム (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、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させた。溶液を濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製すると、エチル 1 - (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 - オキシエチル) - 6 - (ジエトキシホスホリル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボキシレート 11 が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (主回転異性体) 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 6H)、1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、2.04 - 2.18 (m, 1H)、2.46 - 2.57 (m, 1H)、3.92 - 4.02 (m, 1H)、4.04 - 4.08 (m, 4H)、4.11 - 4.36 (m, 2H)、4.38 - 4.48 (m, 4H)、5.53 (d, J = 52.8 Hz, 1H)、5.64 - 5.98 (m, 2H)、7.0 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.59 - 7.64 (m, 1H)、8.20 - 8.27 (m, 2H)、8.61 (t, J = 6.0, 1H)。<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (主回転異性体) 18.07。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (主回転異性体) -121.83、-176.17。LC (方法 A): t<sub>R</sub> = 2.15 分。LC/MS (EI) m/z: [M + H]<sup>+</sup> 641。

#### 【0336】

エチル 1 - (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 - オキシエチル) - 6 - (ジエトキシホスホリル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボキシレート 11 (692 mg、1.08 mmol) を、共溶媒 MeOH - THF - H<sub>2</sub>O (3 mL - 3 mL - 3 mL) に溶解した後、LiOH (42 mg、1.75 mmol) と混合した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残渣を 10% 水性クエン酸 (10 mL) で酸性化した。濾過によって白色固体を回収し、水で洗浄して、真空乾燥させると、1 - (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 - オキシエチル) - 6 - (ジエトキシホスホリル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボン酸 12 が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (主回転異性体) 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 6H)、2.04 - 2.20 (m, 1H)、2.46 - 2.57 (m, 1H)、3.87 - 4.02 (m, 1H)、3.98 - 4.08 (m, 4H)、4.17 - 4.38 (m, 2H)、4.40 - 4.45 (m, 2H)、5.53 (d, J = 52.8 Hz, 1H)



、5.64 - 5.98 (m, 2H)、7.01 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.59 - 7.64 (m, 1H)、8.21 - 8.27 (m, 2H)、8.61 (t, J = 6.0, 1H)。<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (主回転異性体) 18.27。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (主回転異性体) -121.83、-176.18。LC (方法A): t<sub>R</sub> = 1.65 分。LC/MS (EI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> 613。

# 【0337】

1 - (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 - オキシエチル) - 6 - (ジエトキシホスホリル) - 1H - インダゾール - 3 - カルボン酸 12 (584 mg、0.95 mmol) を、5 mL の DMF 中の NH<sub>4</sub>Cl (153 mg、2.85 mmol) と混合した。この溶液に、HATU (1.42 mmol) を添加した後、DIEA (3 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。残渣を10%水性炭酸ナトリウム (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。合わせた有機抽出物を水及びブラインで続けて洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させて、減圧下で濃縮した。残った残渣を、カラムクロマトグラフィーにより精製すると、ジエチル (3 - カルバモイル - 1 - (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 - オキシエチル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) ホスホネート 17 (547 mg) が得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (主回転異性体)

1.23 (t, J = 7.2 Hz, 6H)、2.02 - 2.18 (m, 1H)、2.46 - 2.55 (m, 1H)、3.88 - 4.02 (m, 1H)、3.98 - 4.08 (m, 4H)、4.17 - 4.45 (m, 4H)、5.55 (d, J = 52.8 Hz, 1H)、5.64 - 5.84 (m, 2H)、7.0 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.21 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.48 - 7.56 (m, 2H)、7.77 (s, 1H)、8.15 (d, J = 15.6 Hz, 1H)、8.33 - 8.36 (m, 1H)、8.64 (t, J = 6.0 Hz, 1H)。<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (主回転異性体) 18.48。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (主回転異性体) -121.80、-176.12。LC (方法A): t<sub>R</sub> = 1.59 分。LC/MS (EI) m/z: [M+H]<sup>+</sup> 612。

# 【0338】

ジクロロメタン (30 mL) 中のジエチル (3 - カルバモイル - 1 - (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 - オキシエチル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) ホスホネート 17 (230 mg、0.37 mmol) の混合物に、プロモトリメチルシラン (0.8 mL) をアルゴンガスの雰囲気下、室温で添加した。得られる溶液を一晩攪拌し、減圧下で蒸発乾固させた。残った残渣を、カラムクロマトグラフィー (DCM により10分間、5% AcOH を含有する勾配 0% - 30% MeOH により20分間溶出) により精製し、トルエン (20 mL) で二度同時蒸発させた。残渣を水で洗い流し、15 mL の CH<sub>3</sub>CN - H<sub>2</sub>O (3:1) に溶解し、凍結乾燥させると、18 (58 mg) が粉末として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K): (主回転異性体)

1.92 - 2.09 (m, 1H)、2.36 - 2.47 (m, 1H)、3.20 (br, 2H)、3.80 - 3.90 (m, 1H)、4.11 - 4.43 (m, 4H)、5.36 - 5.73 (m, 3H)、6.99 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.16 (t, J = 6.4 Hz, 1H)、7.32 - 7.36 (m, 2H)、7.46 - 7.51 (m, 1H)、7.64 (s, 1H)、8.98 (d, J = 14.8 Hz, 1H)、8.17 (dd, J = 2.8, 8.0 Hz, 1H)、8.57 (t, J = 5.6 Hz, 1H)、11.20 (br, 2H)。<sup>31</sup>P NMR (162 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300 K)



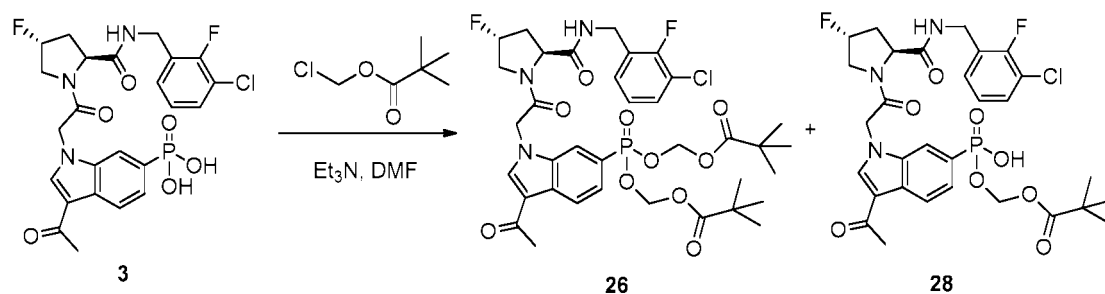
：（主回転異性体） 12.65。  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)：（主回転異性体） -121.69、-176.06。 LC（方法A）：  $t_R$  = 0.70分。 LC/MS (EI)  $m/z$ ：[M+H] $^+$  556。

# 【0339】

実施例 21. ((3-アセチル-1-(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)-1H-インドール-6-イル)ホスホリル)ビス(オキシ)ビス(メチレン)ビス(2,2-ジメチルプロパノエート)(26)及び((3-アセチル-1-(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)-1H-インドール-6-イル)(ヒドロキシ)ホスホリル)オキシ)メチルピバレート(28)の合成

10

# 【化64】



20

DMF (2.5 mL) 中の (3-アセチル-1-(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)-1H-インドール-6-イル)ホスホン酸 3 (128 mg、0.23 mmol)、クロロメチルピバレート (209 mg、1.4 mmol、6.0 当量)、及び TEA (143 mg、0.2 mL、6.0 当量) の混合物を、55 の油浴内で一晩加熱した。更なるクロロメチルピバレート (209 mg、1.4 mmol、6.0 当量) 及び TEA (143 mg、0.2 mL、6.0 当量) を添加し、反応混合物を 55 において 24 時間撹拌した。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。残った残渣を、カラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH により溶出) により精製すると、26 (89.3 mg) 及び 28 (18.9 mg) が得られた。26:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)：（主回転異性体） 1.03 (s, 18H)、2.05 - 2.20 (m, 1H)、2.46 (s, 3H)、2.50 - 2.60 (m, 1H)、3.81 - 3.98 (m, 1H)、4.12 - 4.47 (m, 4H)、5.29 - 5.51 (m, 2H)、5.60 - 5.63 (m, 5H)、7.0 (t, J = 8.0 Hz, 1H)、7.24 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.42 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、7.47 - 7.52 (m, 1H)、8.01 (d, J = 15.6 Hz, 1H)、8.32 - 8.35 (m, 1H)、8.43 (s, 1H)、8.62 (t, J = 6.0 Hz, 1H)。  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)：（主回転異性体） 19.97。  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)：（主回転異性体） -121.77、-176.00。 LC（方法A）：  $t_R$  = 2.41分。 LC/MS (EI)  $m/z$ ：[M+H] $^+$  782。28:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K)：（主回転異性体） 0.89 (s, 9H)、1.97 - 2.11 (m, 1H)、2.37 (s, 3H)、2.41 - 2.44 (m, 1H)、3.78 - 3.82 (m, 1H)、3.87 - 3.91 (m, 1H)、4.07 - 4.65 (m, 3H)、5.19 - 5.42 (m, 2H)、5.42 - 5.51 (m, 3H)、6.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.17 (t, J = 6.8 Hz, 1H)、7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.42 - 7.47 (m, 1H)、7.87 (d, J = 14.8 Hz, 1H)、8.20 - 8.23 (m, 1H)、8.29 (s, 1H)、8.54 (t, J = 5.6 Hz)。  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz

30

40

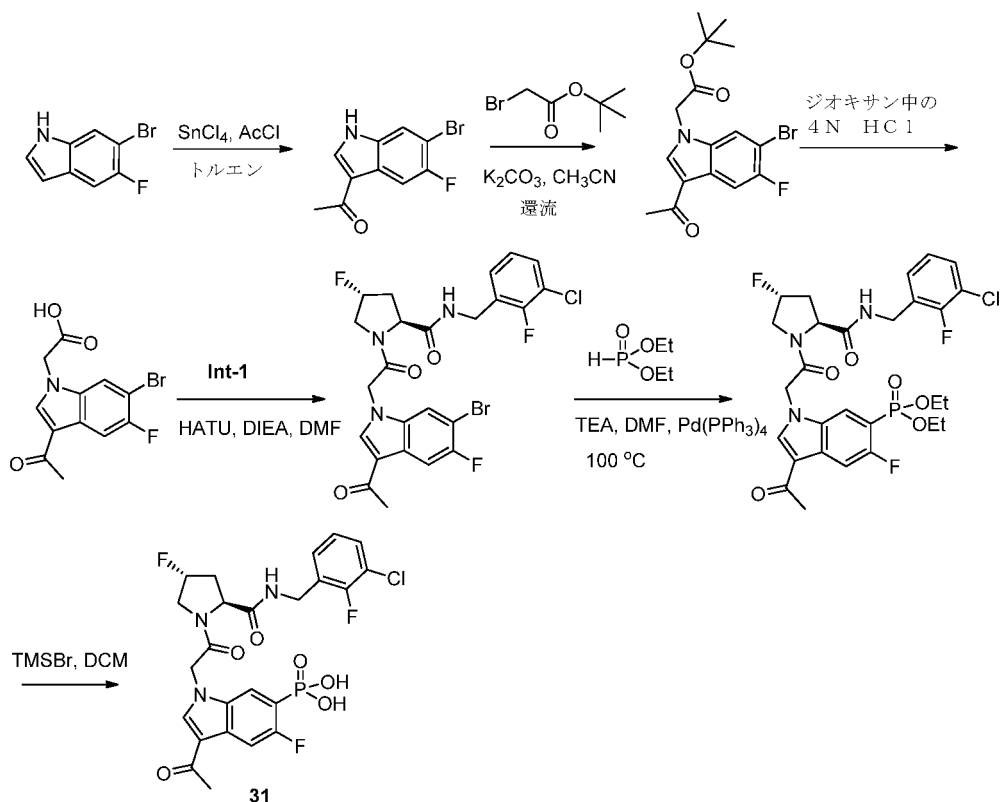
50



, DMSO- $d_6$ , 300 K): (主回転異性体) 16.52.  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, DMSO- $d_6$ , 300 K): (主回転異性体) -121.24、-176.00. LC (方法A):  $t_R$  = 1.14分. LC/MS (EI)  $m/z$ : [M+H] $^+$  668.

# 【0340】

実施例22. (3-アセチル-1-(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)-5-フルオロ-1H-インドール-6-イル)ホスホン酸(31)の合成【化65】



10

20

30

Int-4をもたらすtert-ブチル2-(3-アセチル-6-プロモ-1H-インドール-1-イル)アセテートの合成について記載したものと同様の手順を用いて、6-プロモ-5-フルオロ-1H-インドール(1g)から調製したtert-ブチル2-(3-アセチル-6-プロモ-5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)アセテート(1.28g)を、1,4-ジオキサン(20mL)中の4N HClを用いて室温で48時間処理した。揮発性物質を減圧下で除去すると、2-(3-アセチル-6-プロモ-5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)酢酸が得られ、これを次の合成工程に直接使用した。

# 【0341】

40

DMF(30mL)中の2-(3-アセチル-6-プロモ-5-フルオロ-1H-インドール-1-イル)酢酸及びInt-1(1.07g)の混合物を、HATU(2.63g)を用いて室温で処理した後、DIEA(2.83mL)を用いて処理した。室温で一晩攪拌した後、反応混合物を10%水性NaCl(300mL)に注ぎ入れた。濾過によって得られる析出物を回収し、溶離液としてDCM中のMeOHを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製すると、(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-6-プロモ-5-フルオロ-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-カルボキサミドが得られた。

# 【0342】

DMF(10mL)中の(2S, 4R)-1-(2-(3-アセチル-6-プロモ-5

50



-フルオロ-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(0.52g)、TEA(2当量)、及び亜リン酸ジエチル(10当量)の混合物に、アルゴンガスを10分間注入した(sparged)。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(115mg)を添加し、混合物をアルゴンガスの雰囲気下、100℃で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、溶離液としてDCM中のMeOHを用いたカラムクロマトグラフィーにより精製すると、ジエチル(3-アセチル-1-(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)-5-フルオロ-1H-インドール-6-イル)ホスホネートが得られた。

10

## 【0343】

DCM(1mL)中のジエチル(3-アセチル-1-(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)-5-フルオロ-1H-インドール-6-イル)ホスホネート(100mg)を、TMSBr(0.5mL)を用いて室温で一晩処理した。溶媒を減圧下で除去した後、残渣をDCM(20mL)中の20%MeOHで同時蒸発させ、EtOAcで洗浄すると、31(60mg)が得られた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K): (主回転異性体) 2.01-2.18(m, 1H)、2.42(s, 3H)、2.38-2.49(m, 1H)、3.84-4.01(m, 2H)、4.14-4.45(m, 4H)、5.26(d, J=17.1Hz, 1H)、5.50(d, J=52.8Hz, 1H)、5.51(d, J=17.2Hz, 1H)、7.06(t, J=8Hz, 1H)、7.24(t, J=8Hz, 1H)、7.41(t, J=8Hz, 1H)、7.83-7.88(m, 2H)、8.37(s, 1H)、8.62(t, J=5.9Hz, 1H)。<sup>19</sup>F NMR(376MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K): (主回転異性体) -177.0(s, 1F)、-121.7(s, 1F)、-114.5(s, 1F)。<sup>31</sup>P NMR(162MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K): (主回転異性体) 8.24(s)。LC-MS(方法A): t<sub>R</sub> 0.93分, m/z 実測値 572([M+H]<sup>+</sup>)。

20

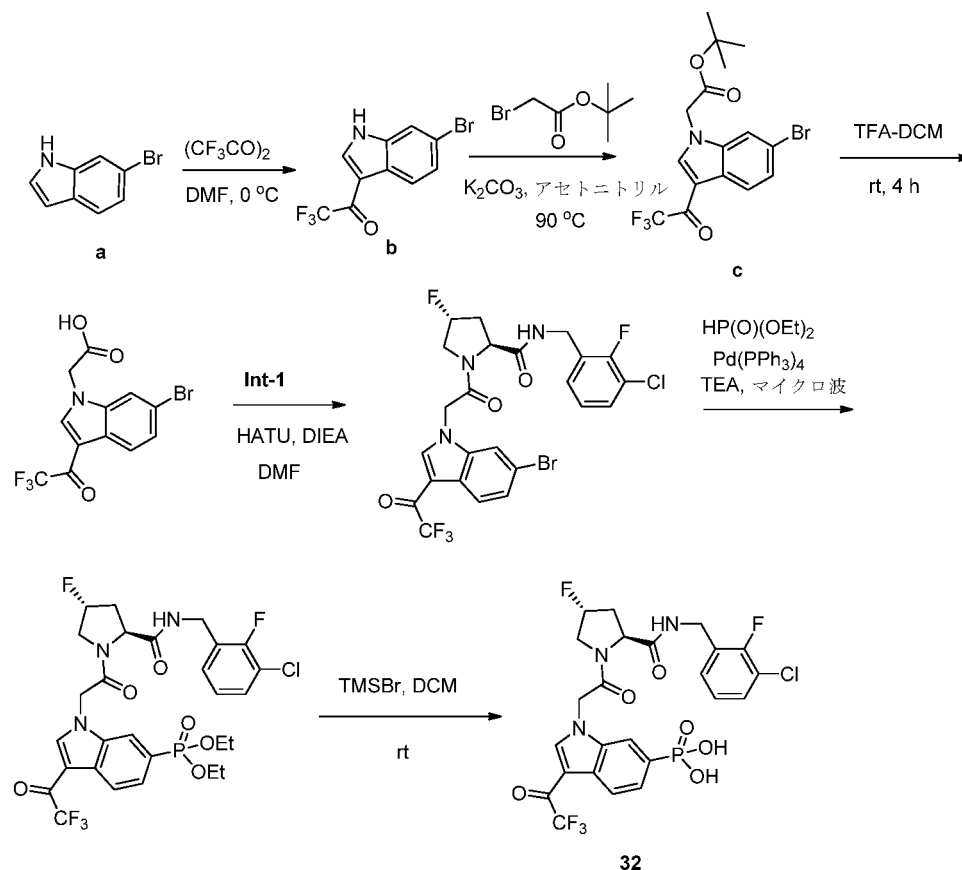
## 【0344】

実施例23. (1-(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-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1H-インドール-6-イル)ホスホン酸(32)の合成

30



## 【化 6 6】



10

20

32

30

40

50

6 - プロモインドール ( 1 . 0 g ) を DMF ( 10 mL ) に溶解し、氷浴内で冷却した。無水トリフルオロ酢酸 ( 0 . 85 mL ) をこの氷冷溶液に滴加し、この温度で 2 . 5 時間撹拌した。その後、50 mL の水を添加することによって反応混合物をクエンチした。濾過によって析出物を回収し、水で洗浄し、EtOAc に溶解して、溶液を NaHCO<sub>3</sub> の飽和水溶液で洗浄した。有機層を分離、乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、及び濃縮すると、1 - ( 6 - プロモ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノン ( 1 . 5 g ) が橙色の固体として得られ、これを次の合成工程に直接使用した。

## 【 0 3 4 5 】

無水アセトニトリル ( 45 mL ) 中の 1 - ( 6 - プロモ - 1 H - インドール - 3 - イル ) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタノン ( 1 . 45 g )、tert - ブチルプロモアセテート ( 0 . 8 mL )、及び炭酸カリウム ( 0 . 752 g ) の混合物を、5 時間還流させた。その後、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 混合物に取った。2 つの層を分離し、有機層を水で洗浄した。最後に、有機層を乾燥 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 及び濃縮した。得られる残渣を 15 mL のヘプタンとともに 30 分間撹拌し、氷浴内で冷却し、濾過し、固体を冷ヘプタン ( 10 mL ) で洗浄した。固体を高真空下で乾燥させると、tert - ブチル 2 - ( 6 - プロモ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) アセテート ( 1 . 6 g ) が得られた。

## 【 0 3 4 6 】

tert - ブチル 2 - ( 6 - プロモ - 3 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル ) - 1 H - インドール - 1 - イル ) アセテート ( 1 . 5 g ) を、ジオキサン ( 15 mL ) 中の 4 . 0 N HCl 中で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を DMF ( 15 mL ) に溶解した。Int - 1 ( 1 . 2 g ) を添加した後、DIEA ( 3 . 2 mL ) を添加した。この混合物を氷浴内で冷却し、HATU ( 1 . 7 g ) を添加した。その後、冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。その後、反応混合物を水 ( 150 mL ) に注ぎ入れ、濾過によって得られる固体を回収し、水で洗浄して、高真空下で乾燥させると、



(2S, 4R) - 1 - (2 - (6 - ブロモ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 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) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド (1.9 g) が得られた。

【0347】

DMF (2 mL) 中の (2S, 4R) - 1 - (2 - (6 - ブロモ - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 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) - 4 - フルオロピロリジン - 2 - カルボキサミド (0.1 g)、亜リン酸ジエチル (0.213 mL)、Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (38 mg)、及び TEA (46 µL) の混合物に、アルゴンガスを注入した。その後、反応ベッセルを密閉し、100 で30分間マイクロ波を照射した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をカラムクロマトグラフィー (DCM中の0% - 2.5% MeOH) により精製すると、ジエチル (1 - (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 - オキシエチル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 1H - インドール - 6 - イル) ホスホネート (40 mg) が淡黄色の固体として得られた。

10

【0348】

ジクロロメタン (1 mL) 中のジエチル (1 - (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 - オキシエチル) - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) - 1H - インドール - 6 - イル) ホスホネート (40 mg) を、TMSBr (1.1 mL) を用いて室温で2日間処理した。揮発性物質を減圧下で除去した。得られた残渣を、DCM (10 mL) に溶解した10% MeOHとともに蒸発させた。残った固体をtert - ブチルメチルエーテルでトリチュレートすると、32 (30 mg) が淡褐色の固体として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, 300 K): (主回転異性体) 1.91 - 2.18 (m, 1H)、2.67 - 2.89 (m, 1H)、3.87 - 4.53 (m, 4H)、5.45 (d, J = 17.2 Hz, 1H)、5.52 (d, J = 55.6 Hz, 1H)、5.67 (d, J = 17.2 Hz, 1H)、7.03 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H)、7.41 (t, J = 6.8 Hz, 2H)、7.69 (dd, J = 12, 8 Hz, 2H)、7.99 (d, J = 14.4 Hz, 1H)、8.27 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H)、8.58 (s, 1H)、8.62 (t, J = 5.6 Hz, 1H)。<sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>, 300 K): (主回転異性体) - 71.6、- 121.7、- 175.9。LC (方法A): t<sub>R</sub> = 1.54分。LC / MS (EI) m/z: 実測値, 608 ([M + H]<sup>+</sup>)。

20

30

【0349】

実施例24. 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25のアッセイを用いて化合物のIC<sub>50</sub>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IC<sub>50</sub>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IC<sub>50</sub>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IC<sub>50</sub>が10

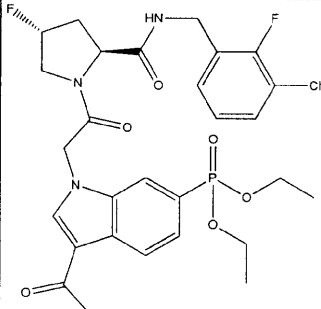
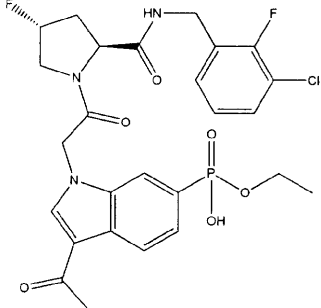
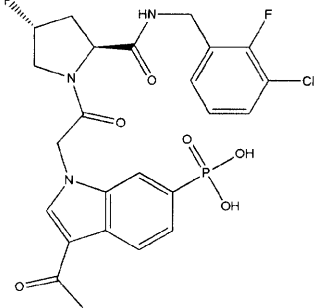
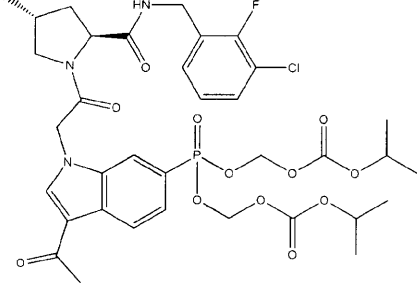
40

【0350】



【表 1】

表 1

化合物 番号	構造	名称	IC <sub>50</sub>	RT分 (方法 A 又 は B)	MS (M+1)
1		ジエチル 3-アセチル-1- -(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 キシエチル)-1H-イン ドール-6-イルホスホネ ート	***	1.83 (A)	610
2		エチル水素 3-アセチル-1- -(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 キシエチル)-1H-イン ドール-6-イルホスホ ネート	***	1.20 (A)	582
3		3-アセチル-1- (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-オキシエチ ル)-1H-インドール- 6-イルホスホン酸	***	1.06 (A)	554
4		((3-アセチル-1-(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-オキシエ チル)-1H-インドール -6-イル)ホスホリル) ビス(オキシ)ビス(メチ レン)イソプロピルジカー ボネート	***	2.31 (A)	786

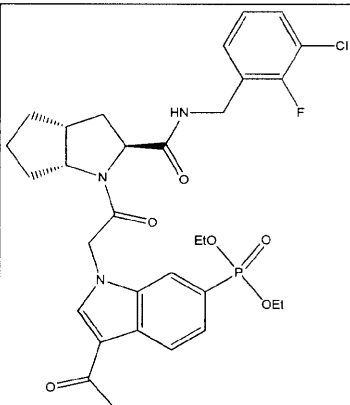
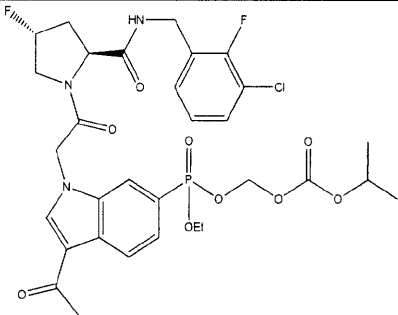
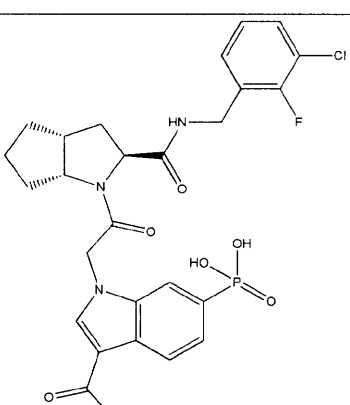
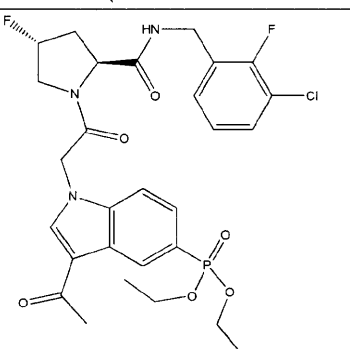
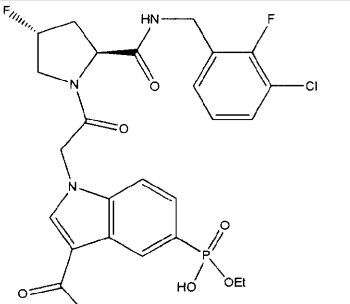
10

20

30

40



5		ジエチル 3-アセチル-1-((2S, 3aR, 6aR)-2-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-1H-インドール-6-イルホスホネート	**	2.13(A)	632
6		((3-アセチル-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)-2-オキソエチル)-1H-インドール-6-イル)(エトキシ)ホスホリルオキシ)メチルイソプロピルカーボネート	***	2.08(A)	698
7		3-アセチル-1-((2S, 3aR, 6aR)-2-(3-クロロ-2-フルオロベンジルカルバモイル)ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-1(2H)-イル)-2-オキソエチル)-1H-インドール-6-イルホスホン酸	***	1.44(A)	576
8		ジエチル 3-アセチル-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)-2-オキソエチル)-1H-インドール-5-イルホスホネート	***	1.74(A)	610
9		エチル水素 3-アセチル-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)-2-オキソエチル)-1H-インドール-5-イルホスホネート	*	1.19(A)	582

10

20

30

40



1 0		3-アセチル-1-((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-オキシエチル)-1H-インドール-5-イルホスホン酸	***	1.04(A)	554
1 1		エチル1-((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-オキシエチル)-6-(ジエトキシホスホリル)-1H-インダゾール-3-カルボキシレート	*	2.15(A)	641
1 2		1-((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-オキシエチル)-6-(ジエトキシホスホリル)-1H-インダゾール-3-カルボン酸	*	1.65(A)	613
1 3		メチル1-((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-オキシエチル)-6-(ジエトキシホスホリル)-1H-インドール-3-カルボキシレート	***	2.03(A)	626
1 4		1-((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-オキシエチル)-3-(メトキシカルボニル)-1H-インドール-6-イルホスホン酸	***	1.22(A)	570

10

20

30

40



15		ジエチル 3-カルバモイル-1-(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-オキシエチル)-1H-インドール-6-イルホスホネート	***	1.54(A)	611
16		3-カルバモイル-1-(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-オキシエチル)-1H-インドール-6-イルホスホン酸	***	0.72(A)	555
17		ジエチル 3-カルバモイル-1-(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-オキシエチル)-1H-インダゾール-6-イルホスホネート	***	1.59(A)	612
18		3-カルバモイル-1-(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-オキシエチル)-1H-インダゾール-6-イルホスホン酸	***	0.70(A)	556
19		ビス(2, 2, 2-トリフルオロエチル) 3-アセチル-1-(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-オキシエチル)-1H-インドール-6-イルホスホネート	***	2.26(A)	718

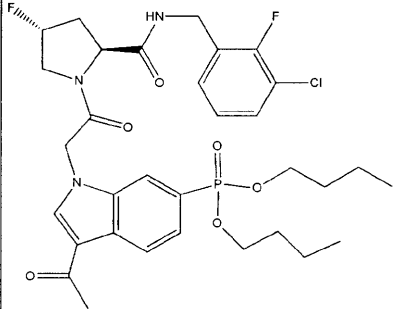
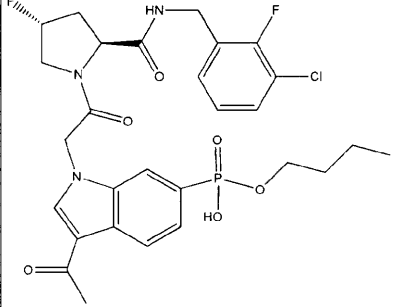
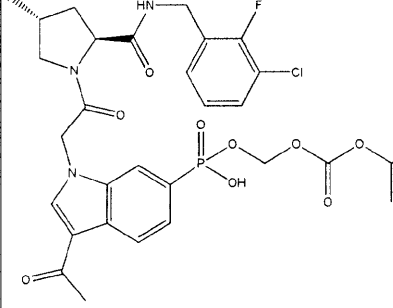
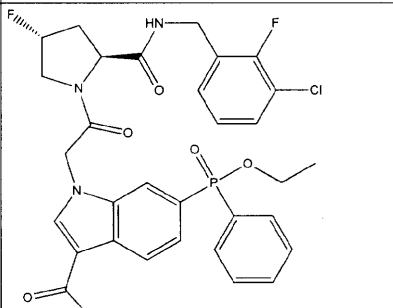
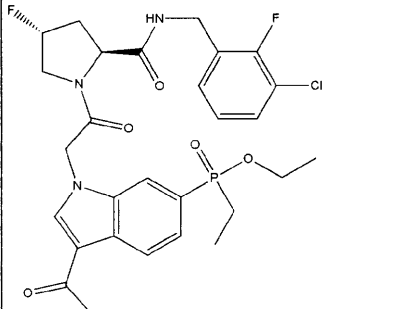
10

20

30

40



2 0		ジブチル 3-アセチル-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 キシエチル) - 1 H-イン ドール-6-イルホスホネ ート	***	2.47 (A)	666
2 1		ブチル水素 3-アセチル-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 キシエチル) - 1 H-イン ドール-6-イルホスホ ネート	***	1.49 (A)	610
2 2		((3-アセチル-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-オキシエ チル) - 1 H-インドール - 6-イル) (ヒドロキシ) ホスホリルオキシ) メチ ルイソプロピルカーボネ ート	***	1.34 (A)	670
2 3		エチル 3-アセチル-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-インド ール-6-イル (フェニル) ) ホスフィネート	***	1.97 (A)	642
2 4		エチル 3-アセチル-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-インド ール-6-イル (エチル) ) ホスフィネート	***	1.64 (A)	594

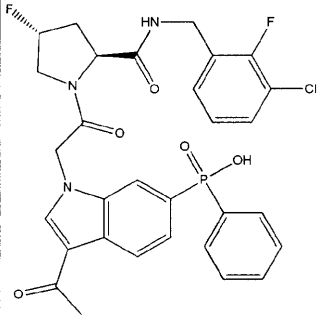
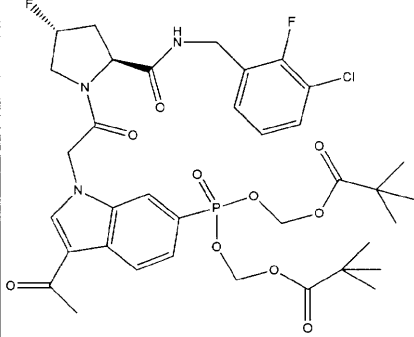
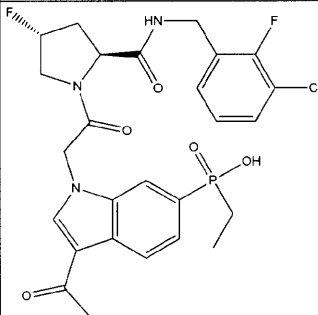
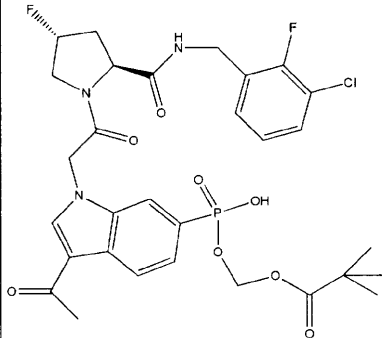
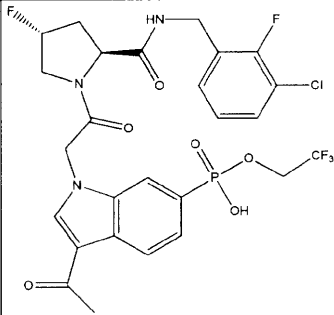
10

20

30

40



2 5		3-アセチル-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-オキシエチ ル) - 1 H-インドール- 6-イル (フェニル) ホス フィン酸	***	1.49 (A)	614
2 6		((3-アセチル-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-オキシエチ ル) - 1 H-インドール- 6-イル) ホスホリル) ビス (オキシ) ビス (メチ レン) ビス (2, 2-ジメ チルプロパノエート)	***	2.41 (A)	782
2 7		3-アセチル-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-オキシエチ ル) - 1 H-インドール- 6-イル (エチル) ホスフ イン酸	***	1.24 (A)	566
2 8		((3-アセチル-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-オキシエチ ル) - 1 H-インドール- 6-イル) (ヒドロキシ) ホスホリルオキシ) メチ ル ピバレート	***	1.14 (A)	668
2 9		2, 2, 2-トリフルオロ エチル水素 3-アセチル- 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 キシエチル) - 1 H-イ ンドール-6-イル)ホスホ ネート	***	1.08 (A)	636

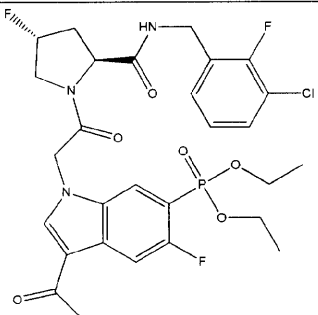
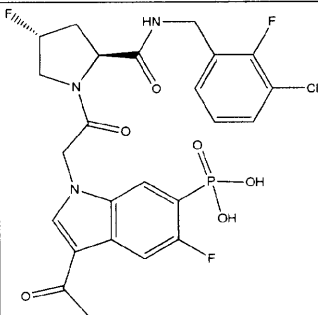
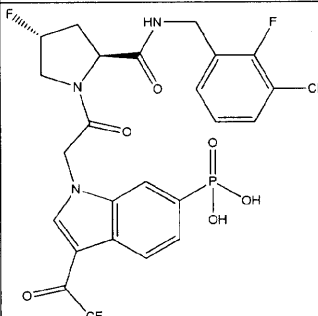
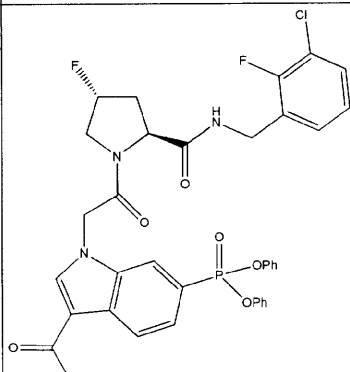
10

20

30

40



30		ジエチル 3-アセチル-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)-2-オキソエチル)-5-フルオロ-1H-インドール-6-イルホスホネート	***	1.41 (A)	628
31		3-アセチル-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)-2-オキソエチル)-5-フルオロ-1H-インドール-6-イルホスホン酸	***	0.93 (A)	572
32		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)-2-オキソエチル)-3-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)-1H-インドール-6-イルホスホン酸	***	1.54 (A)	608
33		ジフェニル 3-アセチル-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)-2-オキソエチル)-1H-インドール-6-イルホスホネート	***	2.44 (A)	707

10

20

30

## 【0351】

## 実施例 25 . ヒト D 因子アッセイ

最終濃度 80 nM のヒト D 因子 (ヒト血清から精製、Complement Technology, Inc.) を 50 mM トリス、1 M NaCl (pH 7.5) 中で様々な濃度の試験化合物とともに室温で 5 分間インキュベートする。合成基質 Z-L-Lys-SBzl 及び DTNB (エルマン試薬) を各々 100 μM の最終濃度で添加する。色の増大を、分光蛍光光度計において動態モードで 30 分間にわたって 30 秒の時点でマイクロプレートにおける OD<sub>405 nm</sub> で記録する。IC<sub>50</sub> 値を、試験化合物濃度に応じた補体 D 因子活性の阻害率から非線形回帰によって算出する。

40

## 【0352】

## 実施例 26 . 溶血アッセイ

溶血アッセイは、G. Ruiz-Gomez, et al., J. Med. Chem. (2009) 52: 6042-6052 によって以前に記載されている。アッセイでは赤色血液細胞 (red blood cells) (RBC)、ウサギ赤血球 (Complement Technologies から購入) を GVB バッファー (0.1%ゼ

50



ラチン、5 mM Veronal、145 mM NaCl、0.025% NaN<sub>3</sub>、pH 7.3) + 10 mM 最終濃度の Mg-EGTA を用いて洗浄する。細胞を  $1 \times 10^8$  細胞/mL の濃度で使用する。溶血アッセイの前に、ウサギ赤血球の 100% の溶解を達成するのに必要とされる正常ヒト血清 (NHS) の最適濃度を滴定によって決定する。NHS (Complement Technologies) を阻害剤とともに 37 で 15 分間インキュベートし、バッファー中のウサギ赤血球を添加し、37 で更に 30 分間インキュベートした。陽性対照 (100% の溶解) は血清及び RBC からなり、陰性対照 (0% の溶解) は Mg-EGTA バッファー及び RBC のみからなる。サンプルを 2000 g で 5 分間遠心分離し、上清を回収する。上清の光学密度を 405 nm で UV/可視分光光度計を用いてモニタリングする。各サンプルにおける溶解率を陽性対照 (100% の溶解) に対して算出する。

10

【0353】

B 部. 優先権書類の本文の援用

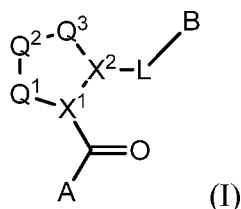
先願の優先権出願に対する完全な優先権を保証する目的で、2014年9月5日付けで出願された米国仮出願第 62/046,783 号の本文を引用することにより本明細書の一部をなすものとし、関連部分を下記に提示する。用語が重複する場合には、特許請求の範囲に用いられる用語は、他に指定されない又は特許請求の範囲の本文から明らかでない限り、上記の A 部に提示される用語を指すものとみなされるが、全ての開示が全ての開示される目的で本発明の一部とみなされる。

【0354】

本開示は式 I :

20

【化 67】



の化合物及びその薬学的に許容可能な塩を提供する。式 I において可変部分、例えば A、B、L、X<sup>1</sup>、X<sup>2</sup>、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup> 及び Q<sup>3</sup> は以下の値を有する。

30

【0355】

Q<sup>1</sup> は N(R<sup>1</sup>) 又は C(R<sup>1</sup>R<sup>1'</sup>) である。

【0356】

Q<sup>2</sup> は C(R<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>)、C(R<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>) - C(R<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>) 又は C(R<sup>2</sup>R<sup>2'</sup>) O である。

【0357】

Q<sup>3</sup> は N(R<sup>3</sup>)、S 又は C(R<sup>3</sup>R<sup>3'</sup>) である。

【0358】

(a) X<sup>1</sup> 及び X<sup>2</sup> は独立して N 若しくは CH であり、又は (b) X<sup>1</sup> 及び X<sup>2</sup> はともに C=C である。

40

【0359】

R<sup>1</sup>、R<sup>1'</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>3'</sup> 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、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルカノイル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> チオアルキル、ヒドロキシ C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アミノ C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、-OC(O)R<sup>9</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>、-C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-OC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-NR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>10</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル及び C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルコキシ (ここで R<sup>9</sup> 及び R<sup>10</sup> はいずれの場合にも独立して水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル及び (C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シ

50



クロアルキル)  $C_0 \sim C_4$  アルキルから選ばれる)、

(d) -  $C_0 \sim C_4$  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)。

【0360】

さらに、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)  $R^1$  及び  $R^{1'}$  又は  $R^3$  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)  $R^2$  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、

(g)  $R^2$  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(e)、(f)及び(g)は非置換であるか、又は1つ若しくは複数のハロゲン若しくはメチル置換基で置換され、

(h)  $R^1$  及び  $R^2$  はともに3員の炭素環を形成していてもよく、

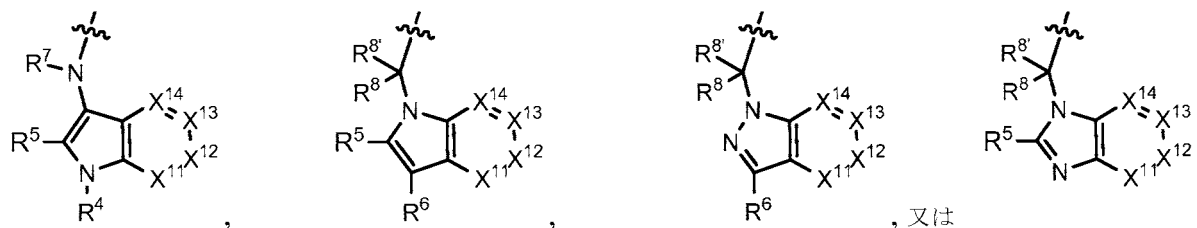
(i)  $R^1$  及び  $R^2$  はともに4員～6員の炭素環、又はN、O及びSから独立して選ばれる1個若しくは2個のヘテロ原子を含有する4員～6員の複素環を形成していてもよく、

(j)  $R^2$  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、いずれの場合も環(g)、(h)及び(i)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-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い。

【0361】

Aは(k)及び(1)から選ばれる複素環基であり、ここで(k)は、

【化68】



であり、(1)は、

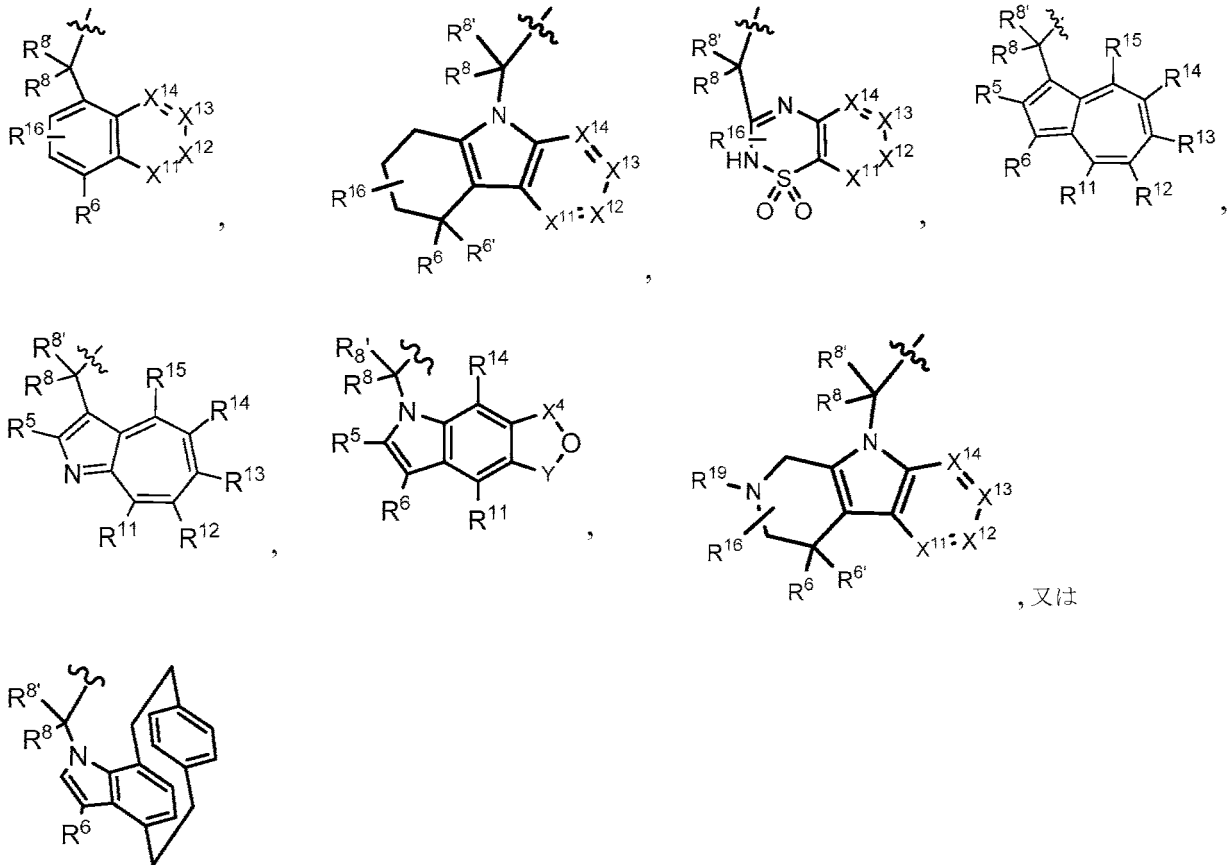
10

20

30



## 【化 6 9】



10

20

である。

## 【 0 3 6 2 】

$X^4$  は  $B(OH)$  であり、 $Y$  は  $CHR^9$  であるか、又は  $X^4$  は  $CHR^9$  であり、 $Y$  は  $B(OH)$  である。

## 【 0 3 6 3 】

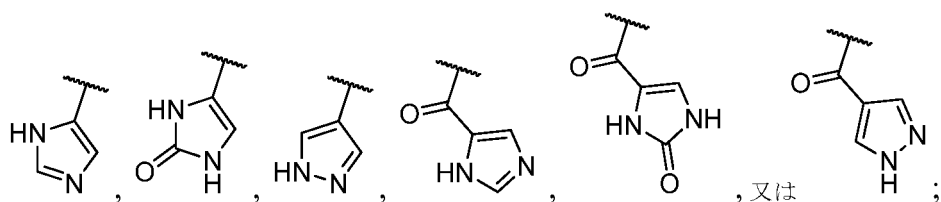
30

$R^4$  は (m) 又は (n) である：

(m)  $-CHO$ 、 $-CONH_2$  又は  $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、

(n) 水素、 $-SO_2NH_2$ 、 $-C(CH_2)F$ 、 $-CH(CF_3)NH_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  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)、 $-C(O)C_0 \sim C_2$  アルキル ( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル)、

## 【化 7 0】



40

いずれの場合も水素、 $-CHO$  及び  $-CONH_2$  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、 $C_1 \sim C_2$  アルキル、 $C_1 \sim C_2$  アルコキシ、 $-C_0 \sim C_2$  アルキル (モノ-及びジ- $C_1 \sim C_4$  アルキルアミノ)、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル及び  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシの 1 つ若しくは複数で置換される。

## 【 0 3 6 4 】

$R^5$  及び  $R^6$  は独立して (o) 及び (p) から選ばれる：

50



(o) -CHO、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(CH<sub>3</sub>)又はC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>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<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、ビニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、-C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル)、-C(O)C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル)、-P(O)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)R<sup>9</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、-C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>、フェニル又は5員若しくは6員のヘテロアリール。

【0365】

水素、ヒドロキシル、シアノ及び-COOH以外のR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>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<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシ、-C<sub>0</sub>～C<sub>2</sub>アルキル(モノ-及びジ-C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルアミノ)、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>ハロアルキル及びC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>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。

10

【0366】

R<sup>6</sup>は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル若しくはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルコキシであるか、又はR<sup>6</sup>及びR<sup>6</sup>はともにオキソ、ビニル若しくはイミノ基を形成していてもよい。

【0367】

R<sup>7</sup>は水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル又は-C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル)である。

20

【0368】

R<sup>8</sup>及びR<sup>8</sup>は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ及び(C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキルアミノ)C<sub>0</sub>～C<sub>2</sub>アルキルから選ばれるか、又はR<sup>8</sup>及びR<sup>8</sup>はともにオキソ基を形成する。

【0369】

R<sup>16</sup>はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルカノイル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、-C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(モノ-及びジ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ)、-C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル)、C<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>ハロアルキル及びC<sub>1</sub>～C<sub>2</sub>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。

30

【0370】

R<sup>19</sup>は水素、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルカノイル、-SO<sub>2</sub>C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、(モノ-及びジ-C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルアミノ)C<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル、-C<sub>0</sub>～C<sub>4</sub>アルキル(C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル)であり、いずれの場合も水素以外のR<sup>19</sup>はハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、-COOH及び-C(O)OC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>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置換される。

【0371】

X<sup>11</sup>はN又はCR<sup>11</sup>である。

【0372】

X<sup>12</sup>はN又はCR<sup>12</sup>である。

40

【0373】

X<sup>13</sup>はN又はCR<sup>13</sup>である。

【0374】

X<sup>14</sup>はN又はCR<sup>14</sup>である。

【0375】

X<sup>15</sup>はN又はCR<sup>15</sup>である。

【0376】

X<sup>11</sup>、X<sup>12</sup>、X<sup>13</sup>、X<sup>14</sup>及びX<sup>15</sup>のうち2つ以下がNである。

【0377】

50



$R^{11}$ 、 $R^{14}$  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、 $-O(PO)(OR^9)_2$ 、 $-(PO)(OR^9)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  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 - 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)、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル及び  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシから選ばれる。

# 【0378】

$R^{12}$  及び  $R^{13}$  は独立して (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  $NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2R^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$  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 - 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)  $-C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-C_2 \sim C_6$  アルキニル  $R^{23}$ 、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、 $-JC_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $-B(OH)_2$ 、 $-JC(O)NR^9R^{23}$ 、 $-JOSO_2OR^{21}$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1 \sim 4}S(O)R^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 4}S(O)NR^{21}NR^{22}$ 、 $-JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JOP(O)(OR^{21})R^{22}$ 、 $-JP(O)(OR^{21})R^{22}$ 、 $-JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JSP(O)(OR^{21})(R^{22})$ 、 $-JSP(O)(R^{21})(R^{22})$ 、 $-JNR^9P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$ 、 $-JNR^9P(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JC(S)R^{21}$ 、 $-JNR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-JNR^9S(O)NR^{10}R^{22}$ 、 $-JNR^9SO_2NR^{10}R^{22}$ 、 $-JSO_2NR^9COR^{22}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 4}SO_2NR^{21}R^{22}$ 、 $-JSO_2NR^9CONR^{21}R^{22}$ 、 $-JNR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-JC(O)NR^{21}SO_2R^{22}$ 、 $-JC(NH_2)NR^{22}$ 、 $-JC(NH_2)NS(O)_2R^{22}$ 、 $-JOC(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-JOC(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-JNR^9C(O)OR^{10}$ 、 $-JNR^9C(O)OR^{23}$ 、 $-JNR^{21}OC(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 4}C(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-JC(O)R^{24}R^{25}$ 、 $-JNR^9C(O)R^{21}$ 、 $-JC(O)R^{21}$ 、 $-JNR^9C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-JNR^9C(O)NR^{10}R^{23}$ 、 $-JNR^9C(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-CCR^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 4}OC(O)R^{21}$ 、 $-JC(O)OR^{23}$ 、 $-C_2 \sim C_4$  アルキル  $R^{23}$ 、 $-C_2 \sim C_4$  アルケニル  $R^{23}$ 、 $-C_2 \sim C_4$  アルキニル  $R^{23}$  及び  $-J$  パラシクロファン。

# 【0379】

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。

# 【0380】

10

20

30

40

50



$R^{21}$  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、 $C_1 \sim C_6$  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。

## 【0381】

$R^{23}$  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。

## 【0382】

$R^{24}$  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。

## 【0383】

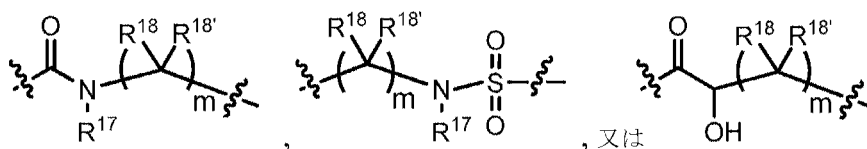
いずれの場合も (s) は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、 $-B(OH)_2$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-C_0 \sim C_2$  アルキル (モノ- 及びジ-  $C_1 \sim C_4$  アルキルアミノ)、 $C_1 \sim C_6$  アルキルエステル、 $C_1 \sim C_4$  アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$  ヒドロキシルアルキル、 $C_1 \sim C_2$  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。

## 【0384】

L は (t)、(u) 又は (v) のいずれかである：

(t) は式：

## 【化71】

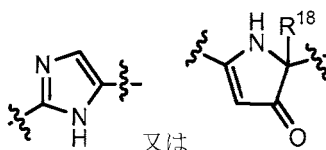


(式中、 $R^{17}$  は水素若しくは  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり、 $R^{18}$  及び  $R^{18'}$  は独立して水素、ハロゲン及びメチルから選ばれ、m は 0、1、2 又は 3 である) の基であり、

(u) は結合であり、

(v) は式：

## 【化72】



の基である。

## 【0385】

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 個のヘテロ原子及び 1 つの環当た

10

20

30

40

50



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。

【0386】

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、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  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  $NR^9 R^{10}$ 、 $-SO_2 R^9$ 、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル及び  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ、

(x) ニトロ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  チオアルキル、 $-JC_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $-B(OH)_2$ 、 $-JC(O)NR^9 R^{23}$ 、 $-JO$   
 $SO_2 OR^{21}$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1 \sim 4} S(O)R^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 4} S$   
 $(O)NR^{21} R^{22}$ 、 $-JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JOP(O)(OR^{21})R^{22}$ 、 $-JP(O)(OR^{21})R^{22}$ 、 $-JOP(O)R^{21} R^{22}$ 、 $-JP(O)R^{21} R^{22}$ 、 $-JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JSP(O)(OR^{21})(R^{22})$ 、 $-JSP(O)(R^{21})(R^{22})$ 、 $-JNR^9 P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$ 、 $-JNR^9 P(O)(OR^{21})(NHR^{22})$ 、 $-JNR^9 P(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JC(S)R^{21}$ 、 $-JNR^{21} SO_2 R^{22}$ 、 $-JNR^9 S(O)NR^{10} R^{22}$ 、 $-JNR^9 SO_2 NR^{10} R^{22}$ 、 $-JSO_2 NR^9 COR^{22}$ 、 $-JSO_2 NR^9 CONR^{21} R^{22}$ 、 $-JNR^{21} SO_2 R^{22}$ 、 $-JC(O)NR^{21} SO_2 R^{22}$ 、 $-JC(NH_2)NR^{22}$ 、 $-JC(NH_2)NS(O)_2 R^{22}$ 、 $-JOC(O)NR^{21} R^{22}$ 、 $-JNR^{21} C(O)OR^{22}$ 、 $-JNR^{21} OC(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 4} C(O)NR^{21} R^{22}$ 、 $-JC(O)R^{24} R^{25}$ 、 $-JNR^9 C(O)R^{21}$ 、 $-JC(O)R^{21}$ 、 $-JNR^9 C(O)NR^{10} R^{22}$ 、 $-CCR^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 4} OC(O)R^{21}$  及び  $-JC(O)OR^{23}$  (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、 $-B(OH)_2$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  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 - 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)、

(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 - 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、

(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 - 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  $C_1 \sim C_2$

10

20

30

40

50



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)。

【0387】

X<sup>2</sup> 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。式 I の化合物又は塩を薬学的に許容可能な担体とともに含む医薬組成物も開示される。

【0388】

治療有効量の式 I の化合物又は塩をかける治療を必要とする患者に投与することを含む、加齢黄斑変性及び網膜変性等の補体カスケード D 因子によって媒介される障害を治療又は予防する方法も開示される。

【0389】

優先権書類の専門用語

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。文脈により明らかに禁忌とされない場合に、各々の化合物名は化合物の遊離酸又は遊離塩基形態及び化合物の全ての薬学的に許容可能な塩を含む。

【0390】

「式 I」という用語は任意の鏡像異性体、ラセミ体及び立体異性体、並びにかかる化合物の全ての薬学的に許容可能な塩を含む、式 I を満たす全ての化合物を包含する。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 I A 及び式 I B 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。

【0391】

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。オープンエンドな移行句「含む (comprising)」は、中間的な移行句「から本質的になる (consisting essentially of)」及びクローズドエンドな語句「からなる (consisting of)」を包含する。これら 3 つの移行句の 1 つを挙げる又は「含有する (containing)」若しくは「含む (including)」等の代替移行句を用いる請求項は、文脈又は技術分野により明らかに除外されない限り、任意の他の移行句を用いて書かれ得る。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。任意及び全ての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。本明細書中のいかなる言葉も、本明細書で使用される本発明の実施に対して重要な任意の特許請求されない要素を示すものと解釈されないものとする。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。

【0392】

式 I の化合物は、任意の位置に同位体置換を有する全ての式 I の化合物を含む。同位体は同じ原子番号を有するが質量数が異なる原子を含む。一般的な例として、限定されるものではないが、水素の同位体は三重水素及び重水素を含み、炭素の同位体は <sup>11</sup>C、<sup>13</sup>C 及び <sup>14</sup>C を含む。式 I の化合物が特定の位置で中程度又は高いレベルの重水素化 (重水素による水素の置換) を必要とする場合、式 I は他の位置が同位体濃縮された実施形態を含む。

【0393】

「活性薬剤」は患者に単独で又は別の化合物、要素若しくは混合物と組み合わせて投与した場合に、患者に対して直接的又は間接的に生理的效果をもたらす化合物 (本明細書に

10

20

30

40

50



開示の化合物を含む)、要素又は混合物を意味する。間接的な生理的效果は代謝産物又は他の間接的な機序を介して生じ得る。

#### 【0394】

2つの文字又は記号間にないダッシュ記号(「-」)は、置換基の付着点を示すために用いられる。例えば、 $-(C=O)NH_2$ はケト( $C=O$ )基の炭素を介して付着する。

#### 【0395】

「アルキル」は指定数の炭素原子、概して1個～約12個の炭素原子を有する分岐又は直鎖状の飽和脂肪族炭化水素基である。 $C_1 \sim C_6$ 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アルキル基を示す。他の実施形態は1個～8個の炭素原子、1個～4個の炭素原子又は1個若しくは2個の炭素原子を有するアルキル基、例えば $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル及び $C_1 \sim C_2$ アルキルを含む。 $C_0 \sim C_n$ 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)、又は指定数の炭素原子、この場合1個、2個、3個若しくは4個の炭素原子を有するアルキル鎖によって付着する。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、3-メチルブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル及び*sec*-ペンチルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

#### 【0396】

「アルケニル」は指定数の炭素原子を有する、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。アルケニルの例としては、エテニル及びプロベニルが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0397】

「アルキニル」は指定数の炭素原子を有する、鎖に沿って任意の安定した点に生じ得る1つ又は複数の二重炭素間三重結合を有する分岐又は直鎖脂肪族炭化水素基である。

#### 【0398】

「アルキレン」は二価の飽和炭化水素である。アルキレンは1個～8個の炭素原子、1個～6個の炭素原子又は指示数の炭素原子を有する基、例えば $C_1 \sim C_4$ アルキレンを含む。

30

#### 【0399】

「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2個～8個の炭素原子、2個～6個の炭素原子又は指示数の炭素原子を有する基、例えば $C_2 \sim C_4$ アルケニレンを含む。

#### 【0400】

「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2個～8個の炭素原子、2個～6個の炭素原子又は指示数の炭素原子を有する基、例えば $C_2 \sim C_4$ アルケニレンを含む。

40

#### 【0401】

「アルコキシ」は、酸素架橋( $-O-$ )によって置換する基に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。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、置換する基に硫黄架橋( $-S-$ )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。

#### 【0402】

「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指示

50



数の炭素原子を有する上で規定のアルケニル基である。

【0403】

「アルカノイル」は、カルボニル ( $C=O$ ) 架橋によって置換される基に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。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。

【0404】

「アルキルエステル」は、置換する基に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。

【0405】

「炭素環式基」は全てが炭素環原子を含有する飽和した、不飽和の又は部分的に不飽和の (例えば芳香族) 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。

【0406】

「炭素環式環」は全てが炭素環原子を含有する飽和した、不飽和の又は部分的に不飽和の (例えば芳香族) 環である。炭素環は典型的には3個～7個の炭素原子の1つの環を含有し、又は「炭素環式基」は各々が3個～7個の炭素原子を含有する1つの炭素環若しくは2つの縮合炭素環を含有し得る。炭素環の例としては、フェニル、シクロヘキセニル、シクロヘキシル及びシクロプロピル環が挙げられる。

【0407】

「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。

【0408】

「シクロアルキル」は指定数の炭素原子を有する飽和炭化水素環基である。単環式シクロアルキル基は、典型的には3個～約8個の炭素環原子又は3個～7個 (3個、4個、5個、6個又は7個) の炭素環原子を有する。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。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルが挙げられる。

【0409】

「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、指定数の炭素原子を有する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、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。

【0410】

「ハロアルコキシ」は、酸素架橋 (アルコールラジカル酸素) 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。

【0411】

「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。

【0412】

「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。「ハロ」又は「ハロゲン」はフルオロ、クロロ、プロモ及びヨードのいずれかを示す。

【0413】

「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。典型的なアリール基は1つ～3つの単独の、縮合した又はペンダント環を含有し、環原子が6～約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

10

20

30

40

50



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 1 - ナフチル及び 2 - ナフチル及びビ - フェニルを含むフェニル、ナフチルが挙げられる。

【0414】

「複素環」は N、O 及び S から独立して選ばれる 1 個 ~ 4 個の環ヘテロ原子、又は指定される場合に N、O、S 及び B を含有し、残りの環原子が炭素である飽和した、不飽和の又は部分的に不飽和の（例えば芳香族）環である。「複素環基」は 3 個 ~ 7 個の環原子の 1 つの複素環又は各々が 3 個 ~ 7 個の環原子を含有し、少なくとも一方の環が複素環である 2 つの縮合環を含有し得る。

10

【0415】

「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。

【0416】

「ヘテロアリール」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指示数の環原子を有す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。単環式ヘテロアリール基は、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、二環式ヘテロアリール基は 9 員又は 10 員のヘテロアリール基、すなわち 1 つの 5 員 ~ 7 員芳香環が第 2 の芳香環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。ヘテロアリール基中の 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。ヘテロアリール基中の S 及び O 原子の総数は 2 を超えないことが好ましい。芳香族複素環中の S 及び O 原子の総数は 1 を超えないことが特に好ましい。ヘテロアリール基の例としては、オキサゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾリル、ピリジジニル、ピリジリル、ピリミジニル、ピロリル、キノリニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニルピラゾリル、チオフェニル、トリアゾリル、ベンゾ [d] オキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサジアゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、フラニル、イミダゾリル、インドリル及びイソオキサゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリールオキシ」は、置換した基に酸素架橋を介して結合した記載のヘテロアリール基である。

20

30

【0417】

「ヘテロシクロアルキル」は 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し、残りの環原子が炭素である飽和環基である。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。

【0418】

「モノ - 及び / 又はジ - アルキルアミノ」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指示数の炭素原子を有する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 - 及びジ - ア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。

40

【0419】

「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て置き換えられることを意味する。置換基がオキシ（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。オキシ基が芳香族部分を置換する場合、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、オキシによって置換されるピリ

50



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。安定した化合物又は安定した構造は、反応混合物からの単離及びその後の効果的な治療剤への配合に耐えるほど十分に頑強である化合物を含むことが意図される。他に指定のない限り、置換基はコア構造に関して名付けられる。例えば、アミノアルキルが考え得る置換基として挙げられる場合、この置換基のコア構造への付着点はアルキル部分にあることを理解されたい。

#### 【0420】

「置換された」又は「任意に置換された」位置上に存在し得る好適な基としては、例えばハロゲン；シアノ；ヒドロキシル；ニトロ；アジド；アルカノイル（ $C_2 \sim C_6$  アルカノイル基等）；カルボキサミド；1個～約8個の炭素原子若しくは1個～約6個の炭素原子を有するアルキル基（シクロアルキル基を含む）；1つ若しくは複数の不飽和結合及び2個～約8個若しくは2個～約6個の炭素原子を有する基を含むアルケニル及びアルキニル基；1つ若しくは複数の酸素結合及び1個～約8個若しくは1個～約6個の炭素原子を有するアルコキシ基；フェノキシ等のアリーロキシ；1つ若しくは複数のチオエーテル結合及び1個～約8個の炭素原子若しくは1個～約6個の炭素原子を有するものを含むアルキルチオ基；1つ若しくは複数のスルフィニル結合及び1個～約8個の炭素原子若しくは1個～約6個の炭素原子を有するものを含むアルキルスルフィニル基；1つ若しくは複数のスルホニル結合及び1個～約8個の炭素原子若しくは1個～約6個の炭素原子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原子及び1個～約8個若しくは1個～約6個の炭素原子を有する基を含むアミノアルキル基；6個以上の炭素及び1つ若しくは複数の環を有するアリール（例えばフェニル、ビフェニル、ナフチル等、各々の環は置換又は非置換の芳香族である）；1つ～3つの単独の若しくは縮合した環及び6個～約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）；1つ～3つの単独の若しくは縮合した環及び6個～約18個の環炭素原子を有するアリールアルコキシ（ベンジロキシが例示的なアリールアルコキシ基である）；又は1つの環当たり3つ～約8つの成員及び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、ピリジニル、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が挙げられるが、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、 $C_1 \sim C_6$  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-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。

#### 【0421】

「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、クリーム、軟膏、坐剤、吸入可能形態、経皮形態等が挙げられる。

#### 【0422】

「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。医薬組成物は任意に1つ又は複数の更なる活性薬剤を含有する。指定される場合、医薬組成物はヒト又は非ヒト用の薬物に関する米国FDAのGMP（適正製造基準）標準を満たす。「医薬合剤」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、C型肝炎等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。

【0423】

「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好ましい。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。

10

【0424】

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。

20

【0425】

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。

【0426】

「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、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。

30

【0427】

「患者」は、医療を必要とするヒト又は非ヒト動物である。医療は疾患若しくは障害等の既存の病態の治療、予防的（prophylactic or preventative）治療又は診断治療を含み得る。幾つかの実施形態では、患者はヒト患者である。

【0428】

「提供する」とは、与える、投与する、販売する、流通させる、譲渡する（営利目的又は非営利目的で）、製造する、化合させる又は調剤することを意味する。

40

【0429】

「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

50



は局部接触によって行われ得る。

【0430】

「治療」は本明細書で使用される場合、(a)疾患にかかりやすい可能性があるが、疾患を患っているとは診断されていない患者において疾患又は疾患の症状が発現するのを予防する(例えば、(D因子活性化との関連で生じ得る黄斑変性のように)原発性疾患と関連する又はそれに起因し得る疾患を含む)；(b)疾患を阻害する、すなわちその発症を抑制する；及び(c)疾患を軽減する、すなわち疾患の退行をもたらすのに十分な活性薬剤単独として又は少なくとも1つの更なる活性薬剤とともに式Iの化合物を与えることを含む。「治療する」及び「治療」は、補体D因子によって媒介される病態を有する又はその影響を受けやすい患者に、活性薬剤単独として又は少なくとも1つの更なる活性薬剤とともに治療有効量の式Iの化合物を与えることも意味する。

10

【0431】

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。治療有効量は患者の血液、血清又は組織中の補体D因子の検出可能レベルの顕著な増大を予防するか、又は顕著に低減するのに十分な量でもある。

【0432】

化学的記載

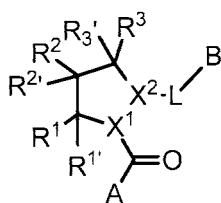
発明の概要の欄に示される式Iの化合物に加えて、本開示は可変部分、例えばA、B、L、 $R^1 \sim R^3$  及びLが以下の定義を有する化合物も含む。本開示は、安定した化合物が得られる限りにおいて、これらの定義の全ての組合せを含む。

20

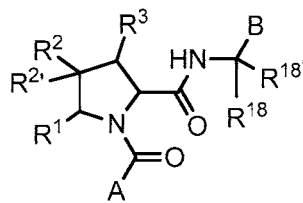
【0433】

例えば本開示は、式Iの範囲内である式II、III、IV、V、VI、VII、VIII、IX、X、XI、XII、XIII、XIV、XV、XVI、XVII、XVIII、XIX、XX、XXI及びXXIIの化合物及び塩を含む。式II～XXII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。

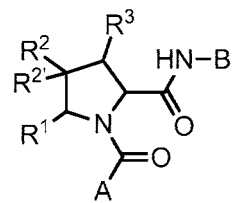
【化73】



式 II



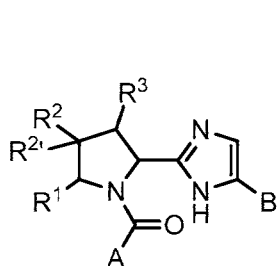
式 III



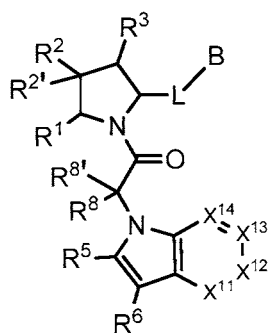
式 IV

30

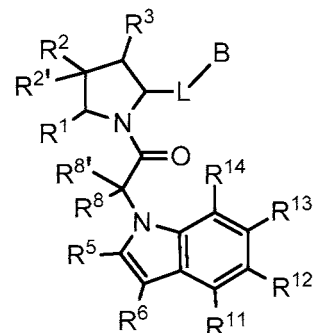




式 V

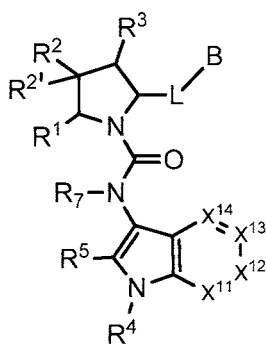


式 VI

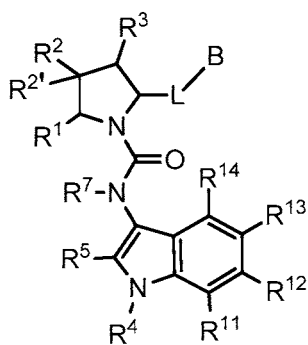


式 VII

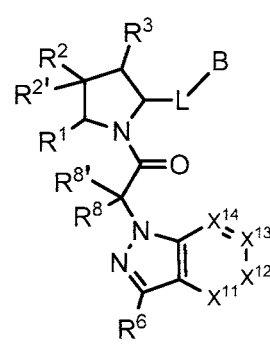
10



式 VIII

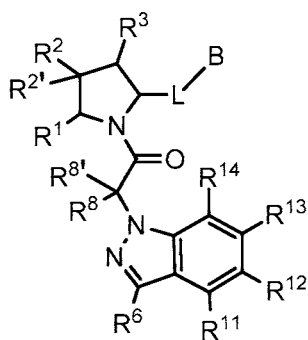


式 IX

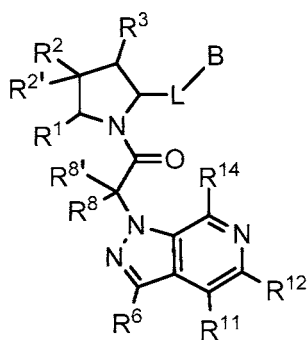


式 X

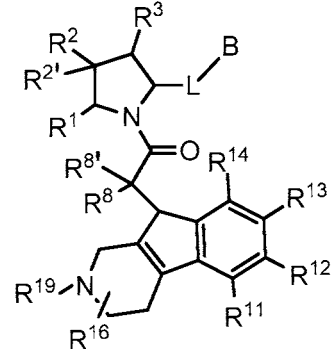
20



式 XI

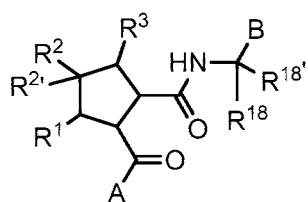


式 XII

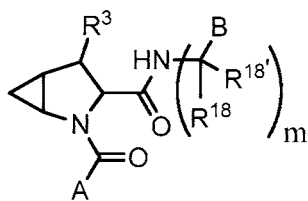


式 XIII

30

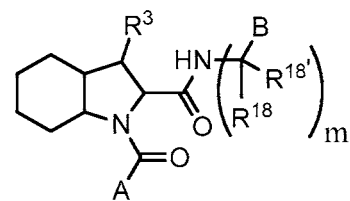


式 XIV



式 XV

mは0又は1である。

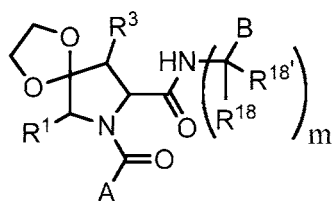


式 XVI

mは0又は1である。

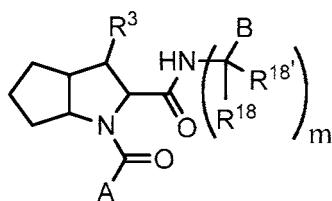
40





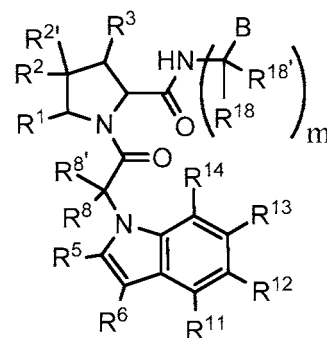
mは0又は1である。

式 XVII



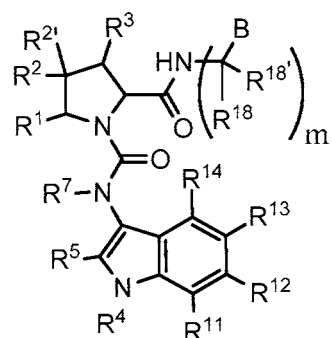
mは0又は1である。

式 XVIII



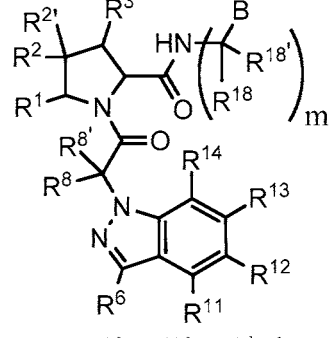
mは0又は1である。

式 XIX



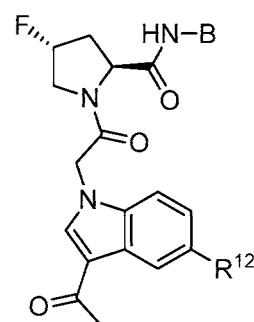
mは0又は1である。

式 XX



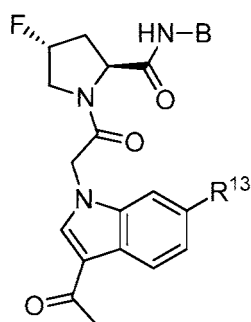
mは0又は1である。

式 XXI

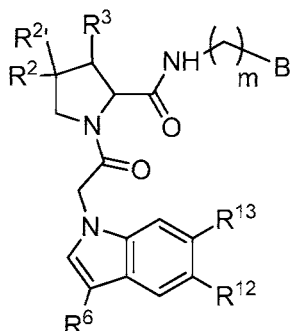


10

20



式 XXIII



式 XXIV

30

【0434】

さらに、本開示は、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、並びにその下位式(II~XXIV)のいずれかを含む。

40

【0435】

R<sup>1</sup>、R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>3'</sup>は存在する場合に全て水素であり、R<sup>2</sup>はフルオロである。

【0436】

R<sup>1</sup>、R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>及びR<sup>3'</sup>は存在する場合に全て水素であり、R<sup>2</sup>はフルオロであり、R<sup>3</sup>は-C<sub>0</sub>~C<sub>4</sub>アルキル(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル)又は-O-C<sub>0</sub>~C<sub>4</sub>アルキル(C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub>シクロアルキル)である。

【0437】

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はともに3員~6員のシクロアルキル基を形成し、R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>3</sup>

50



及び  $R^{3'}$  は存在する場合に全て水素である。

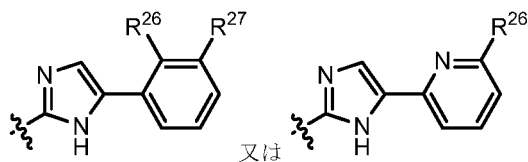
【0438】

$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^3$  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。

【0439】

- L - B - は、

【化74】



10

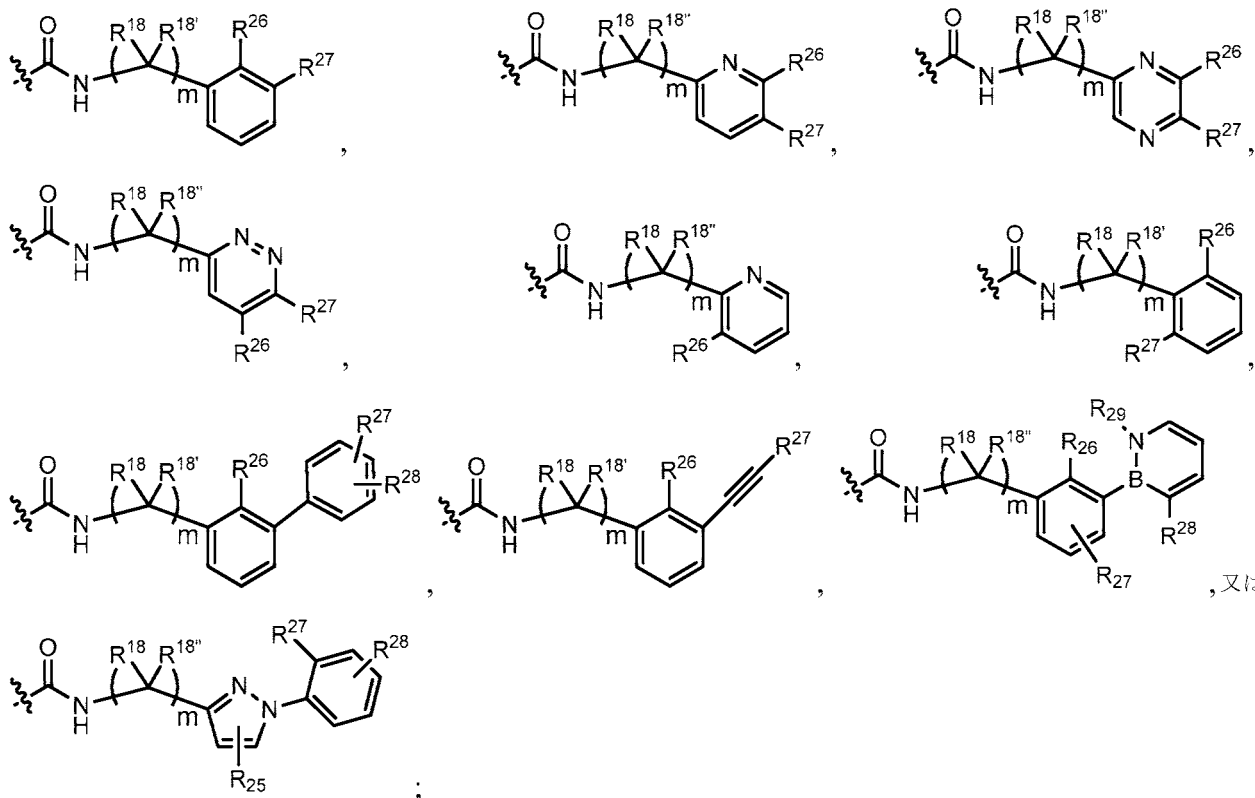
(式中、 $R^{26}$  及び  $R^{27}$  は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  チオアルキル、 $-C_0 \sim C_4$  アルキル(モノ-及びジ- $C_1 \sim C_6$  アルキルアミノ)、 $-C_0 \sim C_4$  アルキル( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル)、 $-C_0 \sim C_4$  アルコキ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

20

【0440】

(f) - L - B - は、

【化75】



30

40

(式中、 $R^{18}$  及び  $R^{18'}$  は独立して水素、ハロゲン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-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)  $C_0 \sim C_4$  アルキル及び  $-C_0 \sim C_4$  アル

50



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  $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$  である) である。

【0441】

(g)  $R^8$  及び  $R^{8'}$  は独立して水素又はメチルである。

【0442】

(h)  $R^8$  及び  $R^{8'}$  は水素である。

10

【0443】

(i)  $R^7$  は水素又はメチルである。

【0444】

(j)  $R^7$  は水素である。

【0445】

(k)  $R^{12}$  及び  $R^{13}$  の一方が水素、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 - 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。

20

【0446】

(l)  $R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$  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、 $-C_0 \sim C_4$  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) であり、 $R^5$  は水素、ハロゲン又は  $C_1 \sim C_2$  アルキルであり、 $R^{11}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$  及び  $R^{15}$  は存在する場合に、いずれの場合にも独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_1 \sim C_4$  アルコキシ、 $-C_0 \sim C_2$  アルキル (モノ - 及びジ -  $C_1 \sim C_2$  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、

30

$X^{12}$  は  $CR^{12}$  であり、

$R^{12}$  は  $-JNR^9C(O)OR^{10}$ 、 $-JNR^9C(O)OR^{23}$ 、 $-JOC(O)NR^{21}R^{22}$ 、 $-JOC(O)NR^{24}R^{25}$ 、 $-JNR^9C(O)NR^{10}R^{23}$  又は  $-JNR^9C(O)NR^{24}R^{25}$  である。

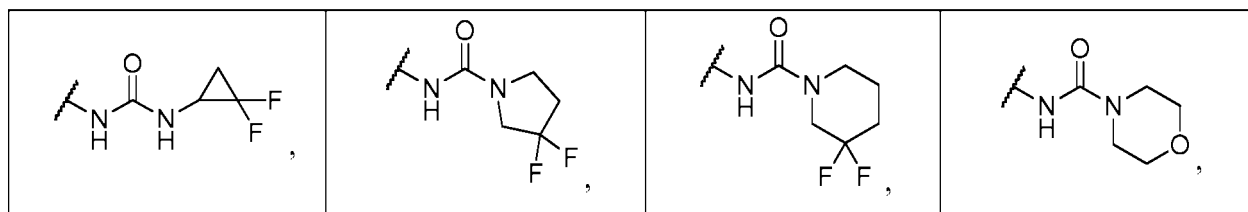
【0447】

(m) J は結合である。

【0448】

(n)  $R^{12}$  及び  $R^{13}$  の一方が、

【化76】



40




10

20

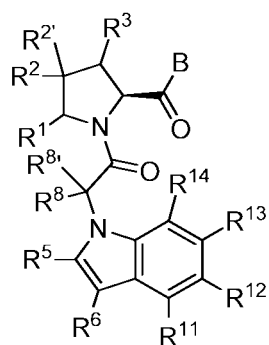
30

(式中、pは0、1、2、3又は4である)から選択される。

【0449】

(o) 本開示は式VII:

【化77】



(VII),

40

(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 $NR^9R^{10}$ 、 $-C_0 \sim C_4$ 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)、

50



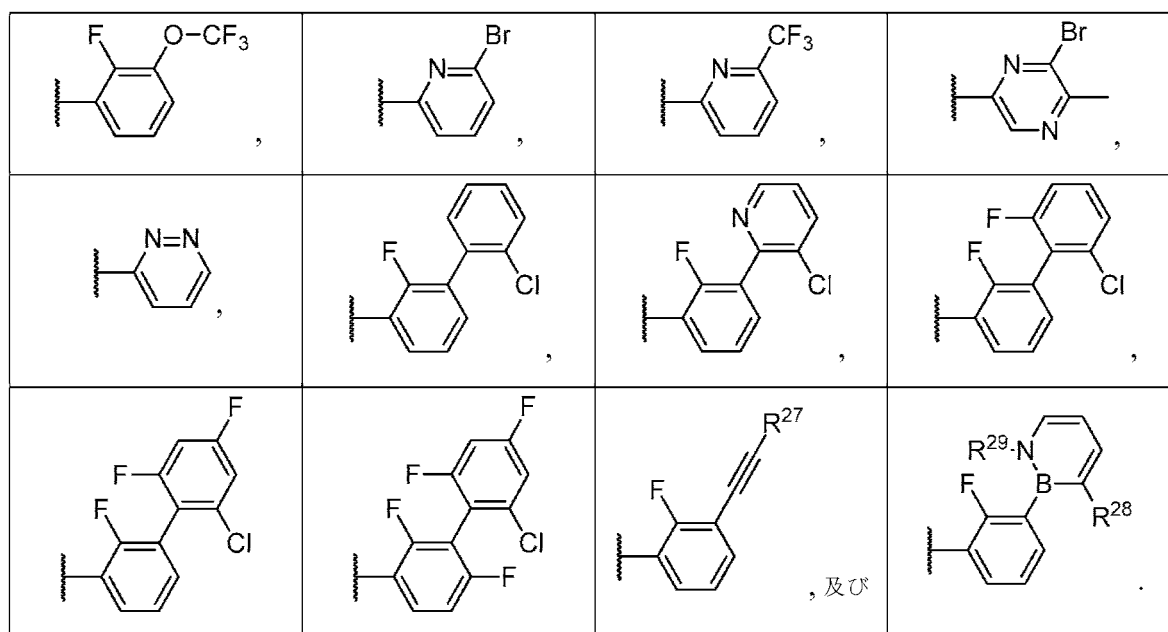
$C_1 \sim C_2$  ハロアルキル及び  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシから選ばれ、  
 $R^8$  及び  $R^8'$  は独立して水素、ハロゲン及びメチルから選ばれ、  
 $R^5$  は水素、ヒドロキシル、シアノ、 $-COOH$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アル  
 コキシ、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、 $-C_0 \sim C_4$  アルキル ( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル)  
 、 $-C(O)C_0 \sim C_4$  アルキル ( $C_3 \sim C_7$  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 - 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。

10

【0450】

(p) B は、

【化78】



20

30

(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。

【0451】

(q) B は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 - 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  
 たフェニル、ピリジル又はインダニルであり、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、 $-OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $C_1 \sim C_2$  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。

40

【0452】

50

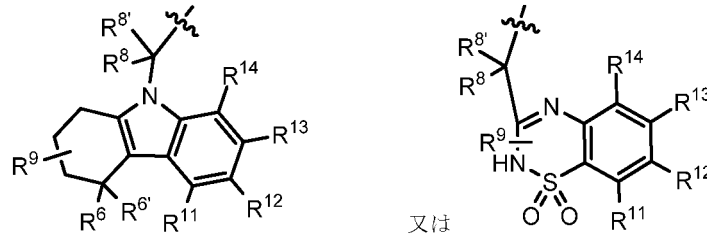


(r) Bはクロロ、ブロモ、ヒドロキシル、 $-\text{SCF}_3$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$  アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$  アルコキシ、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選ばれる1つ、2つ又は3つの置換基で置換されたフェニル又はピリジルである。

【0453】

(s) Aは式：

【化79】

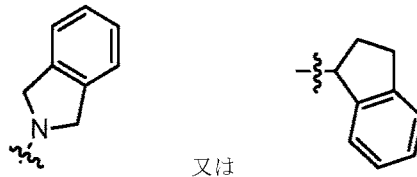


の基である。

【0454】

(t) - L - Bは結合及び式：

【化80】



のインダニル基である。

【0455】

本開示は、mが0又は1であり、

$\text{R}^2$  がハロゲンであり、 $\text{R}^{2'}$  が水素又はハロゲンであり、 $\text{R}^3$  が水素、ハロゲン、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_4$  アルキル ( $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$  シクロアルキル) 又は  $-\text{O}-\text{C}_0 \sim \text{C}_4$  アルキル ( $\text{C}_3 \sim \text{C}_7$  シクロアルキル) であり、

$\text{R}^6$  が  $-\text{C}(\text{O})\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_3 \sim \text{C}_7 \text{ シクロアルキル})$  又は  $-\text{エチル}(\text{シアノイミノ})$  であり、

$\text{R}^{12}$  及び  $\text{R}^{13}$  の一方が水素、ハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルコキシ、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシから選択され、 $\text{R}^{12}$  及び  $\text{R}^{13}$  の他方が (s) から選ばれ、

ここで (s) は  $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  アルキニル、 $-\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  アルキニル  $\text{R}^{23}$ 、 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$  アルカノイル、 $-\text{JC}_3 \sim \text{C}_7$  シクロアルキル、 $-\text{B}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{JC}(\text{O})\text{NR}^9 \text{R}^{23}$ 、 $-\text{JOSO}_2 \text{OR}^{21}$ 、 $-\text{C}(\text{O})(\text{CH}_2)_{1 \sim 4} \text{S}(\text{O})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 4} \text{S}(\text{O})\text{NR}^{21} \text{NR}^{22}$ 、 $-\text{JOP}(\text{O})(\text{OR}^{21})(\text{OR}^{22})$ 、 $-\text{JP}(\text{O})(\text{OR}^{21})(\text{OR}^{22})$ 、 $-\text{JOP}(\text{O})(\text{OR}^{21})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{JP}(\text{O})(\text{OR}^{21})\text{R}^{22}$ 、 $-\text{JOP}(\text{O})\text{R}^{21} \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JP}(\text{O})\text{R}^{21} \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JSP}(\text{O})(\text{OR}^{21})(\text{OR}^{22})$ 、 $-\text{JSP}(\text{O})(\text{OR}^{21})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{JSP}(\text{O})(\text{R}^{21})(\text{R}^{22})$ 、 $-\text{JNR}^9 \text{P}(\text{O})(\text{NHR}^{21})(\text{NHR}^{22})$ 、 $-\text{JNR}^9 \text{P}(\text{O})(\text{OR}^{21})(\text{NHR}^{22})$ 、 $-\text{JNR}^9 \text{P}(\text{O})(\text{OR}^{21})(\text{OR}^{22})$ 、 $-\text{JC}(\text{S})\text{R}^{21}$ 、 $-\text{JNR}^{21} \text{SO}_2 \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JNR}^9 \text{S}(\text{O})\text{NR}^{10} \text{R}^{22}$ 、 $\text{JNR}^9 \text{SO}_2 \text{NR}^{10} \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JSO}_2 \text{NR}^9 \text{COR}^{22}$ 、 $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1 \sim 4} \text{SO}_2 \text{NR}^{21} \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JSO}_2 \text{NR}^9 \text{CONR}^{21} \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JNR}^{21} \text{SO}_2 \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JC}(\text{O})\text{NR}^{21} \text{SO}_2 \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JC}(\text{NH}_2)\text{NCN}$ 、 $-\text{JC}(\text{NH}_2)\text{NR}^{22}$ 、 $-\text{JC}(\text{NH}_2)\text{NS}(\text{O})_2 \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JOC}(\text{O})\text{NR}^{21} \text{R}^{22}$ 、 $-\text{JOC}(\text{O})\text{NR}^{24} \text{R}^{25}$ 、 $-\text{JNR}^9 \text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ 、 $-\text{JNR}^9 \text{C}(\text{O})\text{OR}^{23}$ 、



- JNR<sup>2 1</sup>OC(O)R<sup>2 2</sup>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>1 ~ 4</sub>C(O)NR<sup>2 1</sup>R<sup>2 2</sup>、- JNR<sup>9</sup>C(O)R<sup>2 1</sup>、- JC(O)R<sup>2 1</sup>、- JNR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>1 0</sup>、- JNR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>1 0</sup>R<sup>2 3</sup>、- JNR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>2 4</sup>R<sup>2 5</sup>、- CCR<sup>2 1</sup>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>1 ~ 4</sub>OC(O)R<sup>2 1</sup>、- JC(O)OR<sup>2 3</sup>、- C<sub>2 ~ 4</sub>アルキルR<sup>2 3</sup>及び  
- Jパラシクロファンであり、ここでJはいずれの場合にも独立して選ばれ、共有結合、  
C<sub>1 ~ 4</sub>アルキレン、C<sub>2 ~ 4</sub>アルケニレン又はC<sub>2 ~ 4</sub>アルキニレンであり、  
R<sup>2 1</sup>及びR<sup>2 2</sup>が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<sub>1 ~ 6</sub>アルキル、  
C<sub>1 ~ 6</sub>アルキル、C<sub>1 ~ 6</sub>アルコキシ、(C<sub>3 ~ 7</sub>シクロアルキル)C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル、(フェニル)C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル、  
- C<sub>1 ~ 4</sub>アルキルOC(O)C<sub>1 ~ 6</sub>アルキル、- C<sub>1 ~ 4</sub>アルキルOC(O)C<sub>1 ~ 6</sub>アルキル、  
- C<sub>1 ~ 4</sub>アルキルC(O)OC<sub>1 ~ 6</sub>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<sub>0 ~ 4</sub>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ヘテロシクロアルキル)C<sub>0 ~ 4</sub>アルキルから選ばれ、

R<sup>2 3</sup>がいずれの場合にも独立して(C<sub>3 ~ 7</sub>シクロアルキル)C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル、  
(フェニル)C<sub>0 ~ 4</sub>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<sub>0 ~ 4</sub>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<sub>0 ~ 4</sub>アルキルから選ばれ、

R<sup>2 4</sup>及びR<sup>2 5</sup>が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員の二環式ヘテロシクロアルキ  
ル基を形成し、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)<sub>2</sub>、-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-COOH、  
-CONH<sub>2</sub>、-P(O)(OH)<sub>2</sub>、C<sub>1 ~ 6</sub>アルキル、C<sub>1 ~ 6</sub>アルコキシ、  
-C<sub>0 ~ 2</sub>アルキル(モノ-及びジ-C<sub>1 ~ 4</sub>アルキルアミノ)、C<sub>1 ~ 6</sub>アルキル  
エステル、C<sub>1 ~ 4</sub>アルキルアミノ、C<sub>1 ~ 4</sub>ヒドロキシルアルキル、C<sub>1 ~ 2</sub>ハ  
ロアルキル及びC<sub>1 ~ 2</sub>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、実施形態を更に含む。

#### 【0456】

(r)本開示は、R<sup>1 2</sup>及びR<sup>1 3</sup>の一方が水素、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル又  
はメトキシであり、R<sup>1 2</sup>及びR<sup>1 3</sup>の他方が独立して(s)から選ばれ、ここで(s)  
がC<sub>2 ~ 6</sub>アルキニル、-C<sub>2 ~ 6</sub>アルキニルR<sup>2 3</sup>、C<sub>2 ~ 6</sub>アルカノイル、-  
JC<sub>3 ~ 7</sub>シクロアルキル、-JC(O)NR<sup>9</sup>R<sup>2 3</sup>、-C(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>1 ~ 4</sub>  
S(O)R<sup>2 1</sup>、-JP(O)(OR<sup>2 1</sup>)(OR<sup>2 2</sup>)、-JOP(O)(OR<sup>2 1</sup>)  
R<sup>2 2</sup>、-JP(O)(OR<sup>2 1</sup>)R<sup>2 2</sup>、-JOP(O)R<sup>2 1</sup>R<sup>2 2</sup>、-JP(O)  
R<sup>2 1</sup>R<sup>2 2</sup>、-JNR<sup>2 1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、-JNR<sup>2 1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、-JC(O)N  
R<sup>2 1</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、-JC(NH<sub>2</sub>)NCN、-JC(NH<sub>2</sub>)NR<sup>2 2</sup>、-JC(N  
H<sub>2</sub>)NS(O)<sub>2</sub>R<sup>2 2</sup>、-JOC(O)NR<sup>2 1</sup>R<sup>2 2</sup>、-JOC(O)NR<sup>2 4</sup>R<sup>2 5</sup>、  
-JNR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>1 0</sup>、-JNR<sup>9</sup>C(O)OR<sup>2 3</sup>、-JNR<sup>2 1</sup>OC(O)  
R<sup>2 2</sup>、-JC(O)R<sup>2 1</sup>、-JNR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>9</sup>R<sup>1 0</sup>、-JNR<sup>9</sup>C(O)  
NR<sup>1 0</sup>R<sup>2 3</sup>、-JNR<sup>9</sup>C(O)NR<sup>2 4</sup>R<sup>2 5</sup>及び-Jパラシクロファンであり、  
ここでJはいずれの場合にも独立して選ばれ、共有結合、C<sub>1 ~ 4</sub>アルキレン、C<sub>2 ~ 4</sub>  
アルケニレン又はC<sub>2 ~ 4</sub>アルキニレンであり、

R<sup>2 1</sup>及びR<sup>2 2</sup>が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<sub>1 ~ 6</sub>アルキル、  
C<sub>1 ~ 6</sub>アルキル、C<sub>1 ~ 6</sub>アルコキシ、(C<sub>3 ~ 7</sub>シクロアルキル)C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル、(フェニル)C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル、  
- C<sub>1 ~ 4</sub>アルキルOC(O)C<sub>1 ~ 6</sub>アルキル、- C<sub>1 ~ 4</sub>アルキルOC(O)C<sub>1 ~ 6</sub>アルキル、  
- C<sub>1 ~ 4</sub>アルキルC(O)OC<sub>1 ~ 6</sub>アルキル、(ピロリジニル)C<sub>0 ~ 4</sub>アル  
キル、((モルホリニル)C<sub>0 ~ 4</sub>アルキル、(チオモルホリニル)C<sub>0 ~ 4</sub>アル

10

20

30

40

50



キル、(ピペリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピペラジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(テトラヒドロフラニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピラゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(チアゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(トリアゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(テトラゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(イミダゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(オキサゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(フラニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピリミジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピラジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピリジジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル及び(テトラヒドロピリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキルから選ばれ、

$R^{2\ 3}$  が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、(ピロリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(モルホリニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(チオモルホリニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピペリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピペラジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(テトラヒドロフラニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピラゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(チアゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(トリアゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(テトラゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(イミダゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(オキサゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(フラニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピリミジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピラジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピリジジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル及び(テトラヒドロピリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキルから選ばれ、

$R^{2\ 4}$  及び  $R^{2\ 5}$  が付着する窒素とともにピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル又はモルホリニル基を形成し、その各々が任意にメチレン又はエチレン基又はスピロにより  $C_3 \sim C_5$  シクロアルキル基に架橋され、

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-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よい、化合物及び塩を含む。

#### 【0457】

本開示は、 $R^{1\ 2}$  及び  $R^{1\ 3}$  の一方が水素、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル又はメトキシであり、 $R^{1\ 2}$  及び  $R^{1\ 3}$  の他方が(s)から選ばれ、ここで(s)は $-JP(O)(OR^{2\ 1})(OR^{2\ 2})$ 、 $-JOP(O)(OR^{2\ 1})R^{2\ 2}$ 、 $-JP(O)(OR^{2\ 1})R^{2\ 2}$ 、 $-JOP(O)R^{2\ 1}R^{2\ 2}$  又は  $-JP(O)R^{2\ 1}R^{2\ 2}$  であり、ここでJはいずれの場合にも独立して選ばれ、共有結合、 $C_1 \sim C_4$  アルキレン、 $C_2 \sim C_4$  アルケニレン又は  $C_2 \sim C_4$  アルキニレンであり、

$R^{2\ 1}$  及び  $R^{2\ 2}$  が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、 $C_1 \sim C_6$  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)  $C_0 \sim C_4$  アルキル及び $-C_1 \sim C_4$  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  $C(O)OC_1 \sim C_6$  アルキルから選ばれ、

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-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よい、化合物及び塩を含む。

#### 【0458】

本開示は、 $R^{1\ 2}$  及び  $R^{1\ 3}$  の一方が水素、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル又はメトキシであり、 $R^{1\ 2}$  及び  $R^{1\ 3}$  の他方が $-C_2 \sim C_6$  アルキニル  $R^{2\ 3}$  であり、



$R^{2\ 3}$  が ( $C_3 \sim C_7$  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、(ピロリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(モルホリニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(チオモルホリニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピペリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピペラジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(テトラヒドロフラニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピラゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(チアゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(トリアゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(テトラゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(イミダゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(オキサゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(フラニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピリミジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピラジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピリジジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル及び(テトラヒドロピリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキルから選ばれ、これらは非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、アミノ、オキソ、 $-B(OH)_2$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  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-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、化合物及び塩を含む。

#### 【0459】

本開示は、 $R^{1\ 2}$  及び  $R^{1\ 3}$  の一方が水素、ヒドロキシル、ハロゲン、メチル又はメトキシであり、 $R^{1\ 2}$  及び  $R^{1\ 3}$  の他方が ( $s$ ) から選ばれ、ここで ( $s$ ) は  $-JNR^9C(O)OR^{1\ 0}$ 、 $-JNR^9C(O)OR^{2\ 3}$ 、 $-JOC(O)NR^{2\ 1}R^{2\ 2}$ 、 $JOC(O)NR^{2\ 4}R^{2\ 5}$ 、 $JNR^9C(O)NR^{1\ 0}R^{2\ 3}$  及び  $-JNR^9C(O)NR^{2\ 4}R^{2\ 5}$  から選ばれ、

$R^{2\ 1}$  及び  $R^{2\ 2}$  が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、 $C_1 \sim C_6$  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、(ピロリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(モルホリニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(チオモルホリニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピペリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピペラジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(テトラヒドロフラニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、ピラゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(チアゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(トリアゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(テトラゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(イミダゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(オキサゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(フラニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピリミジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピラジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピリジジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル及び(テトラヒドロピリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキルから選ばれ、

$R^{2\ 3}$  が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、(ピロリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(モルホリニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(チオモルホリニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピペリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピペラジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(テトラヒドロフラニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピラゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(チアゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(トリアゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(テトラゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(イミダゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(オキサゾリル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(フラニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピリミジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピラジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル、(ピリジジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキル及び(テトラヒドロピリジニル)  $C_0 \sim C_4$  アルキルから選ばれ、

$R^{2\ 4}$  及び  $R^{2\ 5}$  が付着する窒素とともにピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル又はモルホリニル基を形成し、その各々が任意にメチレン又はエチレン基又はスピロにより  $C_3 \sim C_5$  シクロアルキル基と架橋され、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-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、化合物及び塩を含む。

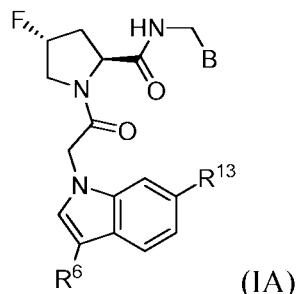


$\text{CH}_3$ )<sub>3</sub>、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{CONH}_2$ 、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ 、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルコキシ、 $-\text{C}_0 \sim \text{C}_2$  アルキル (モノ - 及びジ -  $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  アルキルアミノ)、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$  アルキルエステル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$  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、化合物及び塩を含む。

【0460】

本開示は式 I A :

【化 8 1】



10

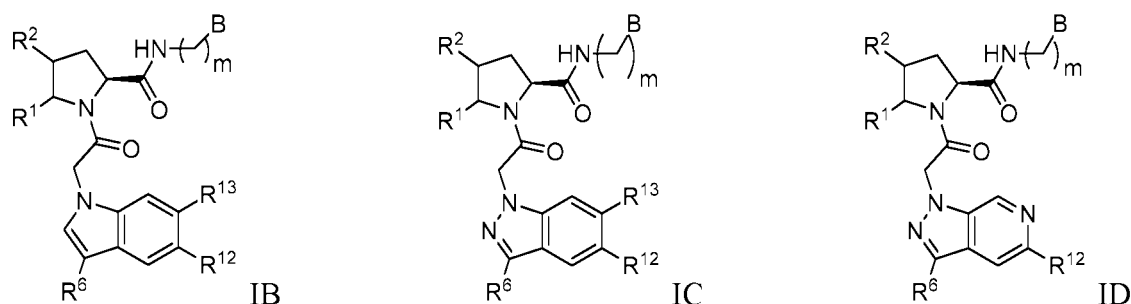
(式中、Bはこの可変部分について本明細書に記載の定義のいずれかを有し得る)の化合物及び塩を含む。幾つかの実施形態では、Bは2-フルオロ-3-クロロフェニル又は2-フルオロ-3-トリフルオロメトキシ-フェニルである。かかる化合物の例としては表 1 に示される化合物が挙げられる。表 1 に示される化合物のいずれにおいても、2-フルオロ-3-クロロ-フェニル基を2-フルオロ-3-トリフルオロメトキシ-フェニルに置き換えることができる。

20

【0461】

本開示は式 I B、I C 及び I D の化合物及び塩を含む。

【化 8 2】



30

【0462】

式 I B、I C 及び I D 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。幾つかの実施形態では、以下の条件が式 I B、I C 及び I D に適用される。

【0463】

$\text{R}^1$  は水素であり、 $\text{R}^2$  はフルオロである。

40

【0464】

$\text{R}^1$  及び  $\text{R}^2$  は接合して 3 員環を形成する。

【0465】

m は 0 である。

【0466】

B はハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$  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。

【0467】

B はハロゲン、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$  アルキル、 $\text{C}_1 \sim \text{C}_2$  アルコキシ、トリフルオロメチル及び

50



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。

【0468】

$R^{13}$  は水素であり、 $R^{12}$  は  $-NHC(O)NR^{24}R^{25}$  である。

【0469】

$R^{13}$  は水素であり、 $R^{12}$  は  $-CCR^{23}$  である。

【0470】

$R^{13}$  は水素であり、 $R^{12}$  は  $-NHC(O)NHR^{23}$  である。

【0471】

$R^{13}$  は水素であり、 $R^{12}$  は  $-C(O)R^{23}$  である。

10

【0472】

本明細書は本発明の実施形態を参照して記載されている。しかしながら、下記の特許請求の範囲に記載されるような本発明の範囲を逸脱することなく、様々な修飾及び変更を行うことができることが当業者には理解される。したがって、本明細書は限定的意味ではなく例示的意味で考えられ、全てのかかる修飾が本発明の範囲に含まれることが意図される。

【手続補正書】

【提出日】平成28年12月7日(2016.12.7)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

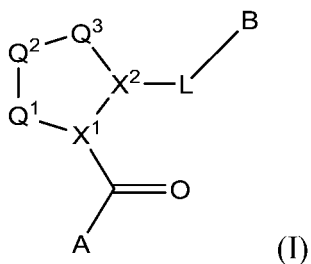
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I :

【化1】



(式中、

$Q^1$  は  $N(R^1)$  若しくは  $C(R^1R^{1'})$  であり、

$Q^2$  は  $C(R^2R^{2'})$ 、 $C(R^2R^{2'})-C(R^2R^{2'})$ 、S、O、 $N(R^2)$  若しくは  $C(R^2R^{2'})O$  であり、

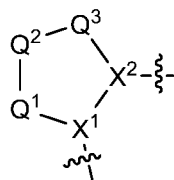
$Q^3$  は  $N(R^3)$ 、S 若しくは  $C(R^3R^{3'})$  であり、

$X^1$  及び  $X^2$  は独立して N、CH 若しくは CZ であるか、若しくは  $X^1$  及び  $X^2$  はともに  $C=C$  であり、

Z は F、Cl、 $NH_2$ 、 $CH_3$ 、 $CH_2D$ 、 $CHD_2$  若しくは  $CD_3$  であるか、又は、

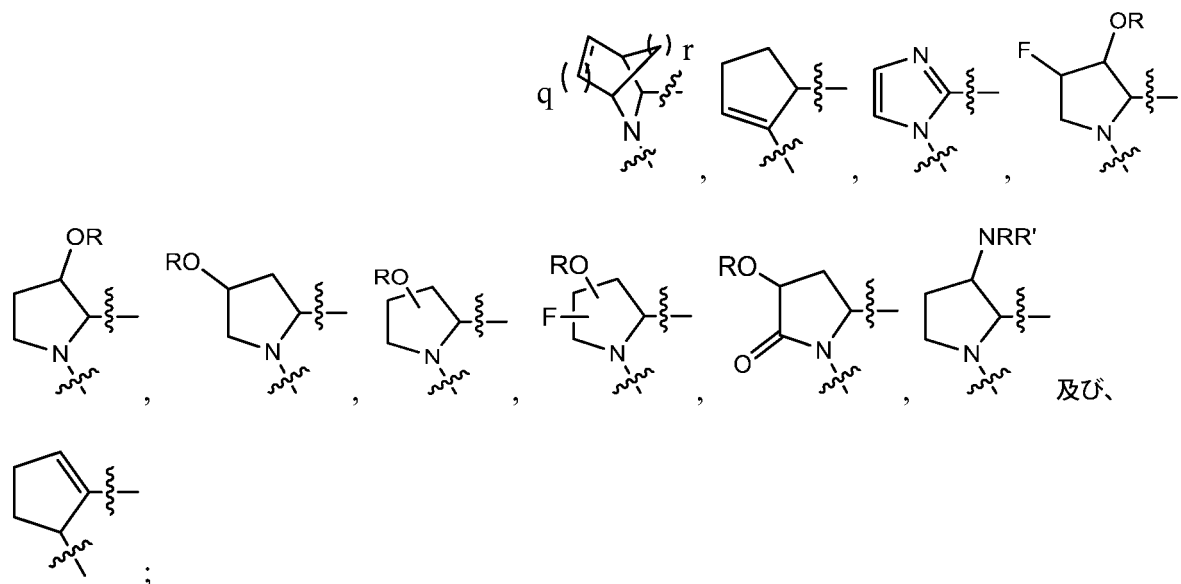


## 【化 2】



は、

## 【化 3】



から選択され、

q は 0、1、2 若しくは 3 であり、

r は 1、2 若しくは 3 であり、

$R^1$ 、 $R^{1'}$ 、 $R^2$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^3$  及び  $R^{3'}$  は独立して水素、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、 $C_2 \sim C_6$  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  $NR^9 R^{10}$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^9 C(O)R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-OC(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 C(O)OR^{10}$ 、 $C_1 \sim C_2$  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、

$R^9$  及び  $R^{10}$  は独立して水素、 $C_1 \sim C_6$  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、 $-C_0 \sim C_4$  アルキル ( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル)、及び  $-O \sim C_0 \sim C_4$  アルキル ( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル) から選ばれるか、又は、

$R^1$  及び  $R^2$  が連結して、3 員～6 員の炭素環又はアリアル環を形成するか、又は、

$R^2$  及び  $R^3$  が連結して、3 員～6 員の炭素環を形成するか、又は、

$R^1$  及び  $R^{1'}$ 、若しくは  $R^2$  及び  $R^{2'}$ 、若しくは  $R^3$  及び  $R^{3'}$  が連結して、3 員～6 員の炭素環式スピロ環を形成するか、又は、

$R^1$  及び  $R^{1'}$ 、 $R^2$  及び  $R^{2'}$ 、若しくは  $R^3$  及び  $R^{3'}$  が連結して、3 員～6 員の複素環式スピロ環を形成し、

上記環はそれぞれ非置換であるか、若しくはハロゲン、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、 $C_2 \sim C_4$  アルキニル、 $C_1 \sim C_4$  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-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

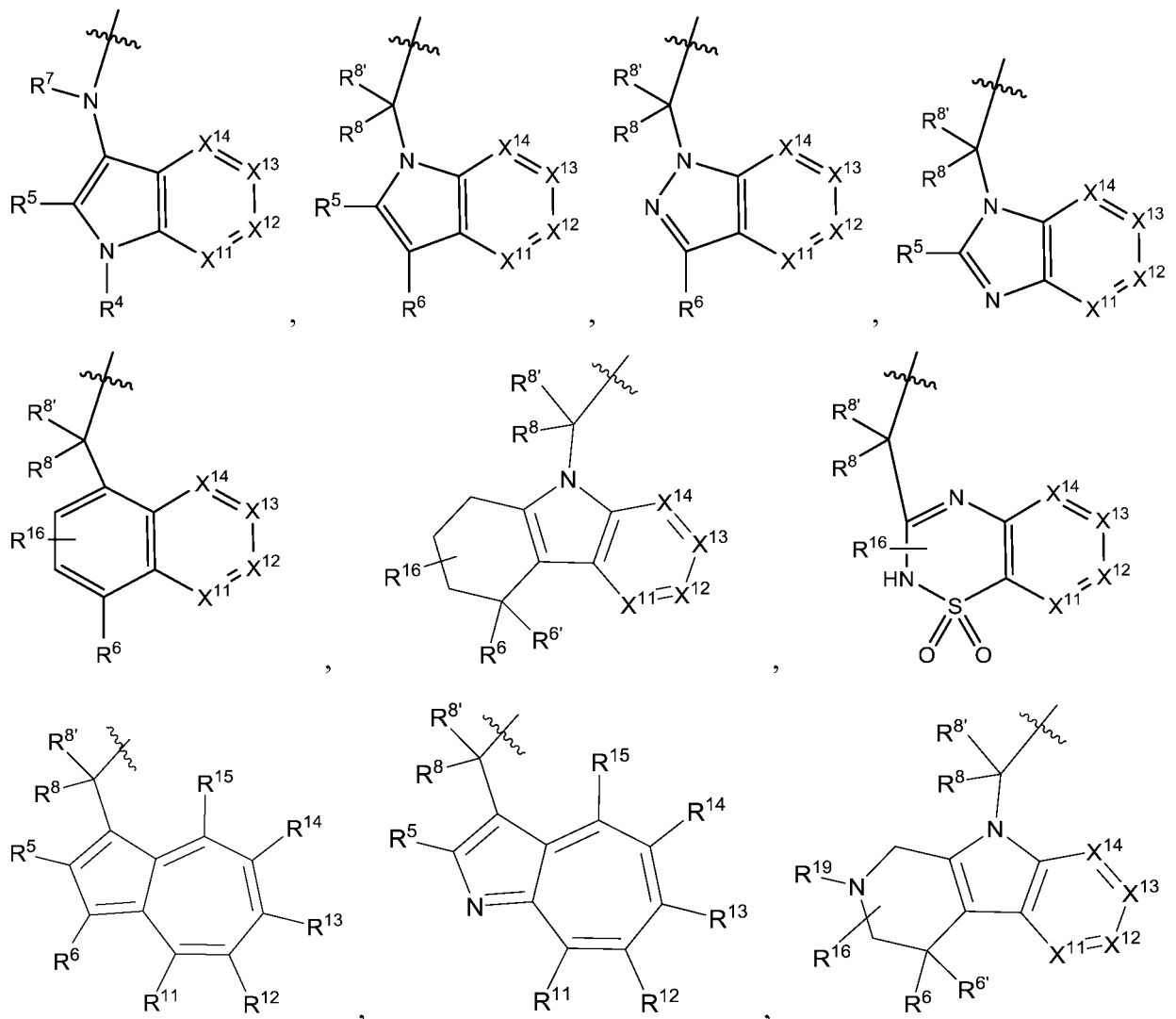


クロアルキル)、 $-O \sim C_0 \sim C_4$ アルキル( $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル)、 $C_1 \sim C_2$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim C_2$ ハロアルコキシから独立して選ばれる1つ若しくは複数の置換基で置換されるか、又は、

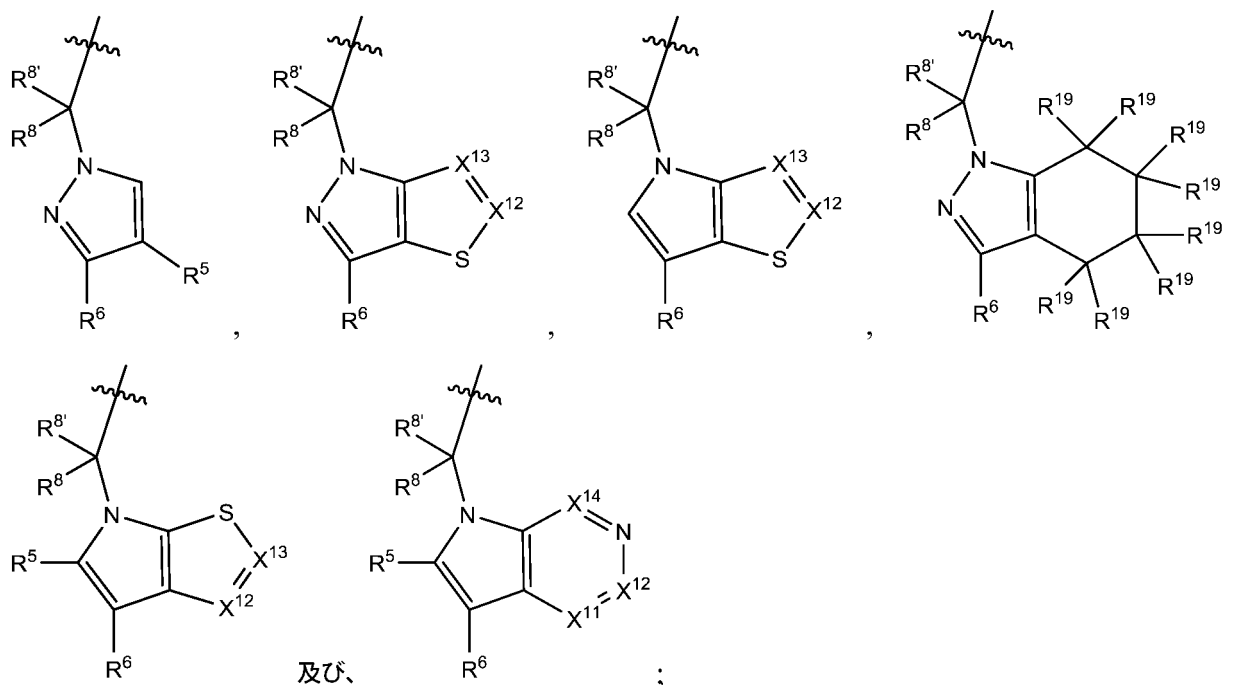
$R^1$  及び  $R^{1'}$  若しくは  $R^2$  及び  $R^{2'}$  が連結して、カルボニル基を形成するか、又は、 $R^1$  及び  $R^2$  若しくは  $R^2$  及び  $R^3$  はともに炭素間二重連結を形成していてもよく、 $R$  及び  $R'$  は独立してH、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、複素環、ヘテロシクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、及びヘテロアリールアルキルから選択され、

A は、

【化4】



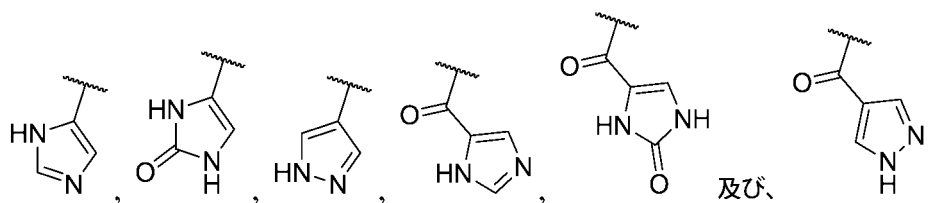




から選択される基であり、

$R^4$  は -CHO、-CONH<sub>2</sub>、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub> アルカノイル、水素、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、-C(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>F、-CH(CF<sub>3</sub>)NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>4</sub> アルキル (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub> シクロアルキル)、-C(O)C<sub>0</sub>~C<sub>2</sub> アルキル (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub> シクロアルキル)、

【化5】



から選ばれ、

水素、-CHO及び-CONH<sub>2</sub>以外の $R^4$ はいずれの場合も非置換であるか、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、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub> アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub> アルコキシ、-C<sub>0</sub>~C<sub>2</sub> アルキル (モノ-及びジ-C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキルアミノ)、C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub> ハロアルキル、及びC<sub>1</sub>~C<sub>2</sub> ハロアルコキシの1つ若しくは複数で置換され、

$R^5$  及び  $R^6$  は独立して -CHO、-C(O)NH<sub>2</sub>、-C(O)NH(CH<sub>3</sub>)、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub> アルカノイル、水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、-COOH、-SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>、ビニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキル (メチルを含む)、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルコキシ、-C<sub>0</sub>~C<sub>4</sub> アルキル (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub> シクロアルキル)、-C(O)C<sub>0</sub>~C<sub>4</sub> アルキル (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub> シクロアルキル)、-P(O)(OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、-OC(O)R<sup>9</sup>、-C(O)OR<sup>9</sup>、-C(O)N(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>9</sup>)(R<sup>10</sup>)、-NR<sup>9</sup>C(O)R<sup>10</sup>、フェニル、及び5員又は6員のヘテロアリアルから選択され、

$R^{6'}$  は水素、ハロゲン、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルキル、-C<sub>0</sub>~C<sub>4</sub> アルキル (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub> シクロアルキル) 若しくはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> 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、ビニル基若しくはイミノ基を形成していてもよく、

$R^7$  は水素、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub> アルキル又は-C<sub>0</sub>~C<sub>4</sub> アルキル (C<sub>3</sub>~C<sub>7</sub> シクロアルキル)



)であり、

$R^8$  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、 $-C_0 \sim C_4$  アルキル ( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル)、 $C_1 \sim C_6$  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  $R^{8'}$  はともにオキソ基を形成するか、又は  $R^8$  及び  $R^{8'}$  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く、

$R^{16}$  は存在しないか、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、 $-C_0 \sim C_4$  アルキル (モノ - 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選択され、

$R^{19}$  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 - 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)、又は  $C_0 \sim C_4$  アルキル (ヘテロアリール) であり、ここで水素以外の  $R^{19}$  は非置換であるか、又はハロゲン、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1つ若しくは複数の置換基で置換され、

$X^{11}$  はN又は  $CR^{11}$  であり、

$X^{12}$  はN又は  $CR^{12}$  であり、

$X^{13}$  はN又は  $CR^{13}$  であり、

$X^{14}$  はN又は  $CR^{14}$  であり、ここで  $X^{11}$ 、 $X^{12}$ 、 $X^{13}$  及び  $X^{14}$  のうち2つ以下がNであり、

$R^{12}$  及び  $R^{13}$  の一方が  $R^{31}$  から選ばれ、 $R^{12}$  及び  $R^{13}$  の他方が  $R^{32}$  から選ばれ、

$R^{31}$  は水素、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、 $C_1 \sim C_6$  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  $NR^9 R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-SO_2 R^9$ 、 $-SO_2 NR^9 R^{10}$ 、 $-OC(O)R^9$  及び  $-C(NR^9)NR^9 R^{10}$  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、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル及び  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ以外の  $R^{31}$  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  $R^{31}$  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、このフェニル又は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 - 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、

$R^{32}$  は  $-P(O)R^{20} R^{20}$  であり、

$R^{20}$  はいずれの場合にも独立してヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  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 -、 $-O-C_0 \sim C_4$  アルキル (アリール)、 $-O-C_0 \sim C_4$  アルキル ( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル)、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 - O -、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 - O - 、 - O (CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub> O (CH<sub>2</sub>)<sub>8-18</sub>、 - OC (R<sup>20a</sup>)<sub>2</sub> OC (O) OR<sup>20b</sup>、 - OC (R<sup>20a</sup>)<sub>2</sub> OC (O) R<sup>20b</sup>、 - NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、N結合型アミノ酸、又はN結合型アミノ酸エステルから選ばれ、各々のR<sup>20</sup>はハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルカノイル、カルボキサミド、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノアルキル、アリールアルキル、又はアリールアルコキシから選択される置換基で任意に置換されていてもよく、

R<sup>20a</sup>はいずれの場合にも独立して水素、 $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$  アルケニル、 $C_2 \sim C_8$  アルキニル、（アリール） $C_0 \sim C_4$  アルキル - 、（アリール） $C_2 \sim C_8$  アルケニル - 、又は（アリール） $C_2 \sim C_8$  アルキニル - から選ばれ、

又は２つのR<sup>20a</sup>基は結合する炭素とともに、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３～６員のヘテロシクロアルキル、又は３員～６員の炭素環を形成していてもよく、

R<sup>20b</sup>はいずれの場合にも独立して $C_1 \sim C_8$  アルキル、 $C_2 \sim C_8$  アルケニル、 $C_2 \sim C_8$  アルキニル、（アリール） $C_0 \sim C_4$  アルキル、（アリール） $C_2 \sim C_8$  アルケニル、又は（アリール） $C_2 \sim C_8$  アルキニルから選ばれ、

R<sup>11</sup>、R<sup>14</sup>及びR<sup>15</sup>は独立して水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 - O (PO) (OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、 - (PO) (OR<sup>9</sup>)<sub>2</sub>、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_2 \sim C_6$  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 - 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、及び $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシから選ばれ、

R<sup>21</sup>及びR<sup>22</sup>は独立して水素、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) O  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 -  $C_1 \sim C_4$  アルキル OC (O) C<sub>1</sub>  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 -  $C_1 \sim C_4$  アルキル C (O) OC<sub>1</sub>  $C_1 \sim C_6$  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、

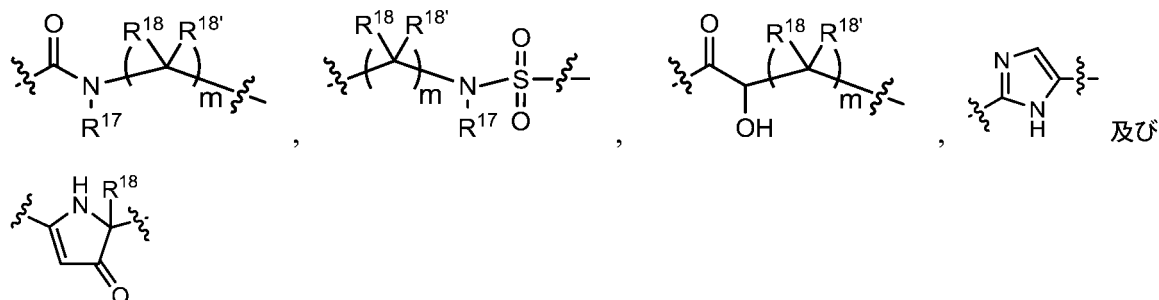
R<sup>23</sup>は独立して $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、（アリール） $C_0 \sim C_4$  アルキル、（ $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル） $C_0 \sim C_4$  アルキル、（フェニル） $C_0 \sim C_4$  アルキル、N、O及びSから独立して選ばれる１個、２個又は３個のヘテロ原子を有する（４員～７員のヘテロシクロアルキル） $C_0 \sim C_4$  アルキル、並びにN、O及びSから独立して選ばれる１個、２個又は３個のヘテロ原子を有する（５員又は６員の不飽和又は芳香族複素環） $C_0 \sim C_4$  アルキルから選ばれ、

R<sup>24</sup>及びR<sup>25</sup>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員の二環式複素環式基を形成し、

Lは連結であるか、又は式：



## 【化 6】



から選ばれ、

$R^{17}$  は水素、 $C_1 \sim C_6$  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) 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 であり、

$B$  は単環式若しくは二環式の炭素環式基、単環式若しくは二環式の炭素環式オキシ基、 $N$ 、 $O$  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式基、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$  (アリール)、 $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$  (ヘテロアリール) 又は  $-(C_0 \sim C_4 \text{ アルキル})$  (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  $R^{33}$  及び  $R^{34}$  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  $R^{35}$  及び  $R^{36}$  から選ばれる 0 若しくは 1 つの置換基で置換され、

$R^{33}$  は独立してハロゲン、ヒドロキシル、 $-COOH$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  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  $NR^9 R^{10}$ 、 $-SO_2 R^9$ 、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル及び  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシから選ばれ、

$R^{34}$  は独立してニトロ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  チオアルキル、 $-JC_3 \sim C_7$  シクロアルキル、 $-B(OH)_2$ 、 $-JC(O)NR^9 R^{23}$ 、 $-JOSO_2 OR^{21}$ 、 $-C(O)(CH_2)_{1 \sim 4} S(O)R^{21}$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 4} S(O)NR^{21} R^{22}$ 、 $-JOP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JOP(O)(OR^{21})R^{22}$ 、 $-JP(O)(OR^{21})R^{22}$ 、 $-JOP(O)R^{21} R^{22}$ 、 $-JSP(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JSP(O)(OR^{21})(R^{22})$ 、 $-JSP(O)(R^{21})(R^{22})$ 、 $-JNR^9 P(O)(NHR^{21})(NHR^{22})$ 、 $-JNR^9 P(O)(OR^{21})(OR^{22})$ 、 $-JC(S)R^{21}$ 、 $-JNR^{21} SO_2 R^{22}$ 、 $-JNR^9 S(O)NR^{10} R^{22}$ 、 $-JNR^9 SO_2 NR^{10} R^{22}$ 、 $-JSO_2 NR^9 COR^{22}$ 、 $-JSO_2 NR^9 CONR^{21} R^{22}$ 、 $-JNR^{21} SO_2 R^{22}$ 、 $-JC(O)NR^{21} SO_2 R^{22}$ 、 $-JC(NH_2)NR^{22}$ 、 $-JC(NH_2)NR^9 S(O)_2 R^{22}$ 、 $-JOC(O)NR^{21} R^{22}$ 、 $-JNR^{21} C(O)OR^{22}$ 、 $-JNR^{21} OC(O)R^{22}$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 4} C(O)NR^{21} R^{22}$ 、 $-JC(O)R^{24} R^{25}$ 、 $-JNR^9 C(O)R^{21}$ 、 $-JC(O)R^{21}$ 、 $-JNR^9 C(O)NR^{10} R^{22}$ 、 $-CCR^{21}$ 、 $-(CH_2)_{1 \sim 4} OC(O)R^{21}$  及び  $-JC(O)OR^{23}$  から選ばれ、いずれの場合も  $R^{34}$  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、 $-B(OH)_2$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-P(O)(OH)_2$ 、 $C_1 \sim C_6$  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)、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $-C_0 \sim C_2$  アルキル (モノ-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、

$R^{3\ 5}$  はナフチル、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から独立して選ばれ、いずれの場合も  $R^{3\ 5}$  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-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、

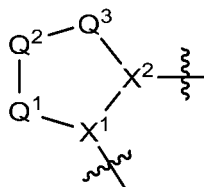
$R^{3\ 6}$  は独立してテトラゾリル、(フェニル)  $C_0 \sim C_2$  アルキル、(フェニル)  $C_1 \sim C_2$  アルコキシ、フェノキシ、並びにN、O、B及びSから独立して選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する5員又は6員のヘテロアリールから選ばれ、いずれの場合も  $R^{3\ 6}$  は非置換であるか、又はハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、(モノ-及びジ- $C_1 \sim C_6$  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)、 $-SO_2 R^9$ 、 $-OSi(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$ 、 $C_1 \sim C_2$  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、

Jは独立して共有連結、 $C_1 \sim C_4$  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択される)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

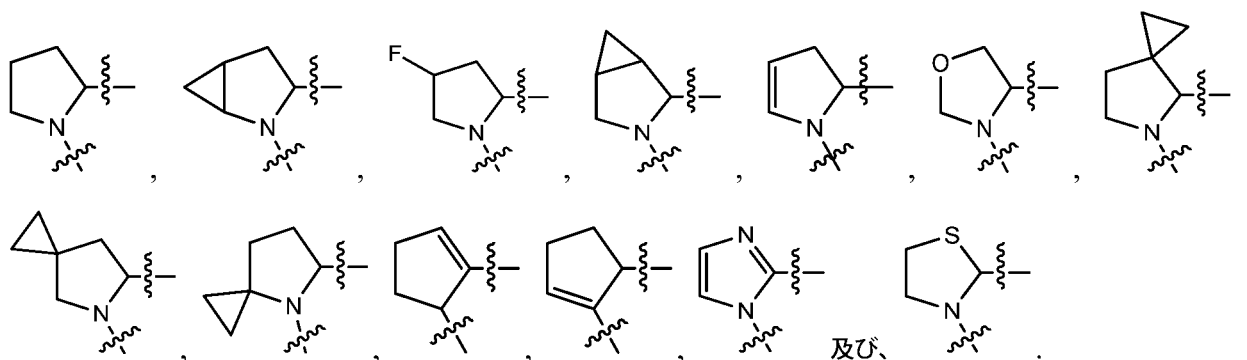
前記

【化7】



環が、

【化8】



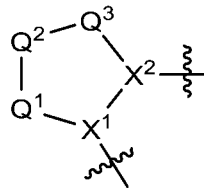
から選択される、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

前記

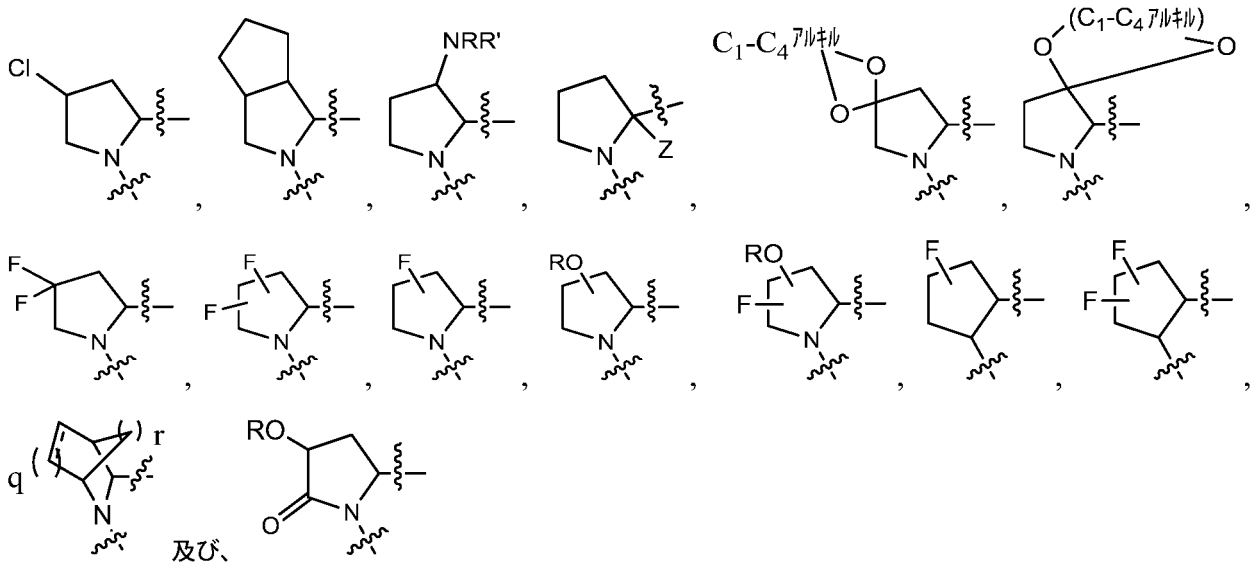


## 【化 9】



環が、

## 【化 10】

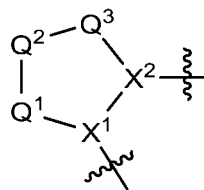


から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

前記

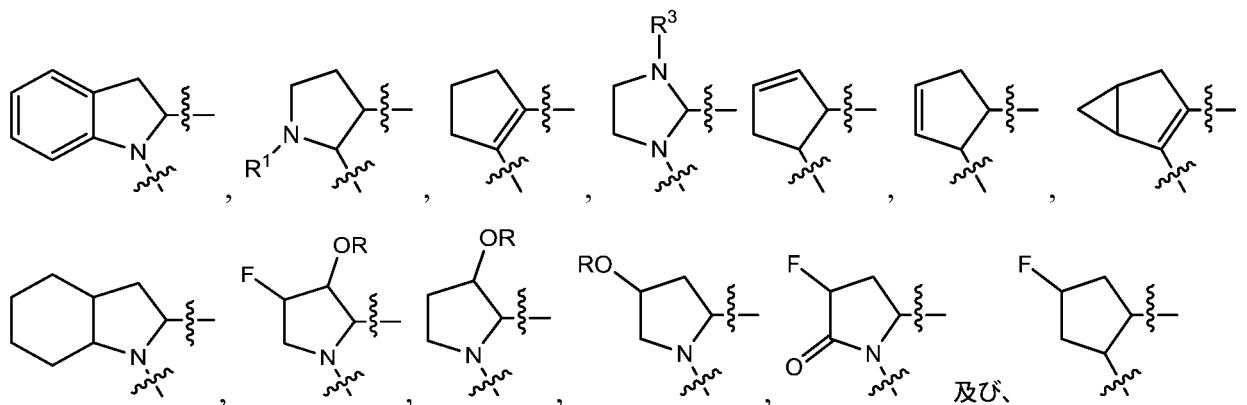
## 【化 11】



環が、



## 【化 1 2】



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

a)  $R^1$  及び  $R^{1'}$ 、若しくは  $R^2$  及び  $R^{2'}$ 、若しくは  $R^3$  及び  $R^{3'}$  が連結して、3 員～6 員の炭素環式スピロ環を形成するか、又は、

b)  $R^1$  及び  $R^{1'}$ 、 $R^2$  及び  $R^{2'}$ 、若しくは  $R^3$  及び  $R^{3'}$  が連結して、3 員～6 員の複素環式スピロ環を形成するか、又は、

c)  $R^1$  及び  $R^2$  が連結して、3 員～6 員の複素環若しくはアリール環を形成するか、又は、

d)  $R^2$  及び  $R^3$  が連結して、3 員～6 員の炭素環を形成する、

請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

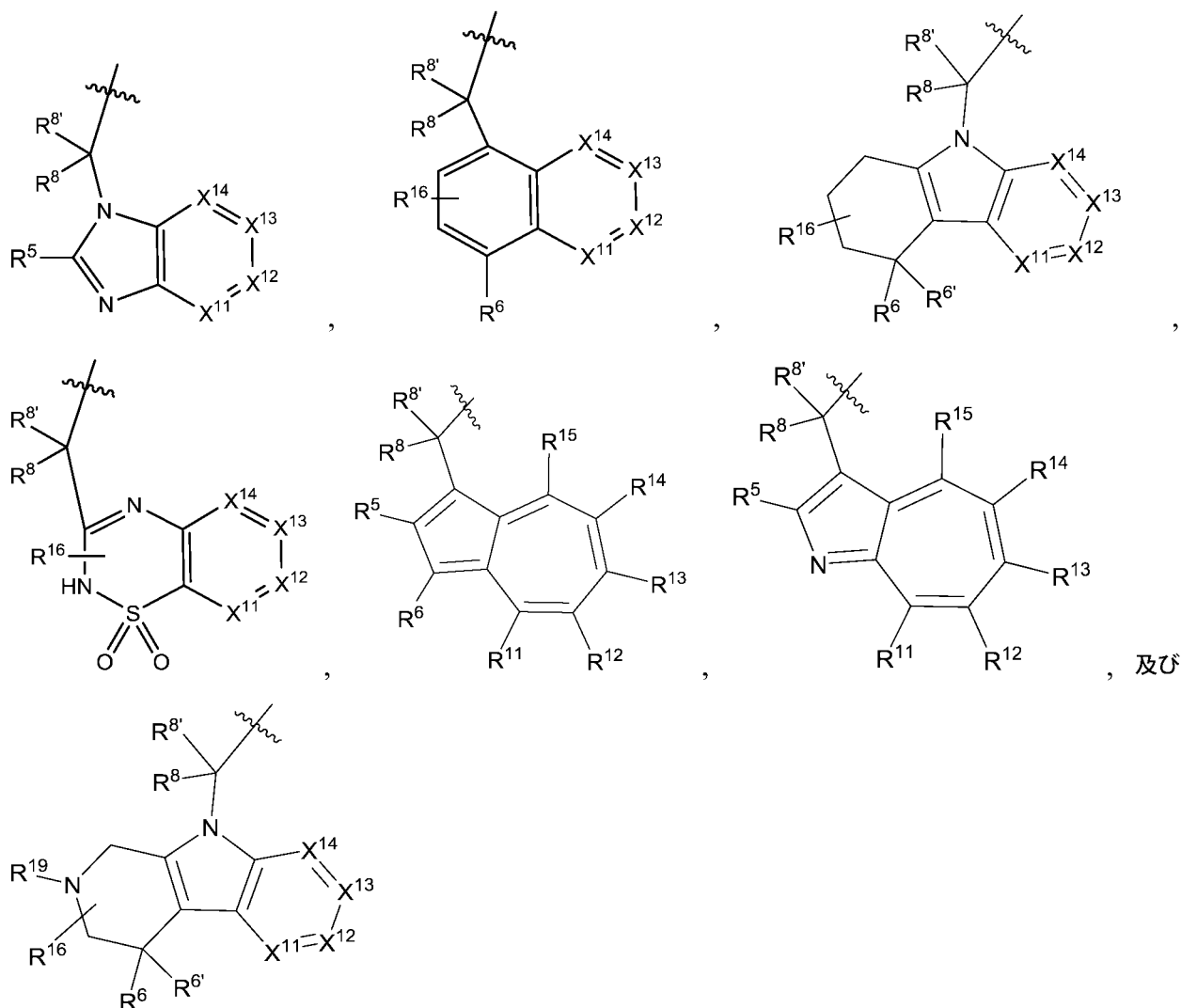
前記 A が、



前記 A が、



## 【化 1 4】



から選択される基である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 8】

$R^{32}$  部分が少なくとも 1 つの置換基を有する、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

$R^{32}$  が  $-P(O)R^{20}R^{20}$  である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

$R^{20}$  がいずれの場合にも独立してヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルコキシ、 $C_1 \sim C_6$  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 -、 $-O-C_0 \sim C_4$  アルキル (アリール)、又は  $-O-C_0 \sim C_4$  アルキル ( $C_3 \sim C_7$  シクロアルキル) から選ばれ、任意に置換されていてもよい、請求項 9 に記載の化合物。

## 【請求項 11】

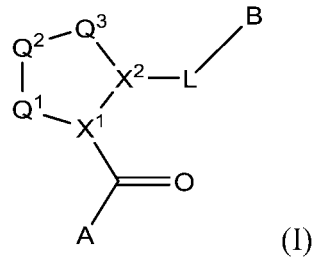
任意の置換基が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルカノイル、カルボキサミド、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アミノアルキル、アリールアルキル又はアリールアルコキシから選択される、請求項 10 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

式 I :

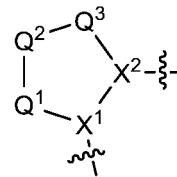


【化 1 5】



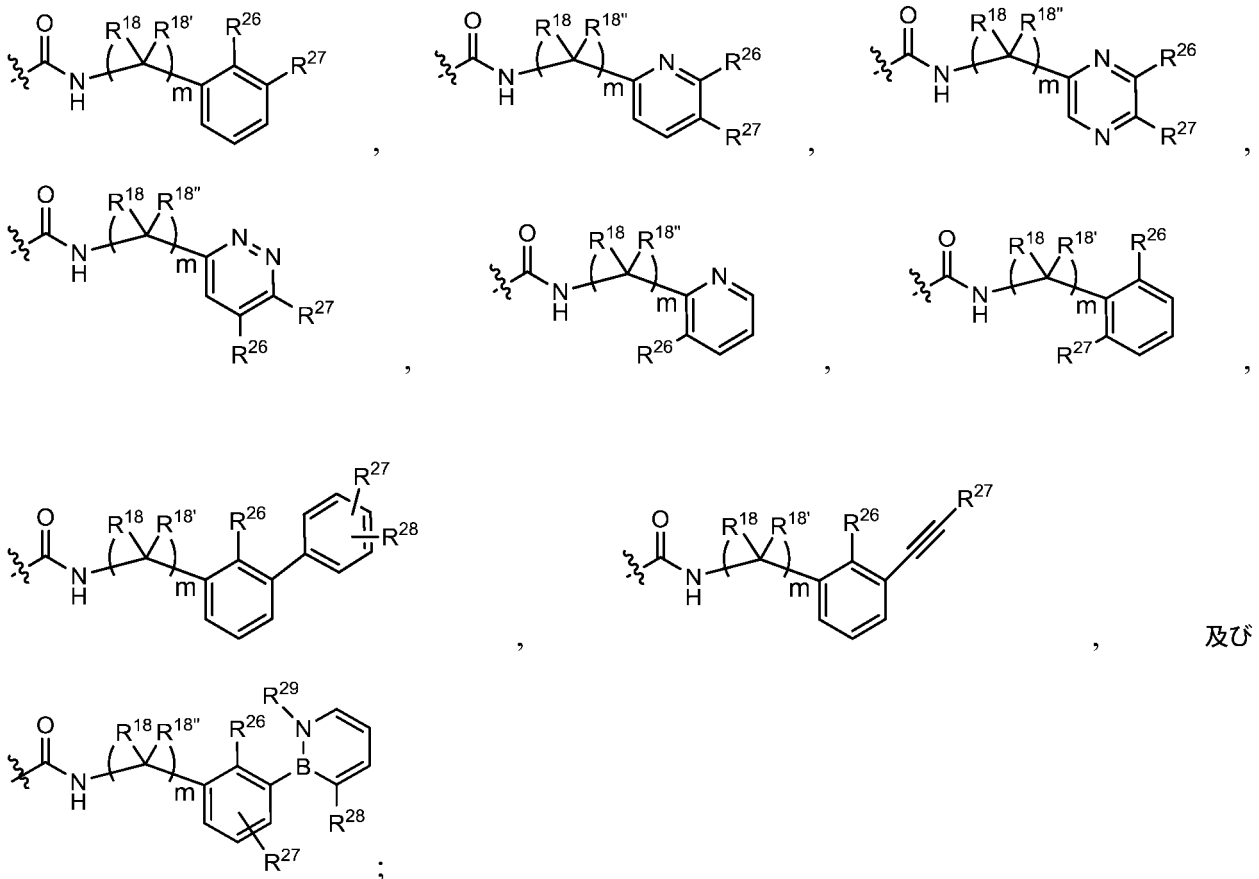
( 式 中、

【化 1 6】



は請求項 1 に規定されるとおりであり、  
A は請求項 1 に規定されるとおりであり、  
- L - B - は、

【化 1 7】



から選択され、

$R^{18}$  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、



m は 0 又は 1 であり、

$R^{2\ 6}$ 、 $R^{2\ 7}$  及び  $R^{2\ 8}$  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-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、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ及びシアノ以外の  $R^{2\ 6}$ 、 $R^{2\ 7}$  及び  $R^{2\ 8}$  はいずれの場合も非置換であるか、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、 $R^{2\ 9}$  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  $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$  である)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 13】

B が、非置換であるか、又は  $R^{3\ 3}$  及び  $R^{3\ 4}$  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  $R^{3\ 5}$  及び  $R^{3\ 6}$  から選ばれる 0 若しくは 1 つの置換基で置換される単環式炭素環部分又は二環式炭素環部分から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

前記単環式炭素環部分が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ又はフェニルで任意に置換された、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、シクロブチル又はシクロプロピルから選択される、請求項 13 に記載の化合物。

【請求項 15】

B が、N、O 及び S から独立して選択される 1 個、2 個、3 個又は 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、二環式又は三環式の複素環式基から選択され、ここで B は非置換であるか、又は  $R^{3\ 3}$  及び  $R^{3\ 4}$  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  $R^{3\ 5}$  及び  $R^{3\ 6}$  から選ばれる 0 若しくは 1 つの置換基で置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

N、O 及び S から独立して選択される 1 個、2 個、3 個又は 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前記単環式、二環式又は三環式の複素環式基が、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルカノイル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ又はフェニルで任意に置換された、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、チオキサニル又はピペラジニルから選択される、請求項 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

B が、-( $C_0 \sim C_4$  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)から選択され、ここで B は非置換であるか、又は  $R^{3\ 3}$  及び  $R^{3\ 4}$  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  $R^{3\ 5}$  及び  $R^{3\ 6}$  から選ばれる 0 若しくは 1 つの置換基で置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

前記-( $C_0 \sim C_4$  アルキル)(アリール)基が、ハロゲン、ヒドロキシル、-COOH、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  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  $NR^9R^{10}$ 、-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、 $C_1 \sim C_2$  ハロアルキル、及び  $C_1 \sim C_2$  ハロアルコキシ、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_1 \sim C_6$  チオアルキル、又は-J  $C_3 \sim C_7$  シクロアルキルで任意に置換されたフェニル又はベンジルである、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 19】



前記 - (C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) (ヘテロアリール) 基が、ハロゲン、ヒドロキシル、-COOH、シアノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルカノイル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、-C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル、及びC<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルコキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> チオアルキル、又は -JC<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキルで任意に置換された、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、ピリミジニル、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、イソチアゾリル又はピロリルである、請求項 17 に記載の化合物。

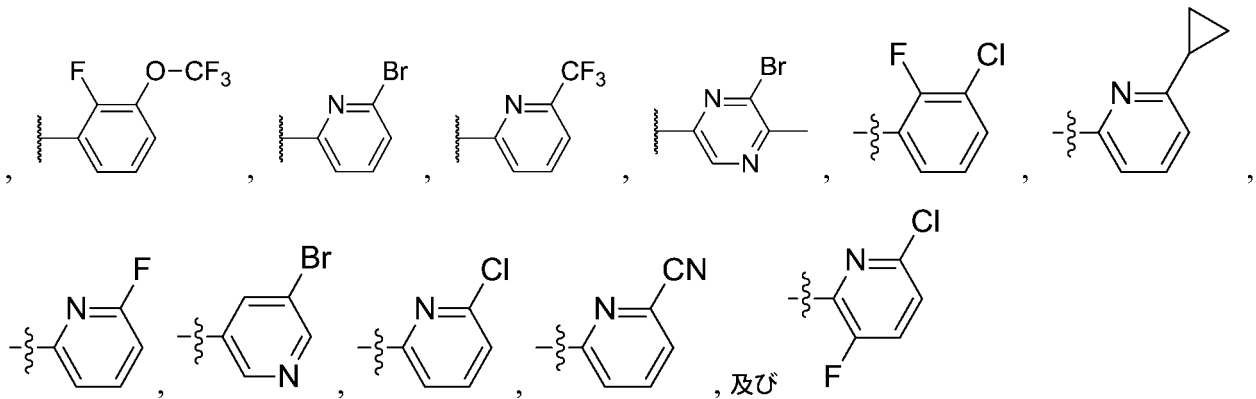
【請求項 20】

前記 - (C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル) (ビフェニル) 基が、ハロゲン、ヒドロキシル、-COOH、シアノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルカノイル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、-C<sub>0</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルNR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>、C<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルキル、及びC<sub>1</sub> ~ C<sub>2</sub> ハロアルコキシ、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> チオアルキル、又は -JC<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキルで任意に置換されたビフェニルである、請求項 17 に記載の化合物。

【請求項 21】

B が、

【化 18】



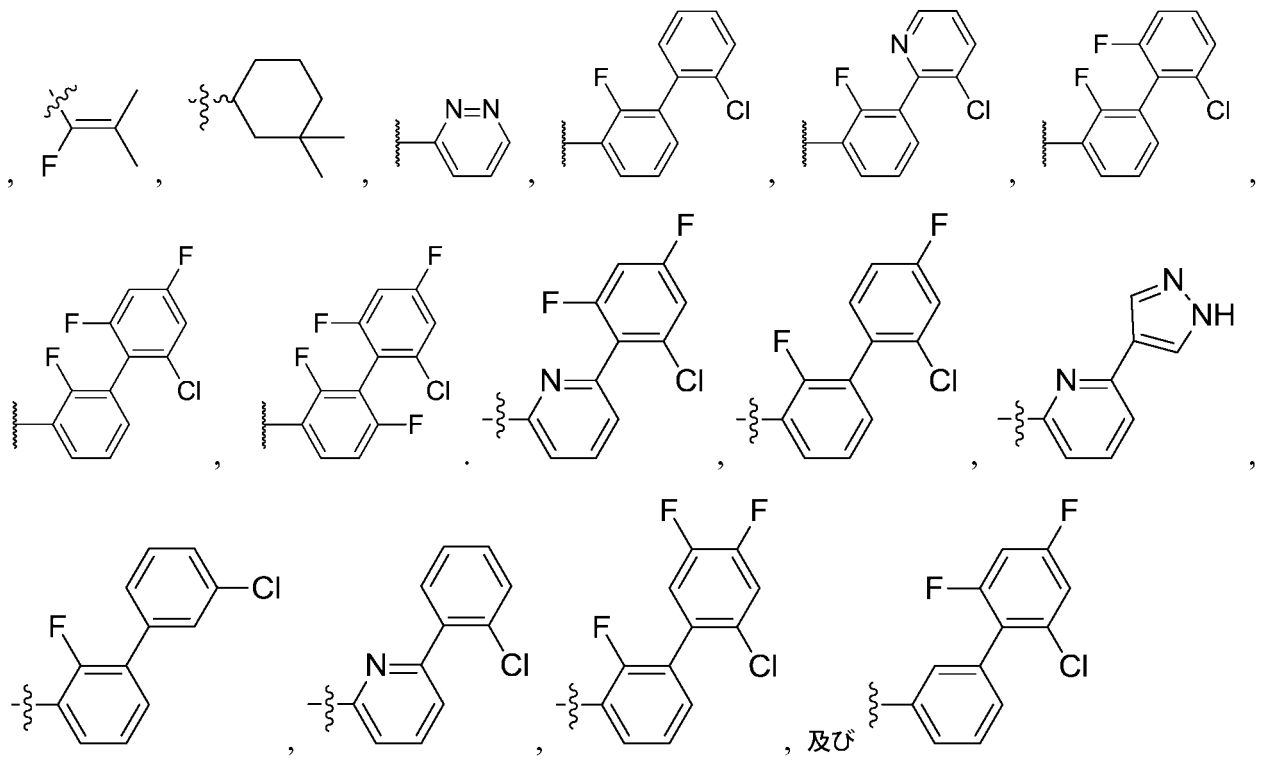
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 22】

B が、



## 【化 1 9】



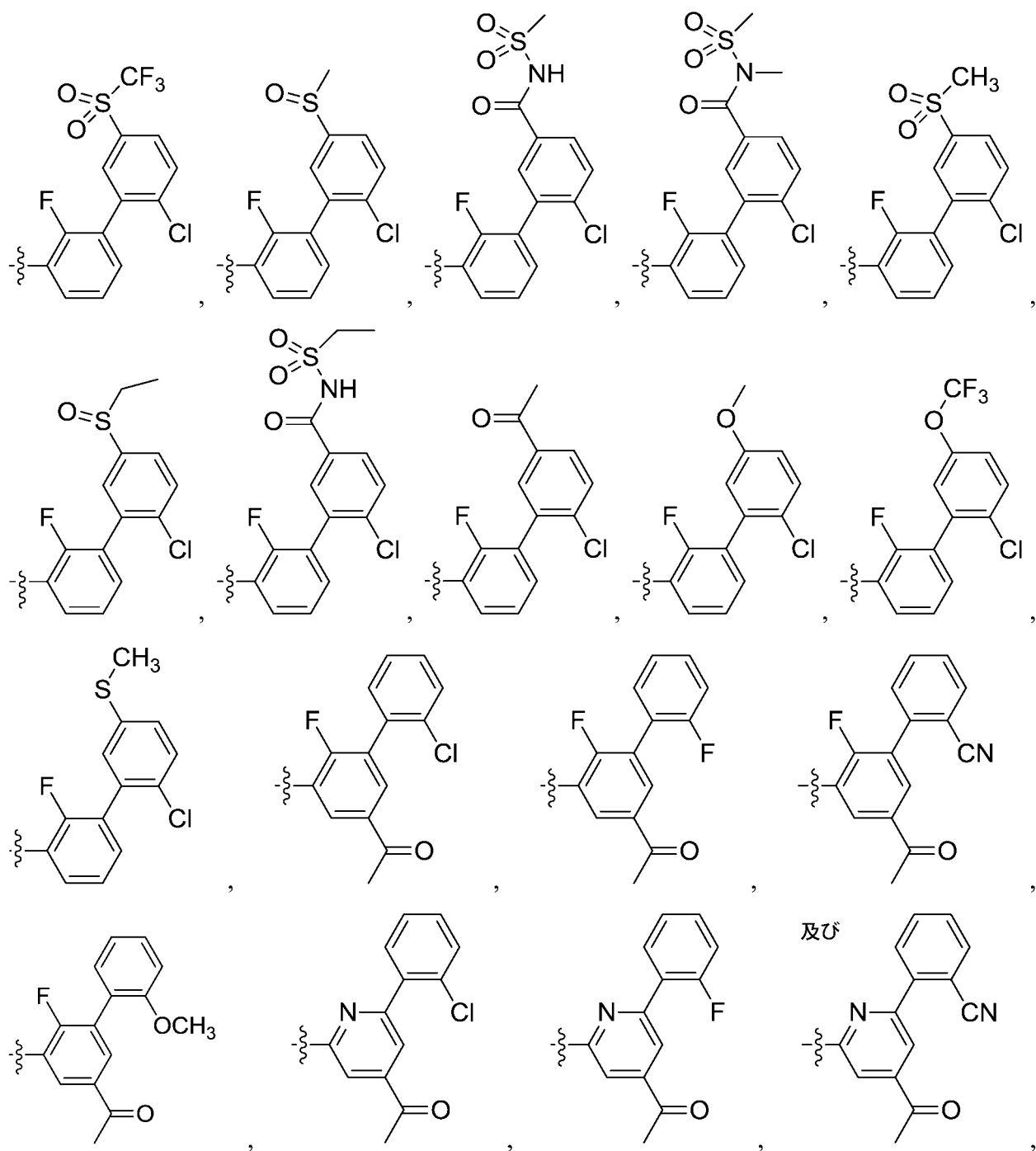
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 2 3】

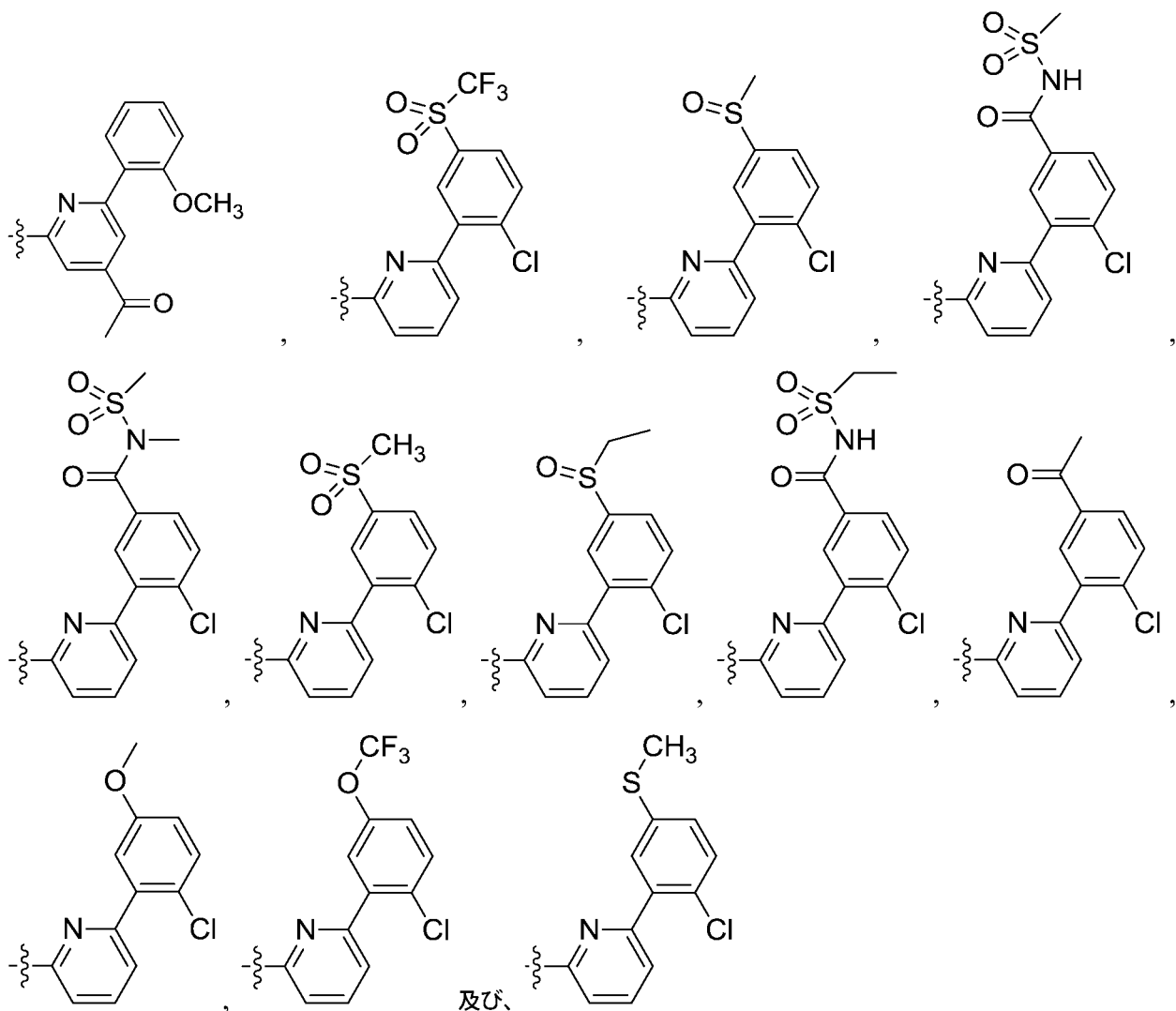
B が、



【化 20】





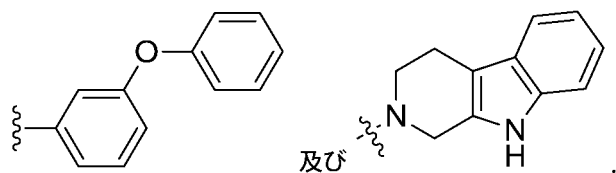


から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

B が、

【化 2 1】



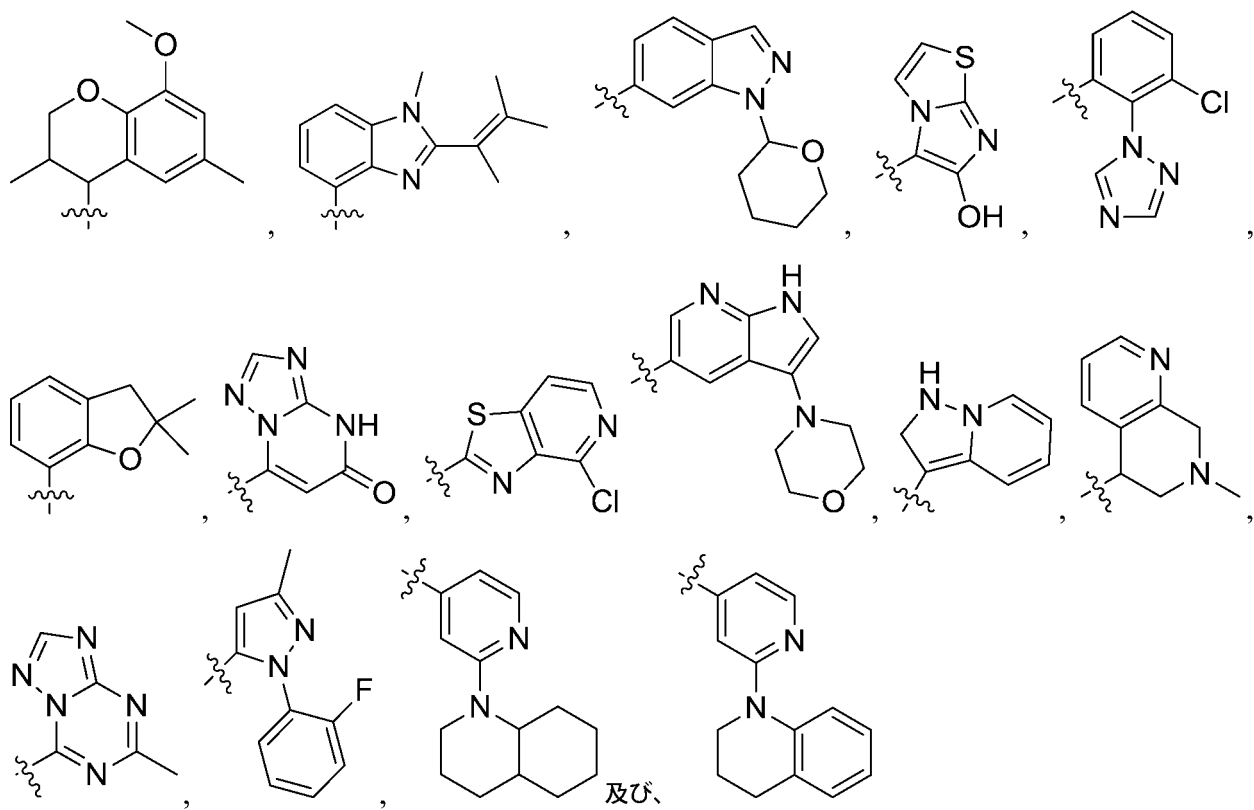
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 5】

B が、



## 【化 2 2】



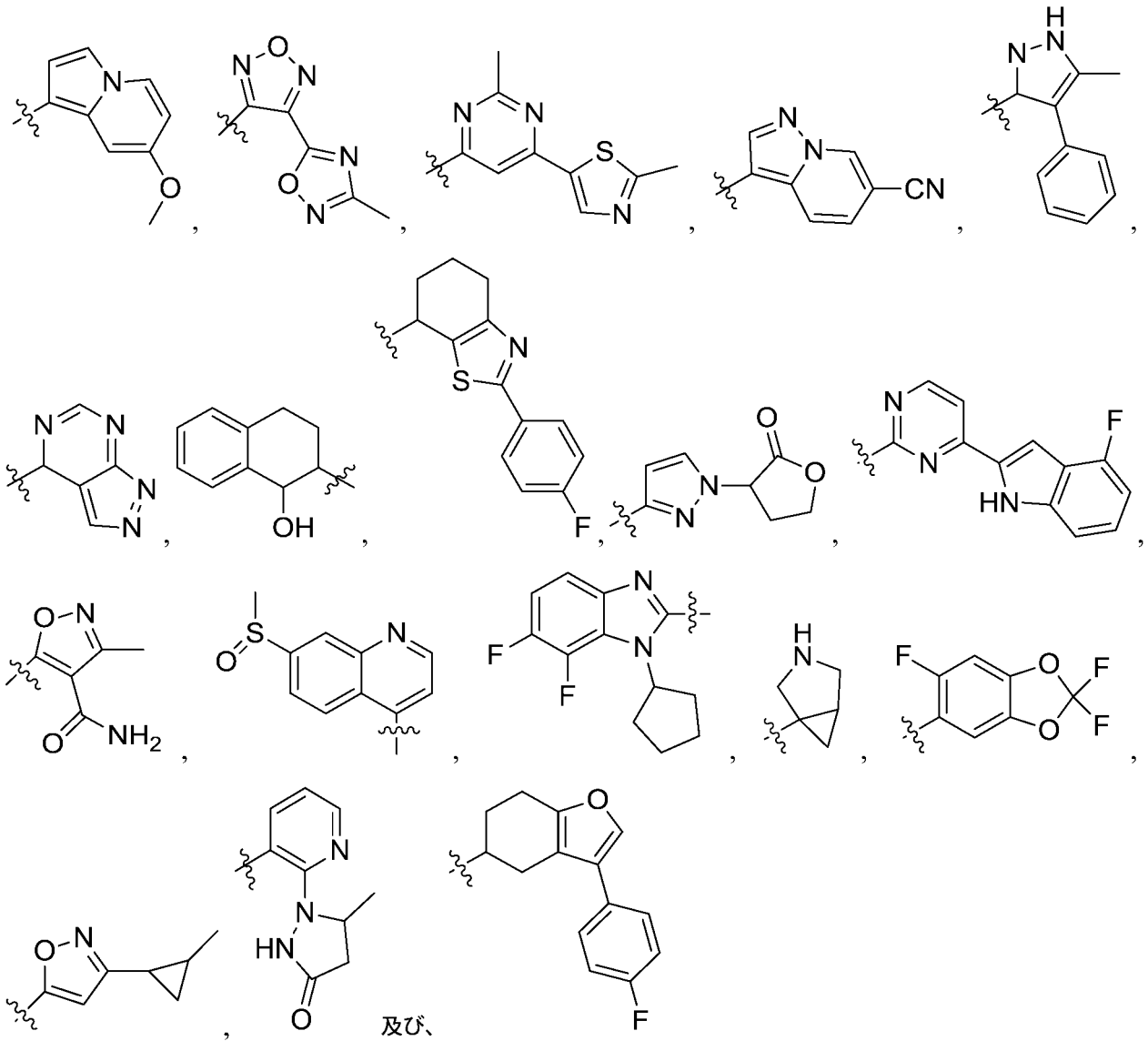
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 2 6】

B が、



## 【化 2 3】



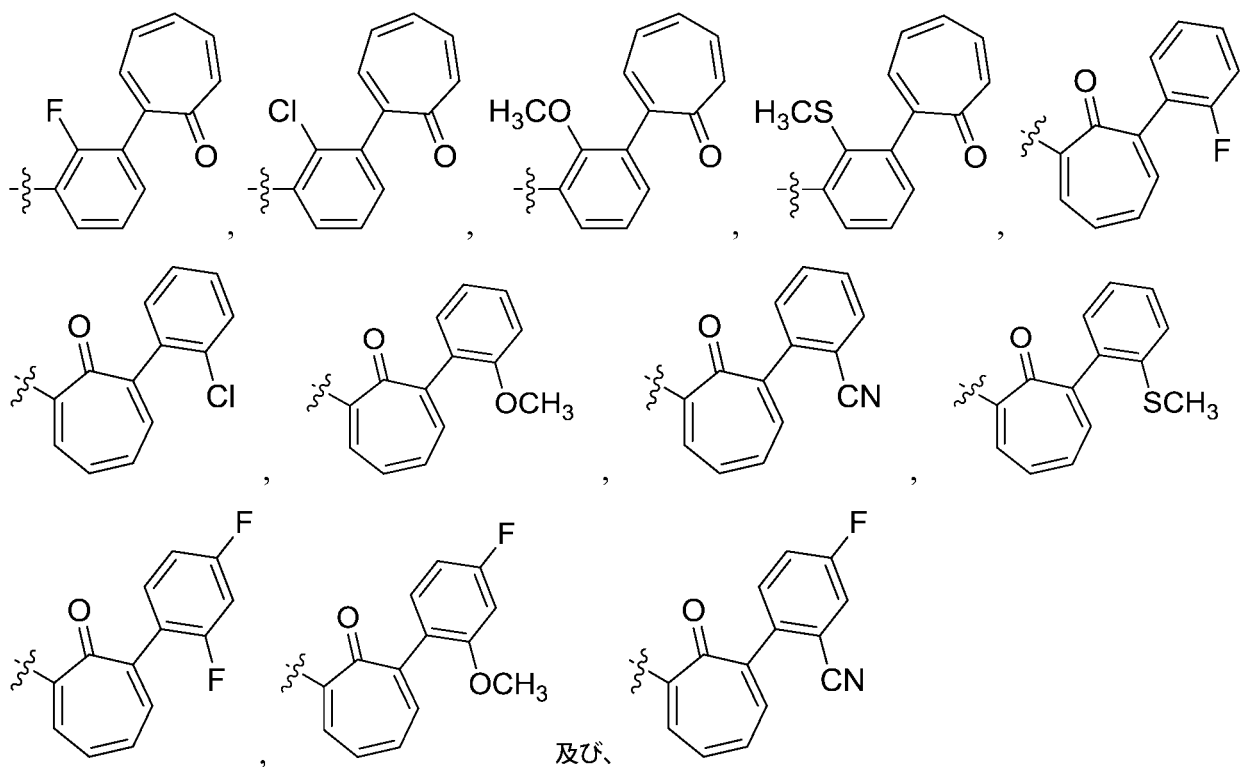
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 2 7】

B が、



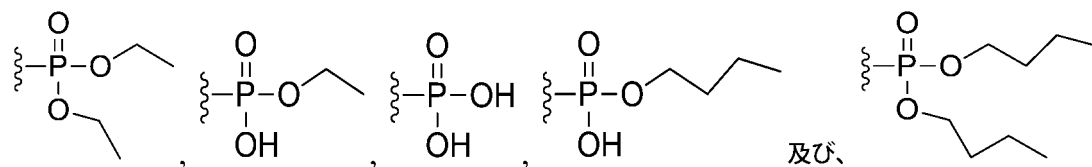
## 【化 2 4】



## 【請求項 2 8】

R<sup>3 2</sup> が、

## 【化 2 5】

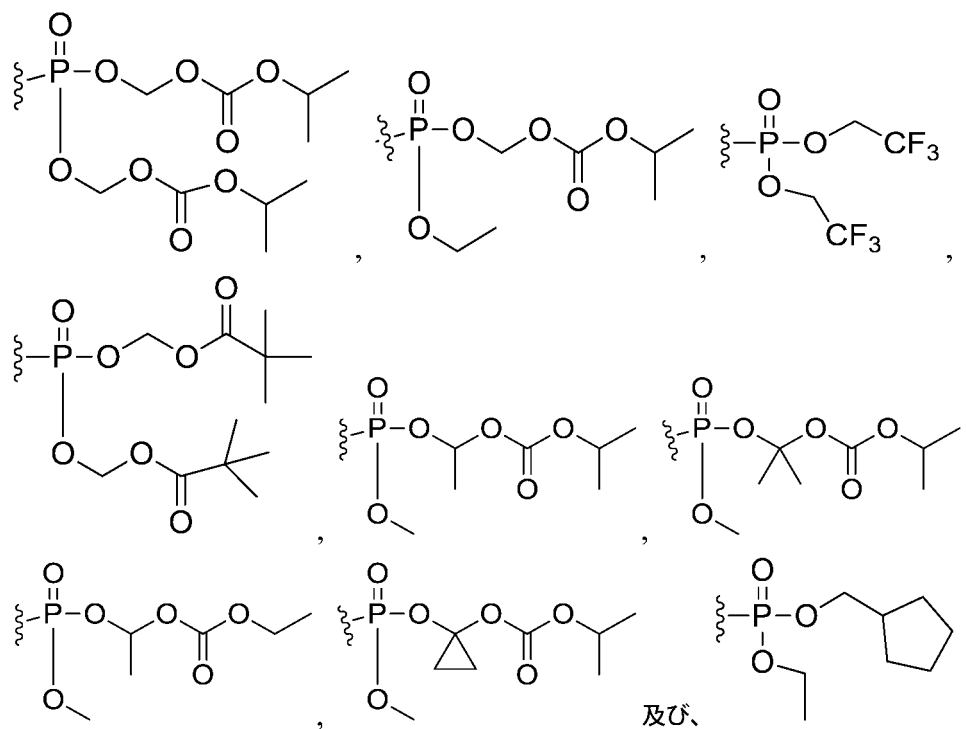


## 【請求項 2 9】

R<sup>3 2</sup> が、



## 【化 2 6】

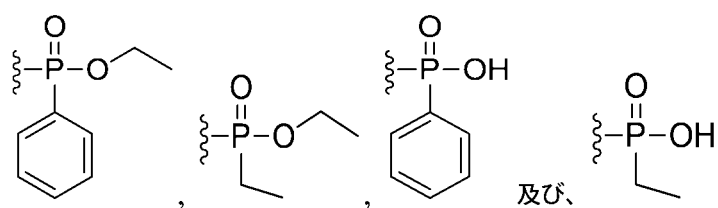


から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3 0】

$R^{32}$  が、

## 【化 2 7】

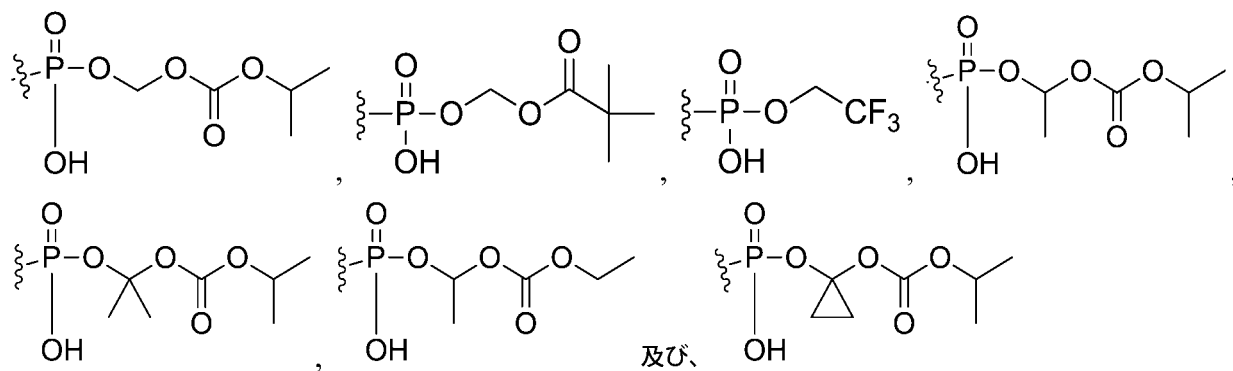


から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3 1】

$R^{32}$  が、

## 【化 2 8】



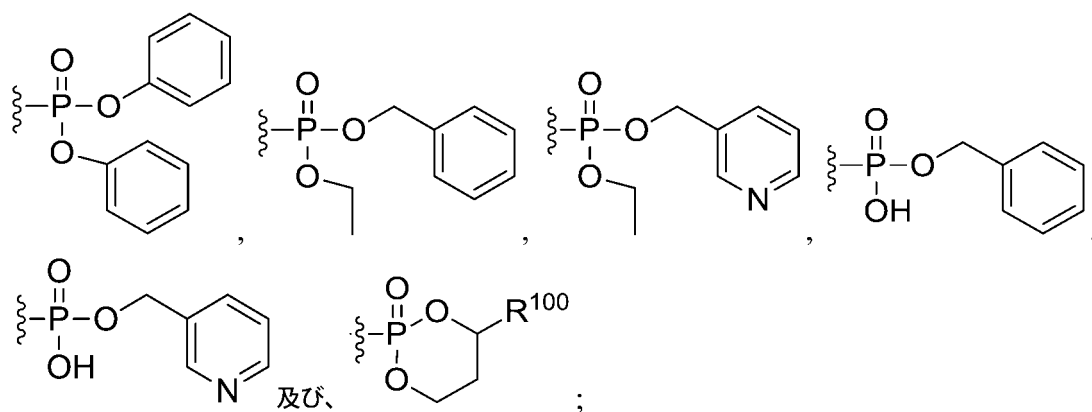
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3 2】



R<sup>3 2</sup> が、

【化 2 9】



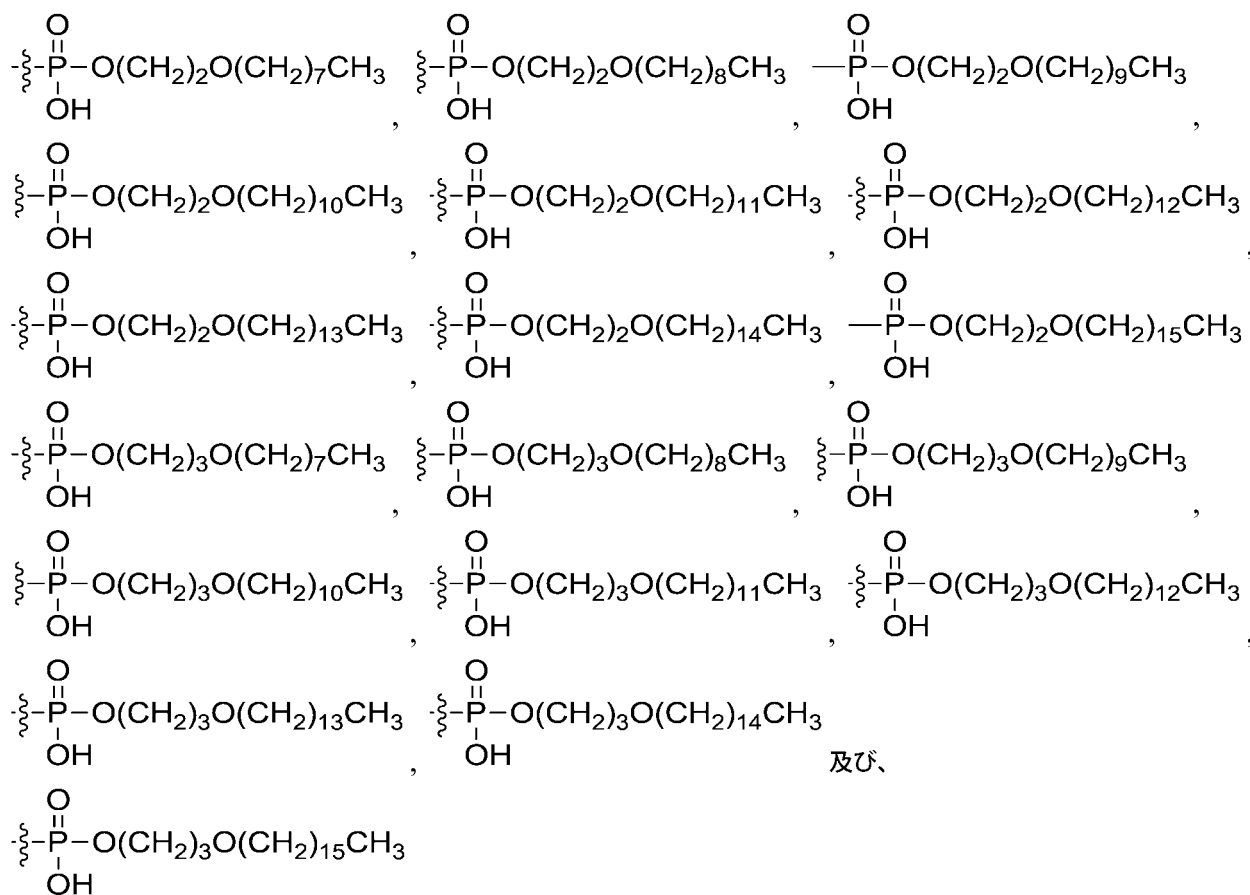
[ 式中、R<sup>1 0 0</sup> はアリール、ヘテロアリール、複素環、アルキル、アルケニル、アルキニル、又はシクロアルキルである。 ]

から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 3】

R<sup>3 2</sup> が、

【化 3 0】



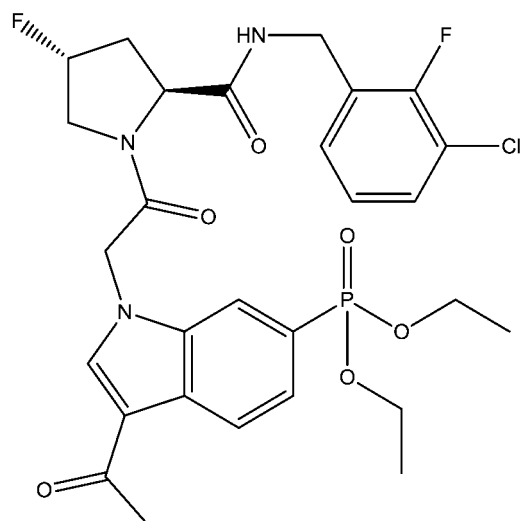
から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

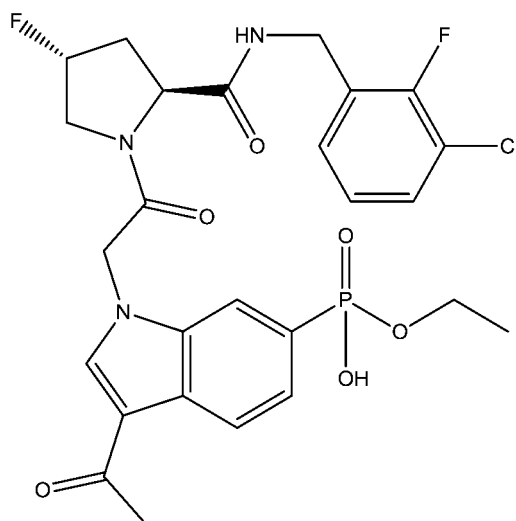
前記化合物が、



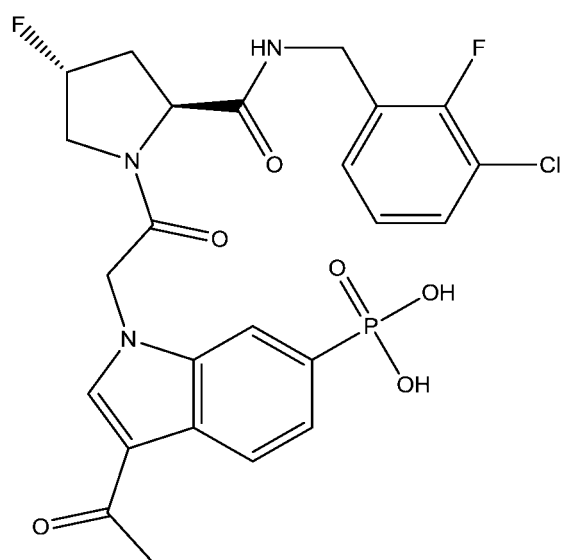
## 【化 3 1】



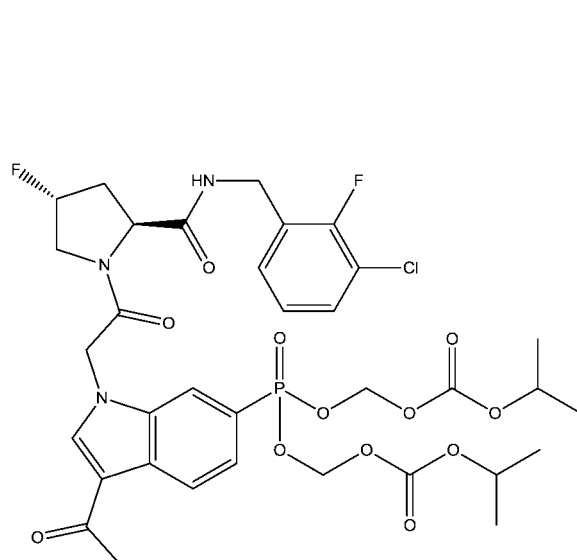
,



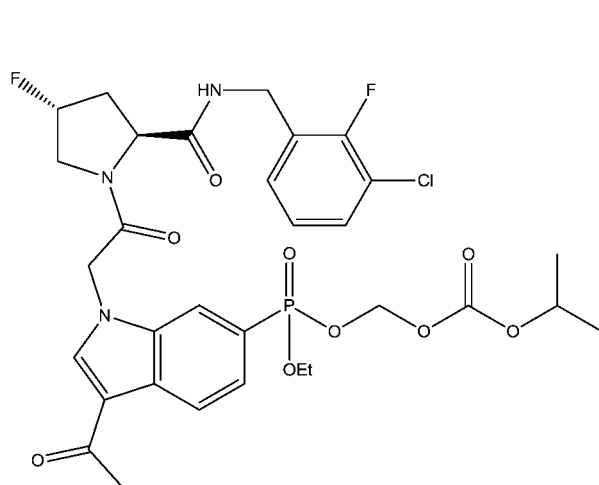
,



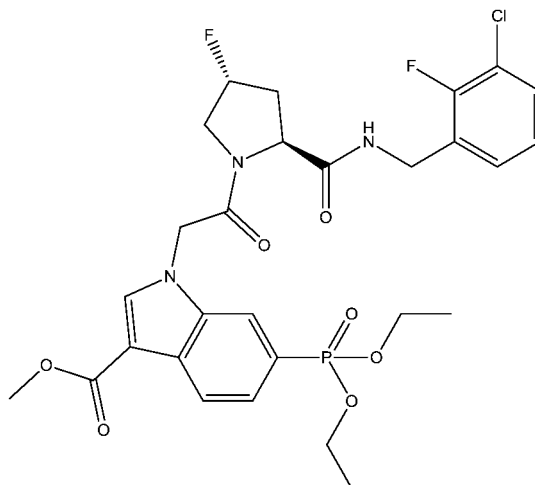
,



,

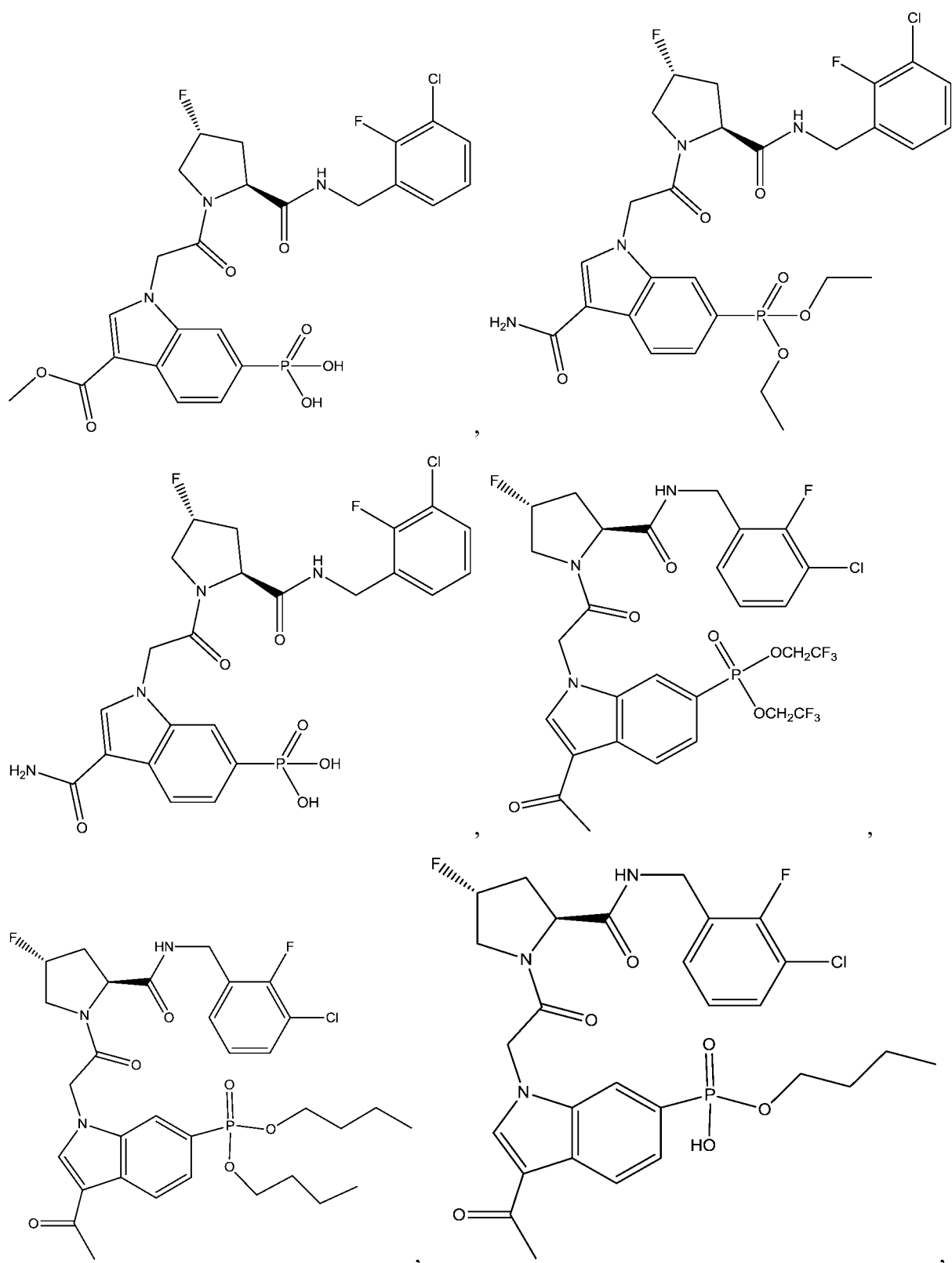


,



,

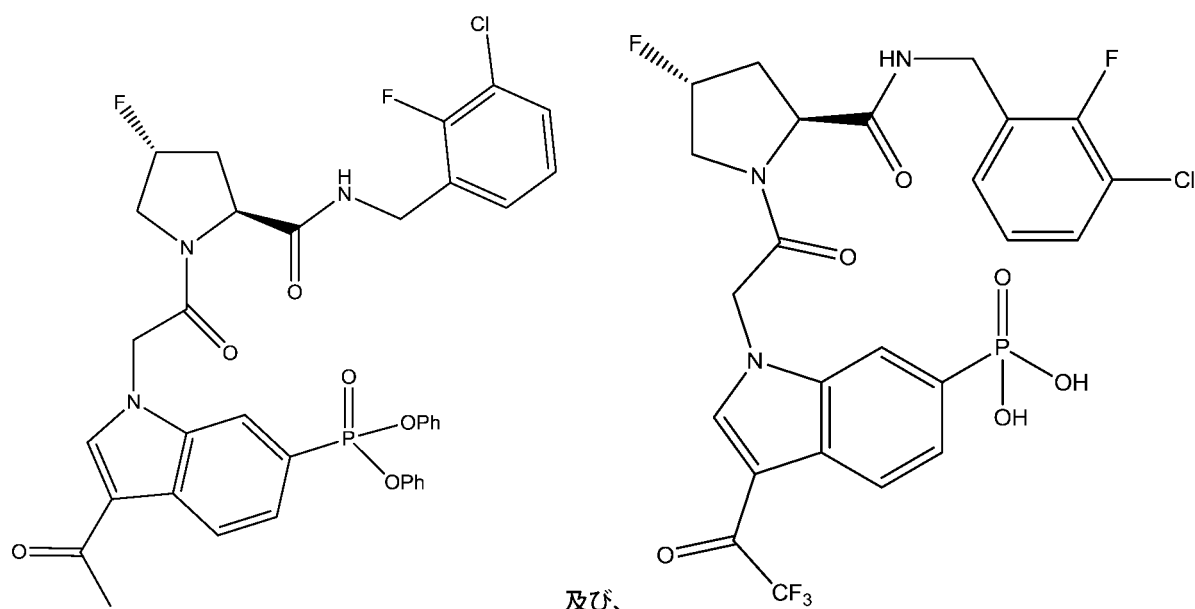
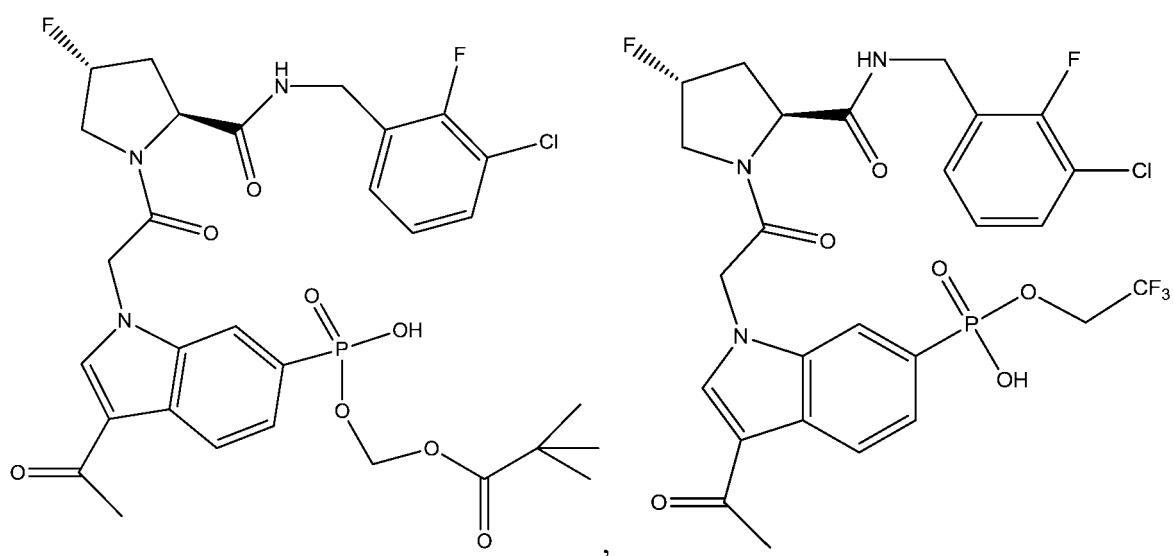
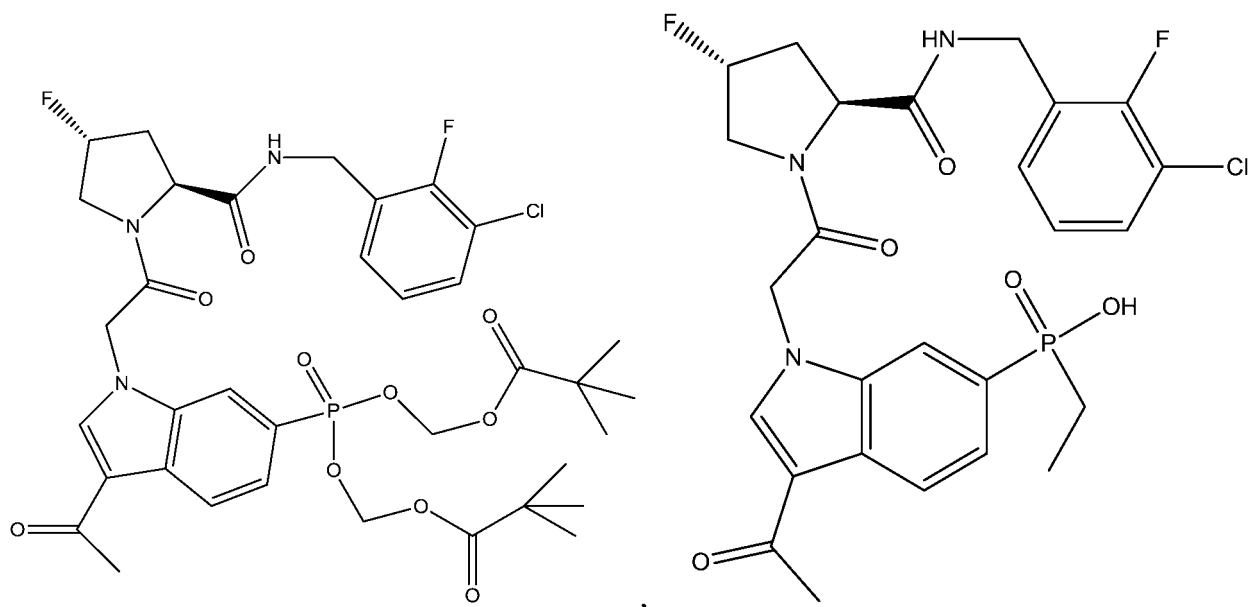












及び、

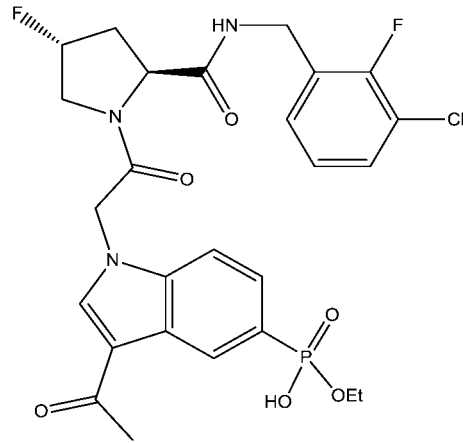
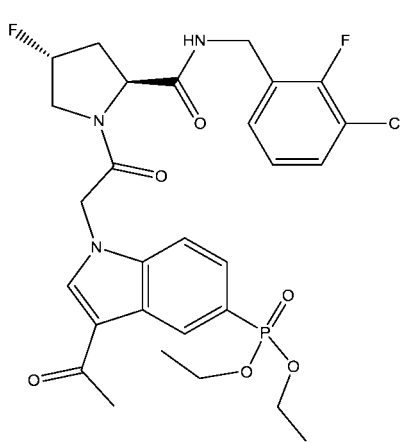


から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

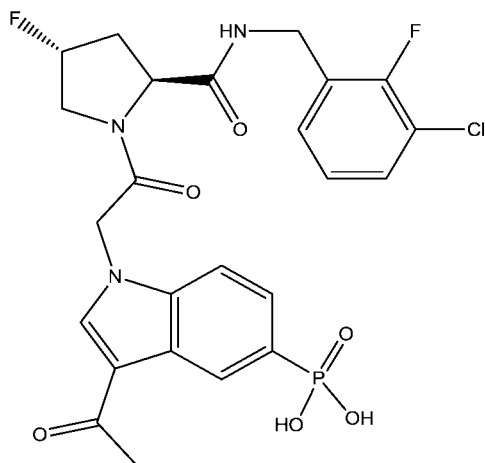
【請求項 3 5】

前記化合物が、

【化 3 2】



及び



から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

有効量の請求項 1 ～ 3 5 のいずれか一項から選択される化合物を含む医薬組成物。

【請求項 3 7】

薬学的に許容可能な担体を更に含む、請求項 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 8】

補体経路により媒介される障害の治療のための請求項 3 6 又は 3 7 に記載の医薬組成物

。

【請求項 3 9】

前記障害が加齢黄斑変性（A M D）である、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

前記障害が、網膜変性、眼疾患、多発性硬化症、関節炎、又は C O P D である、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 1】

前記障害が眼疾患である、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 2】

前記障害が発作性夜間血色素尿症（P N H）である、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 3】

前記障害が呼吸器疾患である、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 4】



前記障害が心血管疾患である、請求項 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 45】

前記障害が非典型又は典型溶血性尿毒症症候群である、請求項 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 46】

前記障害が関節リウマチである、請求項 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 47】

前記障害が C3 系球体腎炎である、請求項 38 に記載の医薬組成物。

【請求項 48】

前記医薬組成物を投与する被験体がヒトである、請求項 36 ~ 47 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 49】

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 36 又は 37 に記載の医薬組成物。

【請求項 50】

前記障害が眼障害である、請求項 49 に記載の医薬組成物。

【請求項 51】

前記化合物が硝子体内、脈絡膜下、又は脈絡膜上に送達される、請求項 41 に記載の医薬組成物。

【請求項 52】

前記化合物が有効量の更なる活性剤と併せて投与される、請求項 36 ~ 51 のいずれか一項に記載の医薬組成物。



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/17600

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - C07D 401/14, 403/14, 471/04 (2015.01) CPC - C07D 401/14, 403/14, 471/04 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): C07D 401/14, 403/14, 471/04 (2015.01) CPC: C07D 401/14, 403/14, 471/04 USPC: 514/414 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PATSEER (US, EP, WO, JP, DE, GB, CN, FR, KR, ES, AU, IN, CA, INPADOC Data); ProQuest; Google Scholar; IP.com; EBSCO; KEYWORDS: pyrrolidin*, complement* pathway, complement* pathway inhibit*, factor D, factor D inhibit*, pyrazolo 3 4 c pyridin*, fluoro pyrrolidin*, indol*, method*, treat*, disease*, disorder*, AMD, retinal degeneration, retinitis pigment*, uveitis, PNH, multiple sclerosis		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X --- A	WO 2014/002057 A1 (NOVARTIS) 03 January 2014; page 4, second paragraph, fourth paragraph; page 5, second paragraph, see Formula I; page 23, second paragraph; page 32, seventh paragraph; page 33, first-fourth paragraphs; page 34, first paragraph; page 35, first paragraph; page 37, third paragraph; page 38, seventh paragraph; page 77, see Example 13, Table 1; claim 19	1-13, 16-17, 19/1, 19/13, 19/16-17, 20/1, 20/13, 20/16-17, 26/19/1, 26/19/13, 26/19/16-17, 27/19/1, 27/19/13, 27/19/16-17, 28/19/1, 28/19/13, 28/19/16-17, 29/19/1, 29/19/13, 29/19/16-17 --- 14-15, 18, 19/14-15, 19/18, 20/14-15, 20/18, 21/18, 23/18, 24/18, 25/18, 26/19/14-15, 26/19/18, 27/19/14-15, 27/19/18, 28/19/14-15, 28/19/18, 29/19/14-15, 29/19/18
A	WO 2012/093101 A1 (NOVARTIS) 12 July 2012; page 3, third paragraph; page 421, see Example 597; page 462, see Example 728	14-15, 18, 19/14-15, 19/18, 20/14-15, 20/18, 21/18, 23/18, 24/18, 25/18, 26/19/14-15, 26/19/18, 27/19/14-15, 27/19/18, 28/19/14-15, 28/19/18, 29/19/14-15, 29/19/18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document-member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 April 2015 (22.04.2015)		Date of mailing of the international search report <b>27 MAY 2015</b>
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/17600

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	COLE, LB et al., Structure of 3,4-Dichloroisocoumarin-Inhibited Factor D, Acta Cryst. D54, pages 711-717, 1998; entire document	14-15, 18, 19/14-15, 19/18, 20/14-15, 20/18, 21/18, 23/18, 24/18, 25/18, 26/19/14-15, 26/19/18, 27/19/14-15, 27/19/18, 28/19/14-15, 28/19/18, 29/19/14-15, 29/19/18



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US15/17600

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
  
3. ☒ Claims Nos.: 22  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 F 9/6503 (2006.01)	C 0 7 F 9/6503	

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

- (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 チウピン  
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 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 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 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 デシュパンデ 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 バドケ アビナッシュ エス.  
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 ギルバート レーン 5 1
- F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 DA38 NA14 ZA01 ZA33 ZA36 ZA59 ZA81  
ZA96 ZB15 ZC02  
4H050 AA01 AA03 AB20 AB23 AB25