

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7642625号

(P7642625)

(45)発行日 令和7年3月10日(2025.3.10)

(24)登録日 令和7年2月28日(2025.2.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

A 6 1 K 31/4439(2006.01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/444(2006.01)

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/454(2006.01)

A 6 1 K 31/454

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 6 (全221頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-520608(P2022-520608)

(86)(22)出願日 令和2年10月1日(2020.10.1)

(65)公表番号 特表2022-552160(P2022-552160
A)

(43)公表日 令和4年12月15日(2022.12.15)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/053667

(87)国際公開番号 WO2021/067521

(87)国際公開日 令和3年4月8日(2021.4.8)

審査請求日 令和5年9月29日(2023.9.29)

(31)優先権主張番号 62/910,721

(32)優先日 令和1年10月4日(2019.10.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 391015708

ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン
パニーBRISTOL-MYERS SQUI
BB COMPANYアメリカ合衆国08543ニュージャー
ジー州 プリンストン、ルート206ア
ンド・プロビンス・ライン・ロード

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 免疫調節剤として有用な化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

次のものである化合物またはその薬学的に許容される塩：

5-((2-(((1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((2-(((2-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((2-(((2-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル、

2-((5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-

10

20

イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸、

2-((5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸、

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((3-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1,3a,4,6,7,7a-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((2-(((1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((2-(((2-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((2-(((1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-3'-(3-(((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)プロポキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル、

5-((2-(((2-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-3'-(3-(((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)プロポキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

N-(1-(3-((3'-(4-(((1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド、

N-(1-(3-((3'-(4-(((1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド、

N-(1-(3-((3'-(4-(((2-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)(メチル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド、

N-(1-(3-((3'-(4-(((2-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)-ピペリジン-4-イル)アセトアミド、

((R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-メチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)メチル)フェノキシ)メチ

10

20

30

40

50

ル)ニコチノニトリル、

(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

(R)-5-((4-クロロ-2-(((2-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

(R)-5-((2-(((ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

(R)-5-((2-(((ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1-フェニル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

(R)-5-((4-クロロ-2-(((4,5-ジエチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)(2-メトキシエチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-(1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,6,7-テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((2-(((2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-メチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((2-(((ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((6-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((2-(((2-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロパン-2-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((2-(((2-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロパン-2-イル)-1,1,1,3,3,3-d6)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((2-(((3-(ベンジルオキシ)-1-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロブチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、

5-((2-(((2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((3'-((3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロボキシ)-2,2'

10

20

30

40

50

ージメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル、
 5-((2-((2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリルまたは
 5-((2-((2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル。

【請求項2】

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

【請求項3】

医薬として使用するための、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩または請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

処置を必要とする対象における癌の処置のための医薬の製造において使用するための、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩または請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項5】

処置を必要とする対象における免疫応答を増強する、刺激する、調節するおよび／または向上させるための請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項6】

処置を必要とする対象における癌細胞の成長、増殖または転移を阻害するための請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、引用により本明細書に包含させる2019年10月4日出願の米国仮出願62/910,721に基づく優先権を主張する。

【0002】

本発明は、一般にPD-1/PD-L1タンパク質/タンパク質およびCD80/PD-L1タンパク質/タンパク質相互作用の阻害剤として有用な化合物に関する。ここに提供されるのは、化合物、このような化合物を含む組成物およびそれを使用する方法である。本発明は、さらに、癌および感染症を含む種々の疾患の処置に有用である、少なくとも1個の本発明の化合物を含む医薬組成物にも関する。

【背景技術】

【0003】

プログラム死-1(CD279)は、そのリガンド、プログラム死-リガンド1(PD-L1、CD274、B7-H1)またはPD-L2(CD273、B7-DC)の何れかが結合したとき、T細胞受容体からの活性化シグナルを抑制することが示されている、T細胞上の受容体である(Sharpe et al., Nat. Imm. 2007)。PD-1発現T細胞が、そのリガンドを発現する細胞と接触したとき、増殖、サイトカイン分泌および細胞溶解活性を含む抗原刺激に対する応答における機能的活性は低減する。PD-1/PD-リガンド相互作用は、感染もしくは腫瘍の解消中または自己寛容の進展中に免疫応答を下方制御する(Keir Me, Butte MJ, Freeman GJ, et al. Annu. Rev. Immunol. 2008; 26: Epub)。腫瘍疾患または慢性感染症中に生ずるものなどの慢性抗原刺激は、PD-1の発現レベルが上昇し、慢性抗原に対する活性に関して機能不全であるT細胞をもたらす(Kim and Ahmed,

10

20

30

40

50

Curr Opin Imm, 2010にレビュー)。これは、「T細胞疲弊」と称される。B細胞もPD-1/PD-L1リガンド抑制および「疲弊」を示す。

【0004】

PD-L1はまたCD80と相互作用することも示されている(Butte MJ et al., Immunity 27:111-122 (2007))。発現している免疫細胞でのPD-L1/CD80相互作用は、阻害性であることが示されている。この相互作用の遮断は、この阻害相互作用を廃棄することが示されている(Paterson AM, et al., J Immunol., 187:1097-1105 (2011); Yang J, et al. J Immunol. Aug 1;187(3):1113-9 (2011))。

【0005】

PD-L1に対する抗体を使用するPD-1/PD-L1相互作用の遮断は、多くの系でT細胞活性化を回復しかつ増強することが示されている。進行した癌を有する患者は、PD-L1に対するモノクローナル抗体を用いる治療で利益がある(Brahmer et al., New Engl J Med 2012)。腫瘍の前臨床動物モデルは、モノクローナル抗体によるPD-1/PD-L1経路の遮断が免疫応答を増強し、組織学的に異なる多数の腫瘍に対する免疫応答をもたらすことができることを示している(Dong H, Chen L. J Mol Med. 2003; 81(5):281-287; Dong H, Strome SE, Salamoia DR, et al. Nat Med. 2002; 8(8):793-800)。

【0006】

PD-1/PD-L1相互作用の干渉も、慢性感染系においてT細胞活性の増強を示す。マウスの慢性リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染も、PD-L1遮断でウイルスクリアランス改善および免疫回復を示す(Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Nature 2006; 439(7077):682-687)。HIV-1に感染したヒト化マウスは、ウイルス血症に対する保護の増強およびCD4+ T細胞のウイルス枯渇減少を示す(Palmer et al., J Immunol 2013)。PD-L1に対するモノクローナル抗体を介するPD-1/PD-L1の遮断は、HIV患者(Day, Nature 2006; Petrovas, J. Exp. Med. 2006; Trautman, Nature Med. 2006; D'Souza, J. Immunol. 2007; Zhang, Blood 2007; Kaufmann, Nature Imm. 2007; Kasu, J. Immunol. 2010; Porichis, Blood 2011)、HCV患者[Golden-Mason, J. Virol. 2007; Jeung, J. Leuk. Biol. 2007; Urbani, J. Hepatol. 2008; Nakamoto, PLoS Path. 2009; Nakamoto, Gastroenterology 2008]またはHBV患者(Boni, J. Virol. 2007; Fisicaro, Gastro. 2010; Fisicaro et al., Gastroenterology, 2012; Boni et al., Gastro., 2012; Penna et al., J Hep, 2012; Raziorrough, Hepatology 2009; Liang, World J Gastro. 2010; Zhang, Gastro. 2008)からのT細胞に対するインビトロ抗原特異的機能性を回復できる。

【0007】

PD-L1/CD80相互作用の遮断は、免疫を刺激することも示されている(Yang J., et al., J Immunol. Aug 1;187(3):1113-9 (2011))。PD-L1/CD80相互作用の遮断に起因する免疫刺激は、さらにPD-1/PD-L1またはPD-1/PD-L2相互作用の遮断と組み合わせることにより増強することが示されている。

【0008】

免疫細胞表現型の変更は、敗血症性ショックにおける重要な因子であるとの仮設が立てられている(Hotchkiss, et al., Nat Rev Immunol (2013))。これらは、PD-1およびPD-L1ならびにT細胞アポトーシスのレベルの増加を含む(Guignat, et al, Crit. Care (2011))。PD-L1に対する抗体は、免疫細胞アポトーシスレベルを低減できる(Zhang et al, Crit. Care (2011))。さらに、PD-1発現を欠くマウスは、野生型マウスよりも敗血症性ショック症状に寛容である(Yang J., et al., J Immunol. Aug 1;187(3):1113-9 (2011))。抗体を使用するPD-L1の相互作用の遮断が不適切な免疫応答を抑制し、疾患症状を軽減できることが複数の研究で明らかにされている。

【0009】

慢性抗原に対する免疫学的応答の増強に加えて、PD-1/PD-L1経路の遮断が、慢性感染症の状況における治療用ワクチン接種を含むワクチン接種に対する応答を増強す

10

20

30

40

50

ることも示されている(S. J. Ha, S. N. Mueller, E. J. Wherry et al., The Journal of Experimental Medicine, vol. 205, no. 3, pp. 543-555, 2008.; A. C. Finnefrock, A. Tang, F. Li et al., The Journal of Immunology, vol. 182, no. 2, pp.980-987, 2009; M. -Y. Song, S. -H. Park, H. J. Nam, D. -H. Choi, and Y.-C. Sung, The Journal of Immunotherapy, vol. 34, no. 3, pp. 297-306, 2011)。

【0010】

PD-1経路は、慢性感染症および腫瘍疾患中の慢性抗原刺激に起因するT細胞疲弊における重要な阻害性分子である。PD-L1タンパク質のターゲティングを介するPD-1/PD-L1相互作用の遮断は、腫瘍または慢性感染症の症状におけるワクチン接種に対する応答の増強を含み、インビトロおよびインビボで抗原特異的T細胞免疫機能を回復することが示されている。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

従って、PD-L1とPD-1またはCD80何れかとの相互作用を遮断する薬剤が望まれる。

【0012】

出願人は、PD-L1とPD-1およびCD80の相互作用の阻害剤としての活性を有し、故に、癌または感染症における、治療ワクチンを含む免疫の増強のための治療的投与に有用であり得る強力な化合物を発見した。これらの化合物は、ドラッグアビリティにとって重要な、望ましい安定性、バイオアベイラビリティ、治療指数および毒性値を備えた医薬として有用であるとして提供される。

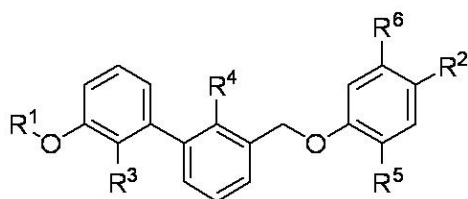
20

【課題を解決するための手段】

【0013】

第一の態様において、本発明は、式(I)

【化1】



(I)

30

〔式中、

R^1 は $-(CH_2)_n-R^{1a}$ であり；

R^{1a} は $-NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ または $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ および NR^7 から選択される1個以上のヘテロ原子を有する単環もしくは二環式ヘテロシクリル基または C_3-C_8 シクロアルキルであり、これらは全て0～2個の R^{1b} で置換されており；

R^{1b} は水素、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、ヘテロシクリル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキルまたは $-NHCO(C_1-C_3$ アルキル)であり；

40

R^2 は $-(CH_2)_m-(NR^7)_p-(CH_2)_m-(CR^8R^{8a})_s-R^{2a}$ であり；

R^{2a} は0～2個の R^{2b} で置換された $-O-$ 、 $-N-$ および $-S-$ から選択される1個以上のヘテロ原子を有する単環または二環式ヘテロシクリル基であり；

R^{2b} は $-O-$ 、 $-N-$ および $-S-$ から選択される1個以上のヘテロ原子を有する単環もしくは二環式ヘテロシクリル基、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲン、 CN 、 $CONH_2$ 、 NH_2 、フェニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ベンジルまたはハロアルキルであり、該ヘテロシクリル基は0～2個の R^{2c} または0～1個の R^{2d} で置換されており；

R^{2c} は水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^{2d} はオキソであり；

50

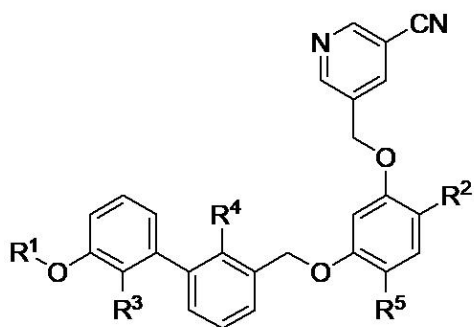
R^3 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；
 R^4 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；
 R^5 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；
 R^6 は $O-(CH_2)_n-R^{6a}$ であり；
 R^{6a} は 0～3 個の R^{6b} で置換された $-O-$ 、 $-N-$ および $-S-$ から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する C_1-C_4 アルキルまたは単環もしくは二環式ヘテロシクリル基であり；
 R^{6b} は C_1-C_3 アルキル、 CN 、ハロゲンまたはトリチルであり；
 R^7 は H 、 C_1-C_3 アルキルまたはアルコシアルキルであり；
 R^8 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはカルボキシであり；
 R^{8a} は水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 あるいは、 R^8 および R^{8a} は、一体となって、それらが結合している炭素原子と共に 4～6 員炭素環を形成でき、該炭素環は 0～2 個の R^9 で置換されており；
 R^9 は C_1-C_3 アルキル、ハロゲン、 CN 、アルコシ、アルコシアルキル、フェニル、ベンジル、フェノキシまたはベンジロキシであり；
 m は 0、1 または 2 であり；
 n は 0、1、2、3 または 4 であり；
 p は 0 または 1 であり；そして
 s は 0 または 1 である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0014】

第二の態様において、本発明は、式(II)

【化2】



(II)

〔式中、

R^1 は $-(CH_2)_n-R^{1a}$ であり；
 R^{1a} は $-NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ または $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ および NR^7 から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する単環もしくは二環式ヘテロシクリル基または C_3-C_8 シクロアルキルであり、これらは全て 0～2 個の R^{1b} で置換されており；
 R^{1b} は水素、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、ヘテロシクリル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキルまたは $-NHCO(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ であり；
 R^2 は $-(CH_2)_m-(NR^7)_p-(CH_2)_m-(CHR^8)_s-R^{2a}$ であり；
 R^{2a} は 0～2 個の R^{2b} で置換された $-O-$ 、 $-N-$ および $-S-$ から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する単環または二環式ヘテロシクリル基であり；
 R^{2b} は $-O-$ 、 $-N-$ および $-S-$ から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する単環もしくは二環式ヘテロシクリル基、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲン、 CN 、 $CONH_2$ 、 NH_2 、フェニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコシアルキル、ベンジルまたはハロアルキルであり、該ヘテロシクリル基は 0～2 個の R^{2c} または 0～1 個の R^{2d} で置換されており；
 R^{2c} は水素または C_1-C_3 アルキルであり；

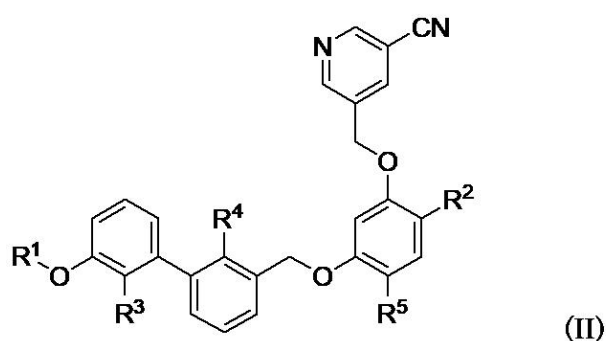
R^{2d} はオキソであり；
 R^3 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；
 R^4 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；
 R^5 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；
 R^7 は水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^8 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはカルボキシであり；
 m は 0、1 または 2 であり；
 n は 0、1、2、3 または 4 であり；
 p は 0 または 1 であり；そして
 s は 0 または 1 である。}

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0015】

第三の態様において、本発明は、式(II)

【化3】



〔式中、

R^1 は $-(CH_2)_n-R^{1a}$ であり；
 R^{1a} は $-NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ または $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ および NR^7 から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する単環もしくは二環式ヘテロシクリル基または C_3-C_8 シクロアルキルであり、これらは全て 0～2 個の R^{1b} で置換されており；
 R^{1b} は水素、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、ヘテロシクリル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキルまたは $-NHCO(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ であり；
 R^2 は $-(CH_2)_m-(NR^7)_p-(CH_2)_m-(CHR^8)_s-R^{2a}$ であり；
 R^{2a} は 0～2 個の R^{2b} で置換された $-O-$ 、 $-N-$ および $-S-$ から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する単環または二環式ヘテロシクリル基であり；
 R^{2b} はピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲン、 CN 、 $CONH_2$ 、 NH_2 、フェニル、シクロプロピル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、ベンジルまたは CF_3 であり、該ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールまたはテトラゾール基は 0～2 個の R^{2c} または 0～1 個の R^{2d} で置換されており；
 R^{2c} は水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^{2d} はオキソであり；
 R^3 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；
 R^4 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；
 R^5 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；
 R^7 は水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^8 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはカルボキシであり；
 m は 0、1 または 2 であり；
 n は 0、1、2、3 または 4 であり；
 p は 0 または 1 であり；そして

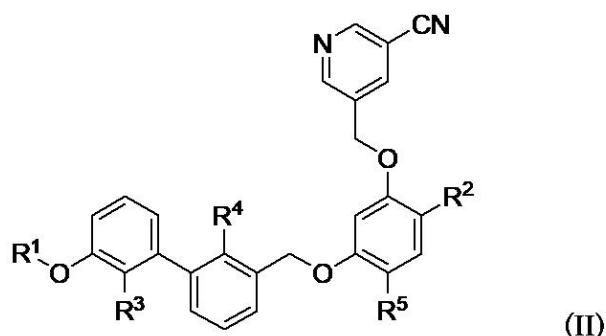
s は 0 または 1 である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0016】

第四の態様において、本発明は、式(II)

【化4】



〔式中、

R^1 は $-(CH_2)_n-R^{1a}$ であり；

R^{1a} は $-NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ または $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ および NR^7 から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有するモノヘテロシクリル基または C_3-C_8 シクロアルキルであり、これら全て 0～2 個の R^{1b} で置換されており；

R^{1b} は水素、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、ヘテロシクリル、ハロアルキルまたは $-NHCO(C_1-C_3 \text{ アルキル})$ であり；

R^2 は $-(CH_2)_m-(NR^7)_p-(CH_2)_m-(CHR^8)_s-R^{2a}$ であり；

R^{2a} は 0～2 個の R^{2b} で置換されているピペリジン、ピロリジン、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソキサゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、インダゾール、インドール、ピラゾール-ピペリジンまたはベンゾ-イミダゾールであり；

R^{2b} はピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲン、 CN 、 $-CH_2OH$ 、 $CONH_2$ 、 NH_2 、フェニル、シクロプロピル、アルコキシアルキル、ベンジルまたは CF_3 であり、該ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールまたはテトラゾール基は 0～2 個の R^{2c} または 0～1 個の R^{2d} で置換されており；

R^{2c} は水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^{2d} はオキソであり；

R^3 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

R^4 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

R^5 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

R^7 は水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^8 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはカルボキシであり；

m は 0、1 または 2 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；

p は 0 または 1 であり；そして

s は 0 または 1 である。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0017】

第五の態様において、本発明は、式(II)

10

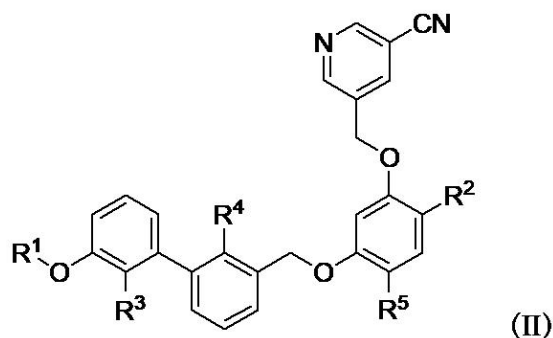
20

30

40

50

【化5】



10

〔式中、

 R^1 は $-(CH_2)_n-R^{1a}$ であり； R^{1a} は $-NHCH_2CH(OH)CH_2OH$ 、0～2個の R^{1b} で置換されたピロリジンまたは0～2個の R^{1b} で置換されたピペリジンであり； R^{1b} は水素、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、ヘテロシクリルまたはハロアルキルであり； R^2 は $-(CH_2)_m-(NR^7)_p-(CH_2)_m-(CHR^8)_s-R^{2a}$ であり； R^{2a} は0～2個の R^{2b} で置換されたピペリジン、ピロリジン、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソキサゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、ピラゾローピペリジンまたはベンゾイミダゾールであり；

20

 R^{2b} はピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲン、CN、 $-CH_2OH$ 、 $CONH_2$ 、 NH_2 、フェニル、シクロプロピル、アルコキシアルキル、ベンジルまたは CF_3 であり、該ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールまたはテトラゾール基は0～2個の R^{2c} または0～1個の R^{2d} で置換されており； R^{2c} は水素または C_1-C_3 アルキルであり； R^{2d} はオキソであり； R^3 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

30

 R^4 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり； R^5 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり； R^7 は水素または C_1-C_3 アルキルであり； R^8 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはカルボキシであり； m は0、1または2であり； n は0、1、2、3または4であり； p は0または1であり；そして s は0または1である。〕

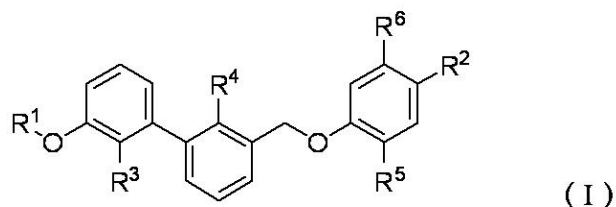
の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

40

【0018】

他の態様において、本発明は、式(I)

【化6】



〔式中、

50

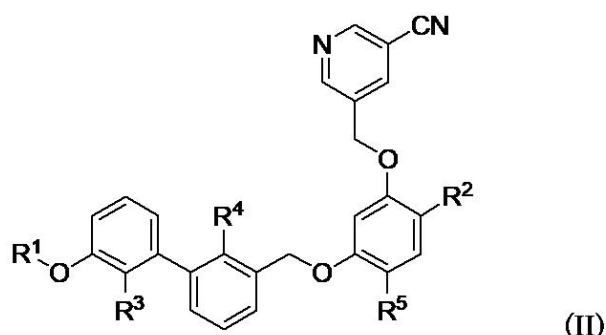
R^1 は $-(CH_2)_n-R^{1a}$ であり；
 R^{1a} は $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ および NR^7 から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する単環もしくは二環式ヘテロシクリル基または C_3-C_8 シクロアルキルであり、これら全て 0～2 個の R^{1b} で置換されており；
 R^{1b} は水素、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、ヘテロシクリルまたはハロアルキルであり；
 R^2 は $-(CH_2)_m-(NR^7)_p-(CH_2)_m-R^{2a}$ であり；
 R^{2a} は 0～2 個の R^{2b} で置換された $-O-$ 、 $-N-$ および $-S-$ から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する単環または二環式ヘテロシクリル基であり；
 R^{2b} は $-O-$ 、 $-N-$ および $-S-$ から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する単環もしくは二環式ヘテロシクリル基、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲン、 CN 、 $CONH_2$ 、 NH_2 、フェニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、アルコキシアルキル、ベンジルまたはハロアルキルであり、該ヘテロシクリル基は 0～2 個の R^{2c} で置換されており；
 R^{2c} は水素または C_1-C_3 アルキルであり；
 R^3 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；
 R^4 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；
 R^5 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；
 R^6 は $-O-(CH_2)_n-R^{6a}$ であり；
 R^{6a} は 0～3 個の R^{6b} で置換された $-O-$ 、 $-N-$ または $-S-$ から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する単環または二環式ヘテロシクリル基であり；
 R^{6b} は C_1-C_3 アルキル、 CN 、ハロゲンまたはトリチルであり；
 R^7 は H または C_1-C_3 アルキルであり；
 m は 0、1 または 2 であり；
 n は 0、1、2、3 または 4 であり；そして
 p は 0 または 1 である。}

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0019】

他の態様において、本発明は、式(II)

【化7】



〔式中、

R^1 は $-(CH_2)_n-R^{1a}$ であり；
 R^{1a} は $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ および NR^7 から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する単環もしくは二環式ヘテロシクリル基または C_3-C_8 シクロアルキルであり、これら全て 0～2 個の R^{1b} で置換されており；
 R^{1b} は水素、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、ヘテロシクリルまたはハロアルキルであり；
 R^2 は $-(CH_2)_m-(NR^7)_p-(CH_2)_m-R^{2a}$ であり；
 R^{2a} は 0～2 個の R^{2b} で置換された $-O-$ 、 $-N-$ または $-S-$ から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する単環または二環式ヘテロシクリル基であり；

R^{2b} は $-O-$ 、 $-N-$ もしくは $-S-$ から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する単環もしくは二環式ヘテロシクリル基、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲン、 CN 、 $CONH_2$ 、 NH_2 、フェニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、アルコキシアルキル、ベンジルまたはハロアルキルであり、該ヘテロシクリル基は 0～2 個の R^{2c} で置換されており；

R^{2c} は水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^3 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

R^4 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

R^5 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

R^7 は水素または C_1-C_3 アルキルであり；

m は 0、1 または 2 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；そして

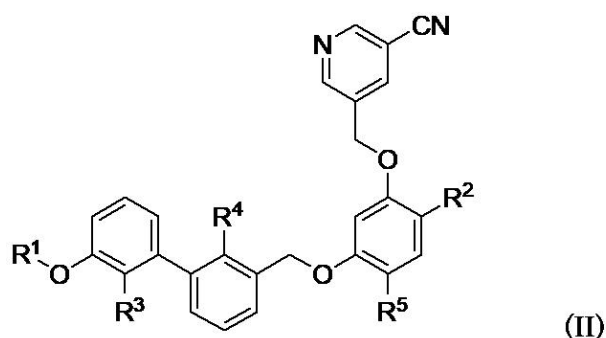
p は 0 または 1 である。}

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0020】

他の態様において、本発明は、式(II)

【化8】



〔式中、

R^1 は $-(CH_2)_n-R^{1a}$ であり；

R^{1a} は $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ および NR^7 から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する単環もしくは二環式ヘテロシクリル基または C_3-C_8 シクロアルキルであり、これら全て 0～2 個の R^{1b} で置換されており；

R^{1b} は水素、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、ヘテロシクリルまたはハロアルキルであり；

R^2 は $-(CH_2)_m-(NR^7)_p-(CH_2)_m-R^{2a}$ であり；

R^{2a} は 0～2 個の R^{2b} で置換された $-O-$ 、 $-N-$ および $-S-$ から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する単環または二環式ヘテロシクリル基であり；

R^{2b} はピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲン、 CN 、 $CONH_2$ 、 NH_2 、フェニル、シクロプロピル、アルコキシアルキル、ベンジルまたは CF_3 であり、該ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールまたはテトラゾール基は 0～2 個の R^{2c} で置換されており；

R^{2c} は水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^3 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

R^4 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

R^5 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

R^7 は水素または C_1-C_3 アルキルであり；

m は 0、1 または 2 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；そして

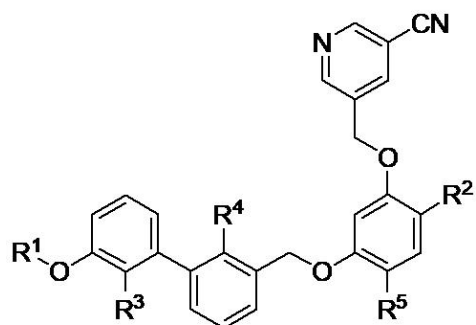
p は 0 または 1 である。}

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 2 1 】

他の態様において、本発明は、式(II)

【化 9】



(II)

〔式中、

 R^1 は $-(CH_2)_n-R^{1a}$ であり；

R^{1a} は $-O-$ 、 $-N-$ 、 $-S-$ および NR^7 から選択される 1 個以上のヘテロ原子を有する単環もしくは二環式ヘテロシクリル基または C_3-C_8 シクロアルキルであり、これら全て 0～2 個の R^{1b} で置換されており；

R^{1b} は水素、 C_1-C_6 アルキル、ヒドロキシル、ヘテロシクリルまたはハロアルキルであり；

 R^2 は $-(CH_2)_m-(NR^7)_p-(CH_2)_m-R^{2a}$ であり；

R^{2a} は 0～2 個の R^{2b} で置換されているピペリジン、ピロリジン、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソキサゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、インダゾール、インドール、ピラゾローピペリジンまたはベンゾイミダゾールであり；

R^{2b} はピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、 C_1-C_3 アルキル、ハロゲン、CN、 $CONH_2$ 、 NH_2 、フェニル、シクロプロピル、アルコシアルキル、ベンジルまたは CF_3 であり、該ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールまたはテトラゾール基は 0～2 個の R^{2c} で置換されており；

R^{2c} は水素または C_1-C_3 アルキルであり；

R^3 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

R^4 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

R^5 は水素、 C_1-C_3 アルキルまたはハロゲンであり；

R^7 は水素または C_1-C_3 アルキルであり；

m は 0、1 または 2 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；そして

p は 0 または 1 である。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 2 2 】

他の態様において、本発明は、式(II)

10

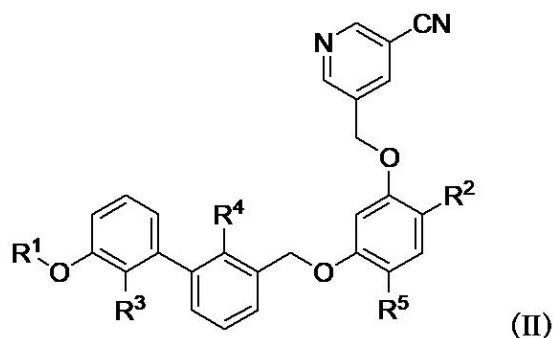
20

30

40

50

【化 10】



10

〔式中、

R¹ は $-(CH_2)_n-R^{1a}$ であり；R^{1a} は 0 ～ 2 個の R^{1b} で置換されたピロリジンまたはピペリジンであり；R^{1b} は水素、C₁ - C₆ アルキル、ヒドロキシル、ヘテロシクリルまたはハロアルキルであり；R² は $-(CH_2)_m-(NR^7)_p-(CH_2)_m-R^{2a}$ であり；R^{2a} は 0 ～ 2 個の R^{2b} で置換されたピペリジン、ピロリジン、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソキサゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、ピラゾローピペリジンまたはベンゾイミダゾールであり；

20

R^{2b} はピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、C₁ - C₃ アルキル、ハロゲン、CN、CONH₂、NH₂、フェニル、シクロプロピル、アルコシアルキル、ベンジルまたは CF₃ であり、該ピラゾール、イミダゾール、トリアゾールまたはテトラゾール基は 0 ～ 2 個の R^{2c} で置換されており；R^{2c} は水素または C₁ - C₃ アルキルであり；R³ は水素、C₁ - C₃ アルキルまたはハロゲンであり；R⁴ は水素、C₁ - C₃ アルキルまたはハロゲンであり；R⁵ は水素、C₁ - C₃ アルキルまたはハロゲンであり；

30

R⁷ は水素または C₁ - C₃ アルキルであり；

m は 0、1 または 2 であり；

n は 0、1、2、3 または 4 であり；そして

p は 0 または 1 である。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0023】

他の態様において、例示的实施例から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。

【0024】

他の態様において、上記態様の何れかの範囲に入る化合物の一覧の何れかのサブセットから選択される化合物が提供される。

40

【0025】

他の態様において、次のものである化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される：

5 - ((2 - (((1 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) エチル) (メチル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 5 - ((3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル (1005)、

5 - ((2 - (((2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) プロピル) (メチル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 5 - ((3' - (3 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) -

50

2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチ
ノニトリル(1006)、

5-((4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポ
キシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-(5-
オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イ
ル)-メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(1010)、

5-((2-(((2-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)アミノ)メチル)-4-クロロ
-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-
ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニト
リル(1013)、

2-((5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-(1-メチルピペリジン-3-
イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-シアノピリジン
-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-
イル)酢酸(1027)、

2-((5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-(1-メチルピペリジン-3-
イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-シアノピリジン
-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)
酢酸(1028)、

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-(1-メチルピペリジン-3-
イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((3-(ヒドロキシメチ
ル)-1-メチル-1,3a,4,6,7,7a-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリ
ジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(1029)、

5-((2-(((1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-
クロロ-5-((3'-(3-(((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)プロポキシ)-2,
2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-フェノキシ)メチル)ニコチノ
ニトリル(1030)、

5-((2-(((2-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)(メチル)アミノ)メチル)-4-
クロロ-5-((3'-(3-(((S)-2,3-ジヒドロキシ-プロピル)アミノ)プロポキシ)
-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-フェノキシ)メチル)ニコ
チノニトリル(1031)、

5-((2-(((1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-
クロロ-5-((2'-クロロ-3'-(3-(((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)プ
ロポキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-フェノキシ)メチル)
-ニコチノニトリル(1034)、

5-((2-(((2-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)(メチル)アミノ)メチル)-4-
クロロ-5-((2'-クロロ-3'-(3-(((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)
プロポキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-フェノキシ)メチ
ル)ニコチノニトリル(1035)、

N-(1-(3-((3'-(4-(((1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)(メチル)アミ
ノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メ
チル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-プロピル)ピペリジ
ン-4-イル)アセトアミド(1040)、

N-(1-(3-((3'-(4-(((1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)アミノ)メチ
ル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-
2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イ
ル)アセトアミド(1043)、

N-(1-(3-((3'-(4-(((2-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)(メチル)ア
ミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)
メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-プロピル)ピペリ
ジン-4-イル)アセトアミド(1047)、

10

20

30

40

50

(R)-4-(((5-クロロ-4-((3'-((3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)

メチル)ピリミジン-2-カルボニトリル(2042)、

N-(1-(3-((3'-((4-(((2-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノ-ピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)-ピペリジン-4-イル)アセトアミド(1050)、

(R)-4-(((5-クロロ-4-((3'-((3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)メチル)ピリミジン-2-カルボニトリル(2043)、

(R)-1-(3-((3'-((4-(((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-(ピリミジン-5-イルメトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピロリジン-3-オール(2050)

、
(R)-1-(3-((3'-((4-(((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-(ピリミジン-5-イルメトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピロリジン-3-オール(2051)、

N-((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル)メタンアミン(2054)、

N-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-1-(5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル)メタンアミン(2055)

、
N-((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシフェニル)メタンアミン(2056)、

N-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-1-(5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシフェニル)メタンアミン(2057)、

N-(5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(ピラジン-2-イルメトキシ)ベンジル)-1-(ピリダジン-3-イル)メタンアミン(2058)、

N-(5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(ピラジン-2-イルメトキシ)ベンジル)-1-(ピリミジン-2-イル)メタンアミン(2059)、

N-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-1-(5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル)メタンアミン(2060)、

((R)-5-((4-クロロ-5-((3'-((3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2502)、

(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-((3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-メチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2503)、

(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-((3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポ

10

20

30

40

50

- キシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2512)、
- (R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2515)、
- (R)-5-((4-クロロ-2-(((2-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2516)、
- (R)-5-((2-(((ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2549)
- (R)-5-((2-(((ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2554)
- (R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2555)
- 5-((4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2563)
- 5-((4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2564)
- (R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2565)
- (R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1-フェニル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2567)
- (R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2569)
- (R)-5-((4-クロロ-2-(((4,5-ジエチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)(2-メトキシエチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2571)
- 5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-(1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコ

チノニトリル(2583)

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2587)

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2589)

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2589)

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2592)

5-((2-(((2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2593)

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-メチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2600)

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2601)

5-((2-(((ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2611)

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((6-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2619)

5-((2-(((2-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロパン-2-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2620)

5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2623)

5-((2-(((2-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロパン-2-イル)-1,1,1,3,3,3-d6)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2623)

5-((2-(((3-(ベンジルオキシ)-1-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロブチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチル

10

20

30

40

50

ピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2625)

5-((2-((2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)プロボキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル(1011)

5-((2-((2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル(1020)または

5-((2-((2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル(1021)。

【0026】

本発明は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物も提供する。

【0027】

他の態様において、本発明は、医薬として使用するための、本発明の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を提供する。

【0028】

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象における癌の処置のための医薬の製造において使用するための、本発明の化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはその医薬組成物を提供する。

【0029】

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象における免疫応答の増強、刺激、調節および／または向上において使用するための本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、該化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を対象に投与することを含むものを提供する。

【0030】

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象における癌細胞の成長、増殖または転移の阻害において使用するための本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、該化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を対象に投与することを含むものを提供する。

【0031】

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象における免疫応答を増強、刺激、調節および／または向上する方法であって、対象に治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。第三の態様の第一の実施態様において、方法は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の前に、後にまたは同時にさらなる薬剤を投与することをさらに含む。第二の実施態様において、さらなる薬剤は抗微生物剤、抗ウイルス剤、細胞毒性剤、遺伝子発現調節剤および／または免疫応答修飾剤である。

【0032】

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象における癌細胞の成長、増殖または転移の阻害の方法であって、対象に治療有効量の式(I)の化合物または薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。第四の態様の第一の実施態様において、癌は黒色腫、腎臓細胞癌、扁平上皮非小細胞肺癌(NSCLC)、非扁平上皮NSCLC、結腸直腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵臓癌腫、頭頸部扁平上皮細胞癌、食道、消化管および乳房の癌ならびに造血器腫瘍から選択される。

【0033】

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象における感染性疾患を処置する方法であって、対象に治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。第五の態様の第一の実施態様において、感染性疾患はウイルスにより引き起こされる。第五の態様の第二の実施態様において、ウイルスはHIV、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、D型肝炎、ヘルペスウイルス、パピローマウイルスおよびインフルエンザから選択される。

【0034】

他の態様において、本発明は、処置を必要とする対象における敗血症性ショックを処置する方法であって、対象に治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【0035】

ここで特に断らない限り、単数表現は複数も含む。例えば、「ある」は1または1個以上をいい得る。

【0036】

ここで使用する用語「化合物またはその薬学的に許容される塩」は、少なくとも1個の化合物、少なくとも1個の化合物の塩またはこれらの組み合わせをいう。例えば、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩は、1個の式(I)の化合物；2個の式(I)の化合物；1個の式(I)の化合物の塩；1個の式(I)の化合物および式(I)の化合物の1個以上の塩；および式(I)の化合物の2個以上の塩を含む。

【0037】

特に断らない限り、原子価が充足されていないあらゆる原子は、原子価を充足させるのに十分な水素原子を有すると仮定される。

【0038】

本明細書をとおして、基およびその置換基は、安定な部分および化合物を提供するように当分野の当業者により選択され得る。

【0039】

以下は、本発明を説明するために使用する種々の用語の定義を列記する。これらの定義は、個々にまたは大きな基の一部として、本明細書とおして使用されている限り、適用される(特定の例において他に定義されない限り)。ここに示す定義は、本明細書に引用により包含させるあらゆる特許、特許出願および／または特許出願公報に示される定義に優先する。

【0040】

ここで使用する用語「C₁–C₃アルキル」は、1～3個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖飽和炭化水素由来の基をいう。

【0041】

ここで使用する用語「C₁–C₆アルキル」は、1～6個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖飽和炭化水素由来の基をいう。

【0042】

ここで使用する用語「アミド」は、–C(O)NH₂をいう。

【0043】

ここで使用する用語「アミノカルボニル」は、–C(O)NH₂をいう。

【0044】

ここで使用する用語「アミノカルボニル(C₁–C₃アルキル)」は、C₁–C₃アルキル基を介して親分子部分に結合したアミノカルボニル基をいう。

【0045】

ここで使用する用語「カルボニル」は、–C(O)–をいう。

【0046】

ここで使用する用語「カルボキシ」は、–CO₂Hをいう。

【0047】

ここで使用する用語「カルボキシC₂–C₆アルケニル」は、C₂–C₆アルケニル基を

10

20

30

40

50

介して親分子部分に結合したカルボキシ基をいう。

【0048】

ここで使用する用語「カルボキシ C_1-C_6 アルキル」は、 C_1-C_6 アルキル基を介して親分子部分に結合したカルボキシ基をいう。

【0049】

ここで使用する用語「シアノ」は、 $-CN$ をいう。

【0050】

ここで使用する用語「シクロアルキル」は、飽和環炭素原子からの1個の水素原子の除去による非芳香族単環式または多環式炭化水素分子由来の基をいう。シクロアルキル基の代表例は、シクロプロピル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含むが、これらに限定されない。記号「C」の後に下付き数字があるとき、下付きは、特定のシクロアルキル基が含み得る炭素原子の数をより具体的に定義する。例えば、「 C_{3-6} シクロアルキル」は、3～6個の炭素原子のシクロアルキル基を定義する。

【0051】

ここで使用する用語「(C_3-C_6 シクロアルキル) C_1-C_3 アルキル」は、 C_3-C_6 シクロアルキル基で置換された C_1-C_3 アルキル基をいう。

【0052】

ここで使用する用語「ハロ」および「ハロゲン」は、F、Cl、BrまたはIをいう。

【0053】

ここで使用する用語「ハロ C_1-C_4 アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に結合したハロ C_1-C_4 アルキル基をいう。

【0054】

ここで使用する用語「ハロ C_1-C_3 アルキル」は、1個、2個または3個のハロゲン原子で置換された C_1-C_3 アルキル基をいう。

【0055】

用語「ヒドロキシアルキル」は、1個以上のヒドロキシル基で置換された分岐鎖および直鎖両方の飽和アルキル基をいう。例えば、「ヒドロキシアルキル」は、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ および C_1-4 ヒドロキシアルキルを含む。

【0056】

ここで使用する用語「ニトロ」は、 $-NO_2$ をいう。

【0057】

ここで使用する用語「オキソ」は、 $=O$ をいう。

【0058】

用語「ヘテロ原子」は、酸素(O)、硫黄(S)および窒素(N)をいう。

【0059】

用語「ヘテロシクロ」、「ヘテロ環式」または「ヘテロシクリル」は相互交換可能に使用でき、少なくとも1個の飽和または部分的飽和非芳香環を有する環状基をいい、ここで、環の1個以上は少なくとも1個のヘテロ原子(O、SまたはN)を有し、該ヘテロ原子含有環は好ましくはO、Sおよび／またはNから独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含むこのような基の環は、各環におけるヘテロ原子の総数が4以下であり、環が少なくとも1個の炭素原子を含む限り、1個または2個の酸素または硫黄原子および／または1～4個の窒素原子を含む。窒素および硫黄原子は場合により酸化されていてよく、窒素原子は場合により4級化されていてよい。ヘテロシクロ基は、何れかの利用可能な窒素または炭素原子に結合し得る。ヘテロシクロ環は置換されていなくてよくまたは原子価が許す限り1個以上の置換基を含み得る。

【0060】

単環式ヘテロシクリル基の例は、ピロリジニル、イミダゾリニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロロジニル、2-オキソアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、テトラヒド

10

20

30

40

50

ロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソラン、テトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、ジヒドロイソインドリルおよびテトラヒドロキノリニルを含む。

【0061】

用語ヘテロシクリルはヘテロアリアル化合物も含む。

【0062】

単環式ヘテロアリアル基の例は、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾリニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、フラニル、チオフェニル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニルおよびトリアジニルを含む。

10

【0063】

二環式ヘテロアリアル基の例は、インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾピラニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリルおよびピロロピリジニルを含む。

【0064】

用語「薬学的に許容される」は、合理的な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー性応答または他の問題もしくは合併症なくヒトおよび動物組織と接触させる利用に適し、合理的な利益／リスク比に相応する、化合物、物質、組成物および／または投与形態を表現するためにここで使用する。

20

【0065】

式(I)の化合物は塩を形成でき、これもまた本発明の範囲内である。特に断らない限り、本発明の化合物の記載は、その1個以上の塩の記載を含むと理解される。用語「塩」は、無機および／または有機酸および塩基と形成される酸性および／または塩基性塩をいう。さらに、用語「塩」は、例えば、式(I)の化合物がアミンまたはピリジンまたはイミダゾール環などの塩基性部分およびカルボン酸などの酸性部分の両方を含むとき、双性イオン(分子内塩)を含み得る。例えば、カチオンが塩の毒性または生物学的活性に顕著に寄与しない許容される金属およびアミン塩などの薬学的に許容される(すなわち、非毒性の、生理学的に許容される)塩が好ましい。しかしながら、他の塩は、例えば、製造中に用い得る単離または精製工程において有用であることがあり、故に、本発明の範囲内で意図される。式(I)の化合物の塩は、例えば、式(I)の化合物と、当量など一定量の酸または塩基を、塩が沈殿するもののような媒体または水性媒体中で反応させ、続いて凍結乾燥することにより形成され得る。

30

【0066】

酸付加塩の例は、酢酸塩(例えば酢酸またはトリハロ酢酸、例えば、トリフルオロ酢酸と形成されるもの)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ケイ皮酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩(塩酸と形成)、臭化水素酸塩(臭化水素と形成)、ヨウ化水素酸塩、マレイン酸塩(マレイン酸と形成)、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩(メタンスルホン酸と形成)、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば硫酸と形成されたもの)、スルホン酸塩(例えばここに記載するもの)、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩などのトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩などを含む。

40

【0067】

塩基性塩は、アンモニウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩およびカリウム塩などのアル

50

カリ金属塩；カルシウム塩およびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；バリウム塩、亜鉛塩およびアルミニウム塩；トリエチルアミンなどのトリアルキルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジリエチレン-ジアミン、デヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミンまたは類似の薬学的に許容されるアミンなどの有機塩基(例えば、有機アミン)との塩およびアルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩などを含む。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルクロライド、ブロマイドおよびアイオダイド)、ジアルキル硫酸塩(例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミルスルフェート)、長鎖ハライド(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロライド、ブロマイドおよびアイオダイド)、アラルキルハライド(例えば、ベンジルおよびフェネチルブロマイド)およびその他の薬剤で4級化され得る。好ましい塩の例は、一塩酸塩、重硫酸塩、メタンスルホン酸塩、リン酸塩または硝酸塩を含む。

【0068】

種々の形態のプロドラッグが当分野で周知であり、

- a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard-Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 - 191 (Harwood Academic Publishers, 1991);および
- d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003)

に記載される。

【0069】

本発明の化合物は、不斉またはキラル中心が存在する立体異性体を含み得る。特定の立体化学は、キラル炭素原子周囲の置換基の配置により、記号「R」または「S」で指定され得る。本発明は、種々の立体異性体(すなわち、エナンチオマーおよびジアステレオマー)およびそれらの混合物を考慮し、PD-L1に結合する全立体異性体を含むことが意図される。本発明の化合物の個々の立体異性体は、当業者に周知の不斉またはキラル中心を含む市販の出発物質から合成によりまたはラセミ混合物の調製と続く分割により調製され得る。

【0070】

さらに、式(I)の化合物を、その調製後、単離および精製して、99重量%以上の式(I)の化合物を含む組成物(「実質的に純粋」)を得て、次いで、それをここに記載するとおり使用または製剤化する。このような「実質的に純粋」な式(I)の化合物も、本発明の一部として考慮される。

【0071】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物からの有用な純度での単離および効果的治療剤への製剤化に耐えるのに十分にロバストな化合物を指すことを意味する。本発明はまた安定な化合物の具現化を意図する。

【0072】

「治療有効量」は、PD-1/PD-L1タンパク質/タンパク質および/またはCD80/CD86/PD-L1タンパク質/タンパク質相互作用の阻害に有効なまたは癌または敗血症性ショック、HIVまたはB型肝炎、C型肝炎およびD型肝炎などの感染性疾患の処置または予防に有効な、本発明の化合物単独の量または複数の本願発明の化合物の組み合わせの量または他の活性成分と組み合わせた本発明の化合物の量をいう。

【0073】

ここで使用する「処置する」または「処置」は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患状態の処置をカバーし、(a)特に、哺乳動物が疾患状態に対する素因を有するが、それを有するとはまだ診断されていないとき、そのような哺乳動物における疾患状態の予防；(b)疾

10

20

30

40

50

患状態の阻止、すなわち、その進展の停止；および／または(c)疾患状態の軽減、すなわち、疾患状態の退行を引き起こすことを含み得る。用語「予防」および「阻害」は、明示的に含まれない限り、処置に関連するいかなる主張とも解釈されてはならない。

【0074】

本発明の化合物は、本化合物に存在する原子の全同位体を含むことを意図する。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。一般的例としてかつ限定せずに、水素の同位体は重水素(D)およびトリチウム(T)を含む。炭素の同位体は ^{13}C および ^{14}C を含む。同位体標識した本発明の化合物は、一般に当業者に知られる慣用技術によりまたはここに記載するものに準ずる方法により、他の場合に用いた非標識反応材の代わりに適切な同位体標識した反応材を用いて、製造され得る。例えば、メチル($-\text{CH}_3$)は $-\text{CD}_3$ などの重水素化メチル基も含む。

【0075】

式(I)の化合物および／またはその薬学的に許容される塩を、位置特異的処置の必要性または送達すべき式(I)化合物の量に依存し得る、処置すべき状態に適する何らかの手段で投与できる。また本発明に含まれるのは、式(I)の化合物および／またはその薬学的に許容される塩；および1個以上の非毒性、薬学的に許容される担体および／または希釈剤および／またはアジュバント(ここでは集合的に「担体」物質と称する)および、所望により、他の活性成分を含む、あるクラスの医薬組成物である。式(I)の化合物はあらゆる適当な経路で、好ましくはそのような経路に適合された医薬組成物の形態でかつ意図する処置に有効な用量で投与され得る。本発明の化合物および組成物は、例えば、経口、粘膜、直腸または血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内および胸骨内を含む非経腸で、慣用の薬学的に許容される担体、アジュバントおよび媒体を含む投与量単位製剤で投与され得る。例えば、医薬担体は、マンニトールまたはラクトースおよび微結晶セルロースの混合物を含み得る。混合物は、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよびクロスボビドンなどの崩壊剤などさらなる成分を含み得る。担体混合物をゼラチンカプセルに充填または錠剤として圧縮することができる。医薬組成物を、例えば、経口剤形または点滴として投与し得る。

【0076】

経口投与について、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、液体カプセル剤、懸濁液剤または液剤の形であり得る。医薬組成物は、好ましくは特定の量の活性成分を含む投与量単位の形態にされる。例えば、医薬組成物は、約0.1～1000mg、好ましくは約0.25～250mgおよびより好ましくは約0.5～100mgの範囲の量の活性成分を含む、錠剤またはカプセル剤として提供され得る。ヒトまたは他の哺乳動物のための適当な1日用量は、患者の状態および他の因子に依存して広範に変わり得るが、日常的な方法で決定され得る。

【0077】

ここで考慮されるあらゆる医薬組成物は、例えば、あらゆる許容されるおよび適当な経口調製物を介して経口で送達され得る。経口調製物の例は、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性および油性懸濁液剤、分散性粉末剤または顆粒剤、エマルジョン剤、硬または軟カプセル剤、液体カプセル剤、シロップ剤およびエリキシル剤を含むが、これらに限定されない。経口投与が意図される医薬組成物は、経口投与が意図される医薬組成物の製造について当分野で知られるあらゆる方法により製造され得る。薬学的にのみやすい調製物を提供するために、本発明の医薬組成物は、甘味剤、風味剤、着色剤、粘滑剤、抗酸化剤および防腐剤から選択される少なくとも1個の薬剤を含み得る。

【0078】

錠剤は、例えば、少なくとも1個の式(I)の化合物および／または少なくとも1個のその薬学的に許容される塩と錠剤の製造に適する少なくとも1個の非毒性の薬学的に許容される添加物の混合により調製され得る。添加物の例は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムおよびリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えば、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、トウモロコシデンプンおよ

10

20

30

40

50

びアルギン酸などの造粒および崩壊剤；例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドンおよびアカシアなどの結合剤；および例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸およびタルクなどの滑沢剤を例えば含むが、これらに限定されない。さらに、錠剤は素錠でも、薬物の不快な味の悪い味をマスクするもしくは消化管における活性成分の崩壊および吸収を遅延させ、それにより長期間活性成分の効果を持続させるために既知技術でコーティングされてもよい。水可溶性味マスキング物質の例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースを含むが、これらに限定されない。時間遅延物質の例は、エチルセルロースおよび酢酸酪酸セルロースを含むが、これらに限定されない。

【0079】

硬ゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも1個の式(I)の化合物および／または少なくとも1個のその塩と、例えば、炭酸カルシウム；リン酸カルシウム；およびカオリンなどの少なくとも1個の不活性固体希釈剤の混合により調製され得る。

【0080】

軟ゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも1個の式(I)の化合物および／または少なくとも1個のその薬学的に許容される塩と例えば、ポリエチレングリコールなどの少なくとも1個の水可溶性担体；および例えば、ピーナツ油、液体パラフィンおよびオリーブ油などの少なくとも1個の油媒体の混合により調製され得る。

【0081】

水性懸濁液は、例えば、少なくとも1個の式(I)の化合物および／または少なくとも1個のその薬学的に許容される塩と水性懸濁液の製造に適する少なくとも1個の添加物の混合により調製され得る。水性懸濁液の製造に適する添加物の例は、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、トラガカントガムおよびアカシアガムなどの懸濁化剤；例えば、天然に存在するフォスファチド、例えば、レシチンなどの分散または湿潤剤；例えば、ポリオキシエチレンステアレートなどのアルキレンオキシドと脂肪酸の縮合産物；例えばヘプタデカエチレンオキシセタノールなどのエチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合産物；例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレアートなどのエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステル縮合産物；および例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレアートなどのエチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステルの縮合産物を、例えば含むが、これらに限定されない。水性懸濁液は、例えば、エチルおよびn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエートなどの少なくとも1個の防腐剤；少なくとも1個の着色剤；少なくとも1個の風味剤；および／または、例えば、スクロース、サッカリンおよびアスパルテムを含むが、これらに限定されない少なくとも1個の甘味剤も含み得る。

【0082】

油性懸濁液は、例えば、少なくとも1個の式(I)の化合物および／または少なくとも1個のその薬学的に許容される塩を、例えば、落花生油；オリーブ油；ゴマ油；およびココナツ油などの植物油；または例えば、液体パラフィンなどの鉱油に懸濁することにより調製され得る。油性懸濁液はまた、例えば、蜜蝋；硬パラフィン；およびセチルアルコールなどの少なくとも1個の濃化剤を含み得る。のみやすい油性懸濁液を提供するために、ここで上に既に述べた甘味剤の少なくとも1個および／または少なくとも1個の風味剤を油性懸濁液に加えてよい。油性懸濁液は、例えば、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびアルファートコフェロールなどの、例えば、抗酸化剤を含むが、これに限定されない少なくとも1個の防腐剤をさらに含み得る。

【0083】

分散性粉末剤および顆粒剤は、例えば、少なくとも1個の式(I)の化合物および／または少なくとも1個のその薬学的に許容される塩と少なくとも1個の分散および／または湿潤剤；少なくとも1個の懸濁化剤；および／または少なくとも1個の防腐剤の混合により調製され得る。適当な分散剤、湿潤剤および懸濁化剤は既に上に記載されている。防腐剤

10

20

30

40

50

の例は、例えば、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸を含むが、これらに限定されない。さらに、分散性粉末剤および顆粒剤は、例えば、甘味剤；風味剤；および着色剤を含むが、これらに限定されない少なくとも1個の添加物も含み得る。

【0084】

少なくとも1個の式(I)の化合物および／または少なくとも1個のその薬学的に許容される塩のエマルジョンは、例えば、水中油型エマルジョンとして調製され得る。式(I)の化合物を含むエマルジョンの油相は、既知様式で既知成分から構成され得る。油相は、例えば、オリーブ油および落花生油などの植物油；例えば、液体パラフィンなどの鉱油；およびそれらの混合物により、例えば、提供され得るが、これらに限定されない。相は乳化剤しか含まなくてもよいが、少なくとも1個の乳化剤と脂肪もしくは油または脂肪および油両方の混合物を含み得る。適当な乳化剤は、例えば、天然に存在するフォスファチド、例えば、ダイズレシチン；例えば、ソルピタンモノオレアートなどの脂肪酸およびヘキストール由来のエステルまたは部分エステル無水物；および例えば、ポリオキシエチレンソルピタンモノオレアートなどの部分エステルとエチレンオキシドの縮合産物を含むが、これらに限定されない。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として作用する親油性乳化剤と共に含まれる。油および脂肪両方を含むことも好ましい。まとめて、安定化剤を含むまたは含まない乳化剤は、いわゆる乳化蠟を構成し、蠟は、油および脂肪と一緒にあって、クリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を構成する。エマルジョンはまた甘味剤、風味剤、防腐剤および／または抗酸化剤を含み得る。本発明の製剤における使用に適する乳化剤およびエマルジョン安定化剤は、単独でまたは当分野で周知の蠟もしくは他の物質と共に、T w e e n 60、S p a n 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリルを含む。

【0085】

式(I)の化合物および／または少なくとも1個のその薬学的に許容される塩は、例えば、あらゆる薬学的に許容されるおよび適当な注射形態を介して、静脈内、皮下および／または筋肉内に送達される。注射用形態の例は、例えば、水、リンゲル溶液および等張塩化ナトリウム溶液などの許容される媒体および溶媒を含む無菌水溶液；無菌水中油型マイクロエマルジョン；および水性または油性懸濁液などを、例えば、含むが、これらに限定されない。

【0086】

非経腸投与のための製剤は、水性または非水性等張無菌注射溶液剤または懸濁液剤の形態であり得る。これらの溶液および懸濁液は、無菌粉末または顆粒から、経口投与用製剤について記載した担体または希釈剤の1個以上を使用してまたは他の適当な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、調製され得る。化合物は水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガカントガムおよび／または種々の緩衝液に溶解され得る。他のアジュバントおよび投与方法は、医薬分野で十分かつ広範に知られている。活性成分は、食塩水、デキストロースもしくは水を含む適当な担体またはシクロデキストリン(すなわちカプチゾール)、共溶媒可溶化(すなわちプロピレングリコール)もしくはミセル可溶化(すなわちT w e e n 80)との組成物として注射により投与され得る。

【0087】

無菌注射用製剤は、非毒性の非経腸的許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液または懸濁液、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液でもあり得る。数ある中で、用い得る許容される媒体および溶媒は、水、リンゲル溶液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌、固定油は、溶媒または懸濁媒体として慣用的に用いられる。この目的で、合成モノまたはジグリセリドを含むあらゆる非刺激固定油が用いられ得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射用製剤に有用である。

【0088】

無菌注射用水中油型マイクロエマルジョンは、例えば、少なくとも1個の式(I)の化合

物を、1)例えば、ダイズ油およびレシチンの混合物などの油相に溶解し；2)式(I)を含む油相と水およびグリセロール混合物を合わせ；そして3)組み合わせを加工してマイクロエマルジョンを形成することにより、調製され得る。

【0089】

無菌水性または油性懸濁液は、当分野で既に知られる方法に従い調製され得る。例えば、無菌水溶液または懸濁液は、例えば、1,3-ブタンジオールなどの非毒性の非経腸的許容される希釈剤または溶媒と調製され得る；そして無菌油性懸濁液は、例えば、無菌固定油、例えば、合成モノまたはジグリセリドなどの無菌の非毒性の許容される溶媒または懸濁媒体；および例えば、オレイン酸などの脂肪酸と調製し得る。

【0090】

本発明の医薬組成物で使用し得る薬学的に許容される担体、アジュバントおよび媒体は、イオン交換体、アルミナ、アルミニウムステアラート、レシチン、d-アルファートコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネートなどの自己乳化薬物送達系(SED DS)、Tweenなどの医薬投与形態で使用される界面活性剤、クレモフォール界面活性剤(BASF)または他の類似のポリマー送達マトリクスなどのポリエトキシル化ヒマシ油、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸などの緩衝剤物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリル酸、蠟、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂肪などの電解質を含むが、これらに限定されない。アルファ-、ベータ-およびガンマ-シクロデキストリンまたは2-および3-ヒドロキシプロピル-シクロデキストリンを含むヒドロキシアシルシクロデキストリンまたは他の可溶性誘導体などの化学修飾誘導体などのシクロデキストリンも、ここに記載する式の化合物の送達の増強に有利に使用され得る。

【0091】

本発明の薬学的活性化合物を、ヒトおよび他の哺乳動物を含む患者への投与のための医薬の製造のための製剤学の慣用の方法に従い加工し得る。医薬組成物は、滅菌などの慣用の製薬操作に付されてよくおよび／または防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液などの慣用のアジュバントを含んでよい。錠剤および丸剤は、さらに、腸溶性コーティングを施されてよい。このような組成物は、湿潤剤、甘味剤、風味剤および芳香剤などのアジュバントも含み得る。

【0092】

本発明の化合物および／または組成物で疾患状態を処置するための投与される化合物の量および投与レジメンは、対象の年齢、体重、性別、医学的状态、疾患のタイプ、疾患の重症度、投与経路および頻度および用いる特定の化合物を含む、多様な因子による。故に、投与レジメンは広範に変わり得るが、標準法を使用して日常的に決定され得る。約0.001~100mg/kg体重、好ましくは約0.0025~約50mg/kg体重および最も好ましくは約0.005~10mg/kg体重の1日用量が適切であり得る。1日用量を1日あたり1~4回で投与し得る。他の投薬スケジュールは、週1回投与および2日毎に1回投与サイクルを含む。

【0093】

治療目的で、本発明の活性化合物は、通常、示された投与経路に適する1個以上のアジュバントと組み合わせられる。経口投与であるならば、化合物をラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドンおよび／またはポリビニルアルコールと混合し、次いで投与に便利であるために打錠するかまたはカプセル封入することができる。このようなカプセルまたは

10

20

30

40

50

錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中の活性化合物の分散で提供され得るような、制御放出製剤を含み得る。

【0094】

本発明の医薬組成物は、少なくとも1個の式(I)の化合物および／または少なくとも1個のその薬学的に許容される塩および所望によりあらゆる薬学的に許容される担体、アジュバントおよび媒体から選択されるさらなる薬剤を含む。別の本発明の組成物は、ここに記載する式(I)の化合物またはそのプロドラッグおよび薬学的に許容される担体、アジュバントまたは媒体を含む。

【0095】

本発明の化合物はPD-1／PD-L1タンパク質／タンパク質を阻害し、PD-L1遮断をもたらす。PD-L1の遮断は、ヒトを含む哺乳動物において癌細胞および感染症に対する免疫応答を増強できる。

10

【0096】

ある態様において、本発明は、癌性腫瘍の増殖が阻害されるように、式(I)の化合物またはその塩を使用するインビボでの対象の処置に関する。式(I)の化合物またはその塩を、癌性腫瘍の増殖の阻害に単独で使用し得る。あるいは、式(I)の化合物またはその塩を、下記の他の免疫原性剤または標準癌処置と組み合わせて使用し得る。

【0097】

ある実施態様において、本発明は、対象に治療有効量の式(I)の化合物またはその塩を投与することを含む、腫瘍細胞の増殖を阻害する方法を提供する。

20

【0098】

ある実施態様において、方法は、治療有効量の式(I)の化合物またはその塩をそれを必要とする患者に投与することを含む、癌の処置のために提供される。癌の例は、本発明の化合物を使用して増殖が阻害され得るものを含み、概して免疫療法に応答性の癌を含む。処置のための好ましい癌の非限定的例は、黒色腫(例えば、転移悪性黒色腫)、腎臓癌(例えば明細胞癌)、前立腺癌(例えばホルモン難治性前立腺癌)、乳癌、結腸癌および肺癌(例えば非小細胞肺癌)を含む。さらに、本発明は、本発明の化合物を使用して増殖が阻害され得る難治性または再発性悪性腫瘍を含む。

【0099】

本発明の方法を使用して処置され得る他の癌の例は、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿道の癌、腎盂癌、中枢神経系(CNS)新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カボジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮細胞癌、T細胞リンパ腫、アスベストにより誘導されるものを含む環境誘導癌および該癌の組み合わせを含む。本発明はまた転移癌、特にPD-L1を発現する転移癌の処置にも有用である(Iwai et al. (2005) Int. Immunol. 17:133-144)。

30

40

【0100】

所望により、式(I)の化合物またはその塩を、癌細胞、精製腫瘍抗原(組み換えタンパク質、ペプチドおよび炭水化物分子を含む)、細胞および免疫刺激性サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトした細胞などの他の免疫原性剤と組み合わせ得る(He et al. (2004) J. Immunol. 173:4919-28)。使用できる腫瘍ワクチンの非限定的例は、gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1のペプチドなどの黒色腫抗原のペプチドおよび／またはチロシナーゼまたはサイトカインGM-CSFを発現するようトランスフェクトされた腫瘍細胞を含む。

【0101】

ヒトにおいて、黒色腫など一部腫瘍は、免疫原性であることが示されている。PD-L

50

1 遮断によりT細胞活性化の閾値を上げることににより、腫瘍応答が宿主において活性化されることが期待されると考えられる。

【0102】

PD-L1遮断をワクチン接種プロトコールと組み合わせ得る。腫瘍に対するワクチン接種の多くの実験的戦略が考案されている(Rosenberg, S., 2000, Development of Cancer Vaccines, ASCO Educational Book Spring: 60-62; Logothetis, C., 2000, ASCO Educational Book Spring: 300-302; Khayat, D. 2000, ASCO Educational Book Spring: 414-428; Foon, K. 2000, ASCO Educational Book Spring: 730-738 参照; Restifo, N. and Sznol, M., Cancer Vaccines, Ch. 61, pp. 3023-3043 in DeVita, V. et al. (eds.), 1997, Cancer: Principles and Practice of Oncology. Fifth Editionも参照のこと)。これら戦略の一つにおいて、ワクチンは、自己または同種異系腫瘍細胞を使用して調製される。これらの細胞ワクチンは、腫瘍細胞がGM-CSFを発現するよう形質導入されているとき、最も有効であることが示されている。GM-CSFは、腫瘍ワクチン接種のための抗原提示の強力なアクティベーターであることが示されている(Dranoff et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90: 3539-43)。

【0103】

種々の腫瘍における遺伝子発現および大規模遺伝子発現パターンの試験により、いわゆる腫瘍特異的抗原の定義づけに至っている(Rosenberg, S A (1999) Immunity 10: 281-7)。多くの場合、これら腫瘍特異的抗原は、腫瘍および腫瘍が発生した細胞で発現される分化抗原、例えばメラニン細胞抗原gp100、MAGE抗原およびTrp-2である。より重要なことに、これら抗原の多くは、宿主で見られる腫瘍特異的T細胞の標的であることが示され得る。PD-L1遮断を、腫瘍において発現される組み換えタンパク質および／またはペプチドのコレクションに対する免疫応答を生じさせるために、これらタンパク質と組み合わせて使用し得る。これらタンパク質は、通常免疫系により自己抗原として見られ、それ故に、それらに対して寛容である。腫瘍抗原はまた染色体のテロメアの合成に必要であり、85%を超えるヒト癌で発現されかつ限られた数の体細胞組織でしか発現されない、タンパク質テロメラーゼを含み得る(Kim, N et al. (1994) Science 266: 2011-2013)。(これらの体細胞組織は、種々の手段により免疫攻撃から保護され得る)。腫瘍抗原はまたタンパク質配列を変えるまたは2つの無関係の配列間の融合タンパク質(すなわちフィラデルフィア染色体におけるbcr-abl)を作る体細胞変異またはB細胞腫瘍からのイディオタイプのために、癌細胞で発現される「ネオ抗原」でもあり得る。

【0104】

他の腫瘍ワクチンは、ヒトパピローマウイルス(HPV)、肝炎ウイルス(HBV、HDVおよびHCV)およびカポジヘルペス肉腫ウイルス(KHSV)などのヒト癌と関連付けられているウイルスからのタンパク質を含み得る。PD-L1遮断と組み合わせて使用し得る他の形態の腫瘍特異的抗原は、腫瘍組織自体から単離された精製ヒートショックタンパク質(HSP)である。これらヒートショックタンパク質は、腫瘍細胞からのタンパク質のフラグメントを含み、これらHSPは、腫瘍免疫誘発のための抗原提示細胞への送達に高度に効率的である(Suot, R & Srivastava, P (1995) Science 269:1585-1588; Tamura, Y. et al. (1997) Science 278:117-120)。

【0105】

樹状細胞(DC)は、抗原特異的応答の誘導に使用できる強力な抗原提示細胞である。DCはエクスピボで産生でき、種々のタンパク質およびペプチド抗原ならびに腫瘍細胞抽出物を負荷できる(Nestle, F. et al. (1998) Nature Medicine 4: 328-332)。DCはまた同様にこれらの腫瘍抗原を発現するために、遺伝的手段で形質導入もされ得る。DCはまた免疫化の目的で腫瘍細胞に直接融合もできる(Kugler, A. et al. (2000) Nature Medicine 6:332-336)。ワクチン接種の方法として、DC免疫化をより強力な抗腫瘍応答を活性化するために、PD-L1遮断と効果的に組み合わせ得る。

【0106】

PD-L1遮断を標準癌処置とも組み合わせ得る。PD-L1遮断は、化学療法レジメ

と効果的に組み合わせ得る。これらの場合、投与される化学療法剤の用量を減らすことも可能である(Mokyr, M. et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304)。このような組み合わせの例は、黒色腫の処置のための本発明の化合物とダカルバジンの組み合わせである。このような組み合わせの他の例は、黒色腫の処置のための本発明の化合物とインターロイキン-2(IL-2)の組み合わせである。PD-L1遮断および化学療法の組み合わせの背後にある科学的根拠は、大部分の化学療法化合物の細胞毒性作用の結果である細胞死が、抗原提示経路における腫瘍抗原のレベルを増加させることである。細胞死を介してPD-L1遮断と相乗性をもたらし得る他の組み合わせ治療は、放射線、手術およびホルモン欠乏である。これらプロトコルの各々は、宿主における腫瘍抗原の供給源を作る。血管形成阻害剤を、PD-L1遮断とも組み合わせ得る。血管形成阻害は、宿主抗原提示経路に腫瘍抗原を供給し得る腫瘍細胞死に至る。

10

【0107】

本発明の化合物はまたFcアルファまたはFcガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞に向ける二特異的化合物と組み合わせても使用し得る(例えば、米国特許5,922,845および5,837,243参照)。二特異的化合物を、2個の別々の抗原を標的とするのに使用できる。例えば抗Fc受容体/抗腫瘍抗原(例えば、Her-2/neu)二特異的化合物は、マクロファージを腫瘍部位に向けるために使用されている。このターゲティングは、腫瘍特異的応答をより効果的に活性化し得る。これら応答のT細胞アームは、PD-L1遮断の使用により増強される。あるいは、抗原を、腫瘍抗原および樹状細胞特異的細胞表面マーカーに結合する二特異的化合物の使用により、直接DCに送達し得る。

20

【0108】

腫瘍は、多種多様な機構により宿主免疫監視を回避する。これらの機構の多くは、腫瘍により発現され、免疫抑制性であるタンパク質の不活性化により取り除かれ得る。これらは、とりわけTGF-β(Kehrl, J. et al. (1986) J. Exp. Med. 163: 1037-1050)、IL-10(Howard, M. & O'Garra, A. (1992) Immunology Today 13: 198-200)および Fasリガンド(Hahne, M. et al. (1996) Science 274: 1363-1365)を含む。これら各々に結合し、遮断する阻害剤を、免疫抑制因子の作用に対抗し、宿主による腫瘍免疫応答を支持するために、本発明の化合物と組み合わせ使用し得る。

【0109】

宿主免疫反応性を活性化する化合物を、PD-L1遮断と組み合わせ使用できる。これらは、DC機能および抗原提示を活性化する樹状細胞表面上の分子を含む。抗CD40化合物は、効果的にT細胞ヘルパー活性の代わりとなることとができ(Ridge, J. et al. (1998) Nature 393: 474-478)、PD-L1遮断と組み合わせ使用できる(Ito, N. et al. (2000) Immunobiology 201 (5) 527-40)。CTLA-4(例えば、米国特許5,811,097)、OX-40(Weinberg, A. et al. (2000) Immunol 164: 2160-2169)、4-1BB(Melero, I. et al. (1997) Nature Medicine 3: 682-685 (1997)およびICOS(Hutloff, A. et al. (1999) Nature 397: 262-266)などのT細胞共刺激分子の活性化化合物も、T細胞活性化のレベルを上げるために提供され得る。

30

【0110】

骨髄移植は、現在多様な造血起源の腫瘍の処置に使用されている。移植片対宿主病はこの処置の結果であるが、移植片対腫瘍応答から治療利益が得られ得る。PD-L1遮断は、ドナー移植腫瘍特異的T細胞の有効性を上げるために使用され得る。

40

【0111】

本発明の他の方法は、特定の毒素または病原体に曝されている患者の処置に使用される。従って、他の本発明の態様は、対象に治療有効量の式(I)の化合物またはその塩を投与することを含む、対象における感染性疾患を処置する方法を提供する。

【0112】

上記の腫瘍へのその適用に類似して、式(I)の化合物またはその塩を、病原体、毒素および自己抗原に対する免疫応答を刺激するために、単独でまたはアジュバントとして、ワクチンと組み合わせ、使用できる。この治療アプローチが特に有用であり得る病原体の

50

例は、現在有効なワクチンがない病原体または慣用のワクチンの効果が完全に満たない病原体を含む。これらは、H I V、肝炎(A、B、CまたはD)、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、黄色ブドウ球菌感染、緑膿菌感染を含むが、これらに限定されない。P D - L 1 遮断は、感染症の経過と共に提示される抗原が変化するH I Vなどの因子による確立された感染症に対して特に有用である。これらの新規エピトープは、投与時外来として認識され、故に、P D - 1 を介する負のシグナルにより減弱されない強力なT細胞応答を引き起こす。

【0113】

本発明の方法により処置可能な感染症を引き起こす病原性ウイルスの一部例は、H I V、肝炎(A、B、CまたはD)、ヘルペスウイルス(例えば、V Z V、H S V - 1、H A V - 6、H H v - 7、H H V - 8、H S V - 2、C M V およびエプスタイン・バールウイルス)、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナ(corno)ウイルス、呼吸器多核体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、H T L V ウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、J C ウイルスおよびアルボウイルス脳炎ウイルスを含む。

【0114】

本発明の方法により処置可能な感染症を引き起こす病原性細菌の一部例は、クラミジア、リケッチア細菌、マイコバクテリア、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌および淋菌、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュードモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、バシラス綱、コレラ、破傷風、ボツリヌス(botulism)、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ症およびライム病細菌を含む。

【0115】

本発明の方法により処置可能な感染症を引き起こす病原性真菌の一部例は、カンジダ(アルビカンズ、クルーセイ、グラブラータ、トロピカリスなど)、クリプトコックス・ネオフォルマンズ、アスペルギルス(フミガーツス、ニガーなど)、ケカビ科(ケカビ、ユミケカビ)、スポトリックス・シェンキイ、プラストミセス・デルマティティジス、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス、コクシジオイデス・イミチスおよびヒストプラズマ・カプスラーツムを含む。

【0116】

本発明の方法により処置可能な感染症を引き起こす病原性寄生虫の一部例は、赤痢アメーバ、大腸バランチジウム、フォーラーネグレリア、アカントアメーバ属、ランブル鞭毛虫、クリプトスポリジウム属、ニューモシスチス・カリニ、三日熱マラリア原虫、ネズミバベシア、トリパノソーマ・ブルセイ、クルーズ・トリパノソーマ、ドノバンリーシュマニア、トキソプラズマ・ゴンディおよびブラジル鉤虫を含む。

【0117】

上記方法全てで、P D - L 1 遮断を、腫瘍抗原の提示を増強する、サイトカイン処置(例えば、インターフェロン、G M - C S F、G - C S F、I L - 2)または二特異的抗体治療(例えば、Holliger (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448; Poljak (1994) Structure 2:1121-1123参照)、ワクチンまたは遺伝子発現を修飾する薬剤などの他の形態の免疫療法と組み合わせ得る。

【0118】

本発明の化合物は、自己免疫性応答を誘発および増幅し得る。実際、腫瘍細胞およびペプチドワクチンを使用する抗腫瘍応答の誘導は、多くの抗腫瘍応答が抗自己反応性であることを確認する(van Elsas et al. supraにおける抗C T L A - 4 + G M - C S F 修飾B 1 6 黒色腫で観察される脱色素; T r p - 2 ワクチン接種マウスにおける脱色素(Overwijk, W. et al. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 96: 2982-2987); T R A M P 腫瘍細胞ワクチンにより誘導される自己免疫性前立腺炎(Hurwitz, A. (2000) supra)、黒色腫ペプチド抗原ワクチン接種およびヒト臨床試験で見られる尋常性白斑(Rosenberg, S A a

10

20

30

40

50

nd White, D E (1996) J. Immunother Emphasis Tumor Immunol 19 (1): 81-4)。

【0119】

従って、疾患処置のために自己タンパク質に対する免疫応答を効率的に起こすワクチン接種プロトコルを考案するために、これら種々の自己タンパク質と組み合わせた抗PD-L1遮断の使用を考慮することが可能である。例えば、アルツハイマー病は、脳におけるアミロイド沈着物におけるA β ペプチドの不適切な蓄積が関与する；アミロイドに対する抗体応答は、これらアミロイド沈着物を浄化する(Schenk et al., (1999) Nature 400: 173-177)。

【0120】

他の自己タンパク質を、アレルギーおよび喘息処置のためのIgEおよび関節リウマチ処置のためのTNF α 、アルファなど、標的としても使用し得る。最後に、種々のホルモンに対する抗体応答を、式(I)の化合物またはその塩の使用により誘導できる。生殖ホルモンに対する中和抗体応答を、避妊に使用し得る。特定の腫瘍の増殖に必要であるホルモンおよび他の可溶性因子に対する中和抗体応答も、ワクチン接種標的として可能であると考えられ得る。

【0121】

抗PD-L1抗体の使用について上記に類する方法を、アルツハイマー病におけるA β ペプチドを含むアミロイド沈着、TNF α などのサイトカインおよびIgEなどの、他の自己抗原の不適切な蓄積を有する患者の処置のための治療自己免疫性応答の誘導に使用できる。

【0122】

本発明の化合物を、式(I)の化合物またはその塩と目的の抗原(例えば、ワクチン)の共投与により、抗原特異的免疫応答の刺激に使用し得る。従って、他の態様において、本発明は、対象における抗原に対する免疫応答を増強する方法であって、対象に(i)抗原；および(ii)式(I)の化合物またはその塩を、対象における抗原に対する免疫応答が増強されるように投与することを含む、方法を提供する。抗原は、例えば、腫瘍抗原、ウイルス抗原、細菌抗原または病原体からの抗原であり得る。このような抗原の非限定的例は、上記腫瘍抗原(または腫瘍ワクチン)または上記ウイルス、細菌もしくは他の病原体からの抗原などの上のセクションに記載したものを含む。

【0123】

先に記載するとおり、本発明の化合物を、1個以上の他の治療剤、例えば、細胞毒性剤、放射毒性剤または免疫抑制剤と共投与し得る。本発明の化合物を、他の治療剤の前に、後にまたは同時に投与できまたは他の既知治療、例えば、抗癌治療、例えば、放射線と共投与できる。このような治療剤は、とりわけ、単独では患者に毒性または準毒性レベルしか有効ではない、ドキソルビシン(アドリマイシン)、シスプラチン、ブレオマイシン、フルオロウラシル、カルムスチン、クロラムブシル、デカルバジンおよびシクロホスファミド、ヒドロキシ尿素などの抗新生物剤を含む。シスプラチンは、4週毎に100mg/投与を静脈内投与され、アドリマイシンは21日毎に60~75mg/mL用量として静脈内投与される。式(I)の化合物またはその塩と化学療法剤の共投与は、ヒト腫瘍細胞に対する細胞毒性を生ずる異なる機構を介して作用する2個の抗癌剤を提供する。このような共投与は、薬物に対する耐性獲得または抗体に対して無反応とする腫瘍細胞の抗原性の変化による問題を解決する。

【0124】

また本発明の範囲内であるのは、式(I)の化合物またはその塩および使用指示を含むキットである。キットは、さらに少なくとも1個のさらなる試薬を含み得る。キットは、概してキットの組込薬物の意図される使用を示すラベルを含む。用語ラベルは、キット上にまたはキットと共に提供されるもしくは他の方法でキットに付随するあらゆる書面または記録媒体を含む。

【0125】

上記の他の治療剤は、本発明の化合物と組み合わせて用いるとき、例えば、Physicians'

10

20

30

40

50

Desk Reference(P D R)に示されるまたは当業者により他の方法で決定される量で使用され得る。本発明の方法において、このような他の治療剤は、本発明化合物の投与前、同時または後に投与し得る。

【実施例】

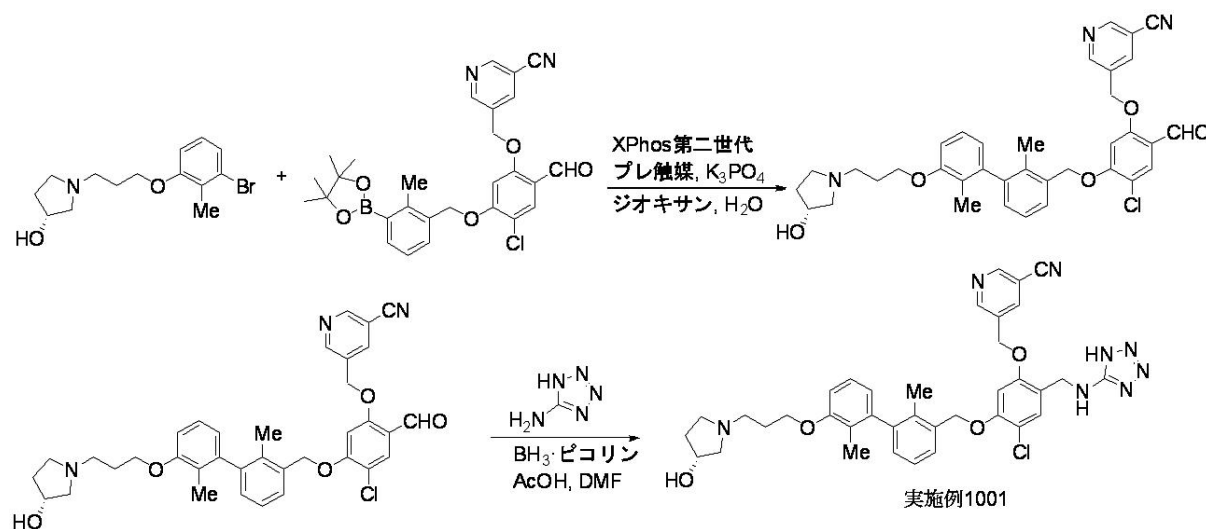
【0126】

本発明を次の実施例によりさらに定義する。実施例は説明のみの目的で示されることが理解されるべきである。上の記載および実施例から、当業者は、本発明の必須特性を見出すことができ、その精神および範囲から逸脱することなく、本発明を種々の使用および条件に適合させるため、種々の変化および修飾をなし得る。その結果、本発明は、以下に示す説明的实施例により限定されず、むしろ、添付される特許請求の範囲により定義される。

【0127】

次のスキームは、実施例1001～実施例1059の化合物の合成を説明する。還元的アミノ化を、最後から2番目のアルデヒド(25～100mg)と0.6～1当量のボラン-2-ピコリン錯体、1～2当量のアミンおよび5当量のAcOHを乾燥DMF(0.04～0.06M)中、rtで16～40時間使用して実施した。必要に応じて、さらにアミンおよび還元剤を16時間後に加えて、反応完了を確実にした。

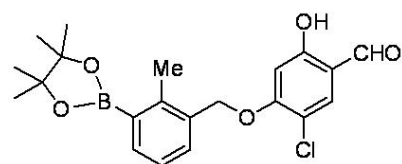
【化11】



【0128】

中間体：5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)ベンズアルデヒド

【化12】



DIAD(1.79g、8.87mmol)のTHF(50mL)溶液を窒素下、無水THF(50mL)中の(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-メタノール(2.0g、8.06mmol)、5-クロロ-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(1.39g、8.06mmol)およびトリフェニルホスフィン(2.33g、8.87mmol)の冷(0℃)溶液に滴下した。得られた黄色溶液を室温に温め、16時間攪拌し、その後溶媒を減圧下除去した。次いで、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Biotage 40M、0～20%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、1.95g(57%)の5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)ベンズアルデヒドを白色固体として

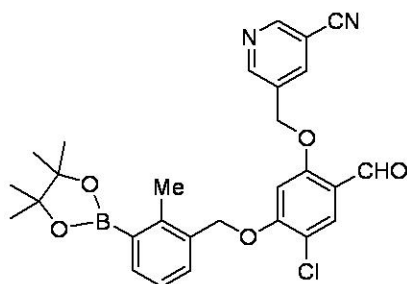
得た。LCMS: t_R (保持時間)=2.15分、 $m/z=389.2(M+H)^+$ 。LCMS条件: 注入体積=1 μ L; 勾配=0~100%B; 勾配時間=2分; 流速=1 ml/分; 波長=220nm; 移動相A=10:90アセトニトリル:0.1%トリフルオロ酢酸含有水; 移動相B=90:10アセトニトリル:0.1%トリフルオロ酢酸含有水; カラム=Phenomenex Luna C18、2.0×50mm、3 U(μ m); オープン温度=40℃。

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11.45 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.40 - 1.37 (m, 12H)

【0129】

中間体: 5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化13】



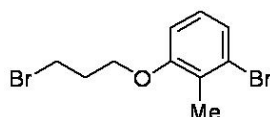
5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)ベンズアルデヒド(1.50 g、3.73 mmol)、5-(クロロメチル)-ニコチノニトリル(0.74 g、4.84 mmol)および炭酸セシウム(1.76 g、5.40 mmol)のDMF(15 mL)懸濁液を室温で一夜攪拌した。溶媒を除去し、残留物をジクロロメタンおよび水に分配した。水相を分離し、ジクロロメタンでもう1回抽出した。合併した有機抽出物を塩水で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過により除去し、溶媒を減圧下除去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(Biotage 40M、0~50%酢酸エチル/ヘキサン)で精製して、1.48 g(77%)の5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを白色固体として得た。LCMS: $t_R=2.15$ 分、 $m/z=505.3(M+H)^+$ 。LCMS条件: 注入体積=1 μ L; 勾配=0~100%B; 勾配時間=2分; 流速=1 ml/分; 波長=220nm; 移動相A=10:90アセトニトリル:0.1%トリフルオロ酢酸含有水; 移動相B=90:10アセトニトリル:0.1%トリフルオロ酢酸含有水; カラム=Phenomenex Luna C18、2.0×50mm、3 U; オープン温度=40℃。

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.29 (s, 1H), 8.93 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.40 (s, 12H)

【0130】

中間体: 1-ブロモ-3-(3-ブロモプロポキシ)-2-メチルベンゼン

【化14】



炭酸カリウム(9.24 g、66.8 mmol)を、攪拌中の3-ブロモ-2-メチルフェノー

ル(10.0 g、53.5 mmol)および1,3-ジブロモプロパン(54.3 mL、53.5 mmol)の乾燥アセトン(400 mL)溶液に一度に加えた。懸濁液をrtで6日間攪拌し、その後混合物を吸引濾過して、塩を除去した。次いで濾液を減圧下濃縮して明黄色油を得て、それを250 mL RBF(丸底フラスコ)に移し、高真空下、短経路蒸留ヘッドを使用して蒸留して過剰の1,3-ジブロモプロパンを全て除去した(28~32℃(浴温度=70℃)で無色液体として除去)。その後、蒸留容器中の粗製の所望の生成物を明黄色油として単離し、それをさらに精製することなく使用し必要でないときは冷蔵庫で保存した。

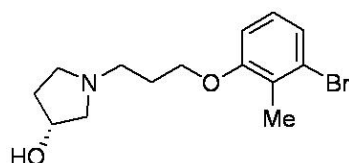
LCMS: t_R = 1.76分; LCMS条件: 注入体積 = 3 μ L; 勾配 = 2~98% B; 勾配時間 = 1.5分; 流速 = 0.8 mL/分; 波長 = 220 nm; 移動相 A = 0:100 アセトニトリル: 0.05% トリフルオロ酢酸含有水; 移動相 B = 100:0 アセトニトリル: 0.05% トリフルオロ酢酸含有水; カラム = Waters Acquity BEH C18、2.1 $\times$ 50 mm、1.7 μ m; オープン温度 = 40℃。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J =8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J =8.0 Hz, 1H), 4.11 (t, J =5.8 Hz, 2H), 3.63 (t, J =6.4 Hz, 2H), 2.39 - 2.34 (m, 2H), 2.33 (s, 3H)

【0131】

中間体: (R)-1-(3-(3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-オール

【化15】



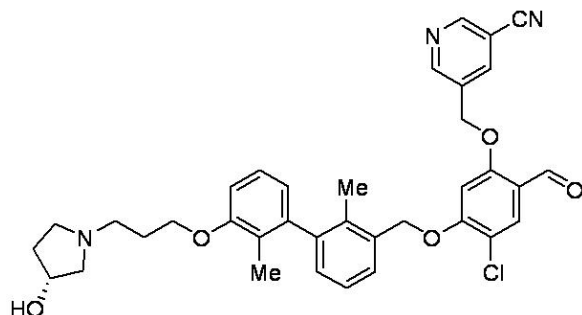
攪拌中の1-ブロモ-3-(3-クロロプロポキシ)-2-メチルベンゼン(5.15 g、19.54 mmol)、(R)-ピロリジン-3-オール塩酸塩(3.62 g、29.30 mmol)、粉末化炭酸カリウム(4.05 g、29.3 mmol)およびヨウ化ナトリウム(2.93 g、19.54 mmol)の無水DMF(100 mL)懸濁液を80℃で16時間加熱した。次いで、溶媒を減圧下除去し、残留物を酢酸エチルおよび水に分配した。水相を分離し、酢酸エチルでもう1回抽出した。有機抽出物を合併し、塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して残留物を得て、次いで、それを少量のジクロロメタンに溶解し、RediSepRf順相シリカゲルTeledyne ISCO 80 g使い捨てカラムに負荷し、それをまずジクロロメタンで200 mL、続いて0~100% Bで1500 mL溶出し、ここで、溶媒B = メタノールおよび溶媒A = ジクロロメタンであった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物(R)-1-(3-(3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-オール(5.1 g、83%収率)がカaramel色油状物として単離された。僅かな粗製物質(約33 mg)を、次の条件の分取LCMSにより精製した: カラム: XBridge C18、1.9 $\times$ 200 mm、5 μ m; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル: 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 勾配: 20分間かけて12~52% B、次いで5分間100% Bで保持; 流速: 2.0 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は25.1 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。2回の分析的LCMS注入を使用して、最終純度を決定した。注入1条件: カラム: Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 $\times$ 50 mm、1.7 μ m; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル: 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 温度: 50℃; 勾配: 3分間かけて0~100% B、次いで0.75分間100% Bで保持; 流速: 1.0 mL/分; 検出: 220 nmのUV。注入1結果: 純度: 98.2%; 観測質量: 314.0; 保持時間: 1.37分。注入2条件: カラム: Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 $\times$ 50 mm、1.7 μ m; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル: 0.1% トリフルオロ酢酸含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル: 0.1% トリ

フルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmのUV。注入2結果：純度：98.5%；観察質量：314.0；保持時間：1.38分。

【0132】

中間体：(R)-5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化16】



10

第二世代XPhosプレ触媒(0.076g、0.096mmol)を、THF(14mL)、ジオキサン(2mL)および水(4mL)中の(R)-1-(3-(3-プロモ-2-メチルフェノキシ)プロピル)-ピロリジン-3-オール(0.73g、2.31mmol)、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(1.0g、1.93mmol)およびリン酸カリウム(1.02g、4.82mmol)のアルゴン脱気混合物にrtで一度に加えた。バイアルを密封し、得られた懸濁液をrtで16時間攪拌し、その後3日間冷凍庫に入れた。その後、混合物を酢酸エチルおよび水で希釈し、水相を分離し、もう1回酢酸エチルで抽出した。合併した有機抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物を少量のジクロロメタンに溶解し、RediSepRf順相シリカゲルTeledyne ISCO 80g使い捨てカラムに負荷し、それをまずジクロロメタンで300mL、続いて0～20%Bで2200mL溶出し、ここで、溶媒B=メタノールおよび溶媒A=ジクロロメタンであった。溶離剤濃縮後、所望の生成物、(R)-5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(800.8mg、70%収率)が黄色泡状物として単離された。

20

30

LCMS：t_R=1.14分；LCMS(ESI)m/z=626.15[M+H]⁺。LCMS条件：注入体積=3μL；勾配=2～98%B；勾配時間=1.5分；流速=0.8mL/分；波長=220nm；移動相A=0：100アセトニトリル：0.05%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B=100：0アセトニトリル：0.05%トリフルオロ酢酸含有水；カラム=Waters Aquity BEH C18、2.1×50mm、1.7μm；オープン温度=40℃。

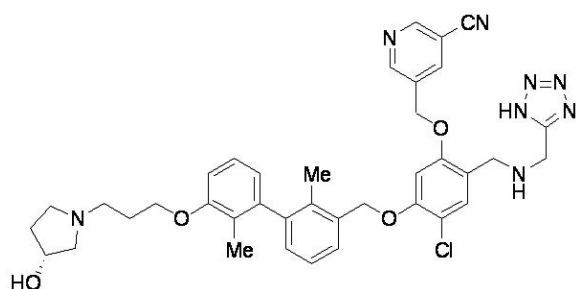
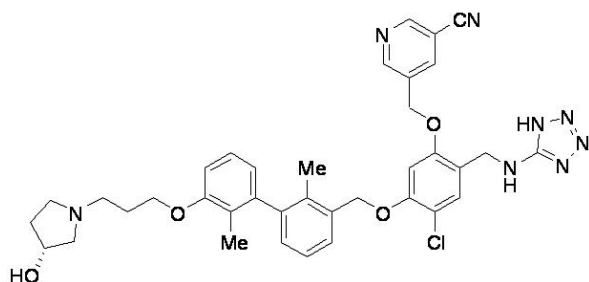
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.24 (s, 1H), 9.05 (m, 2H), 8.57 (t, J=2.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.1 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.43 (m, 2H), 4.66 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 2.70 (dd, J=9.4, 6.2 Hz, 1H), 2.60 - 2.53 (m, 3H), 2.49 - 2.29 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.96 (m, 1H), 1.91 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.60 - 1.46 (m, 1H)

40

【0133】

実施例1001：(R)-5-((2-(((1H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

50



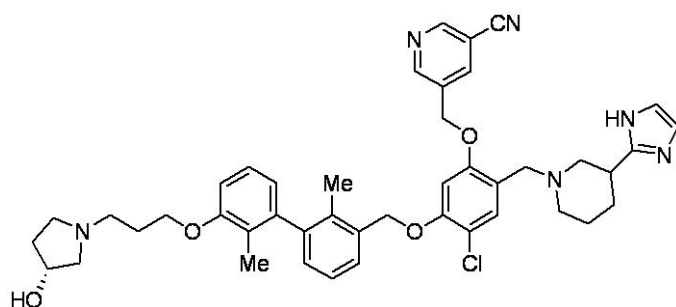
粗製物質を、次の条件の分取 L C M S により精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：2 3

分間かけて13～53%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質をさらに次の条件の分取LCMSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95メタノール：10mM酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5メタノール：10mM酢酸アンモニウム含有水；勾配：30分間かけて28～68%B、次いで7分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。二酢酸塩としての生成物の収量は18.2mgであり、LCMS分析によるその推定純度は100%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：709.24；保持時間：1.39分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95メタノール：10mM酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5メタノール：10mM酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3.5分間かけて0～100%B、次いで0.5分間100%Bで保持；流速：0.5mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：709.22；保持時間：2.93分。注入3条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入3結果：純度：100.0%；観察質量：709.21；保持時間：1.4分。

【0135】

実施例1003：5-((2-((3-(1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル

【化19】



粗製物質を次の条件を使用する分取LCMSで精製した：カラム：Waters XBridge C18、19×200mm、5U；移動相Aは5：95アセトニトリル：10mM酢酸アンモニウム含有水および移動相Bは95：5アセトニトリル：10mM酢酸アンモニウム含有水であり、20mL/分の流速で27分間かけて26～80%Bの勾配と4分間保持であった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は33.9mgであり、LCMS分析によるその推定純度は99%であった。2回の分析的LCMS注入を使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A=5：95アセトニトリル：10mM酢酸アンモニウム含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：10mM酢酸アンモニウム含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100%Bの勾配と0.75分間100%B保持であり、1.0mL/分の流速で220nmのUV波長であった。注入1

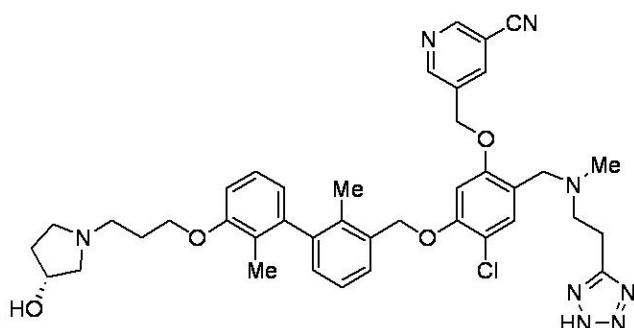
結果：保持時間＝1.718分；ESI-MS(+)m/z＝762.3(M+H)⁺。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A＝5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B＝95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100%Bの勾配と0.75分間100%B保持であり、1.0mL/分の流速で220nmのUV波長であった。注入2結果：保持時間＝1.336分；ESI-MS(+)m/z＝762.3(M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (dd, J=4.9, 1.8 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.34 - 3.37 (m, 4H), 2.94 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.65 - 2.56 (m, 3H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.35 (dd, J=9.8, 3.7 Hz, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.00 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.68 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.46 (m, 1H)

【0136】

実施例1004：(R)-5-((2-(((2-(2H-テトラゾール-5-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)-メチル)ニコチノニトリル

【化20】



粗製物質を次の条件を使用する分取LCMSで精製した：カラム：Waters XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A＝5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B＝95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水であり、20mL/分の流速で21分間かけて14～57%Bの勾配と4分間保持であった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は25.1mgであり、LCMS分析によるその推定純度は100%であった。2回の分析的LCMS注入を使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A＝5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B＝95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100%Bの勾配と0.75分間100%B保持であり、1.0mL/分の流速で220nmのUV波長であった。注入1結果：保持時間＝1.396分；ESI-MS(+)m/z＝738.2(M+H)⁺。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A＝5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B＝95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100%Bの勾配と0.75分間100%B保持であり、1.0mL/分の流速で220nmのUV波長であった。注入2結果：保持時間＝1.388分；ESI-MS(+)m/z＝738.2(M+H)⁺。

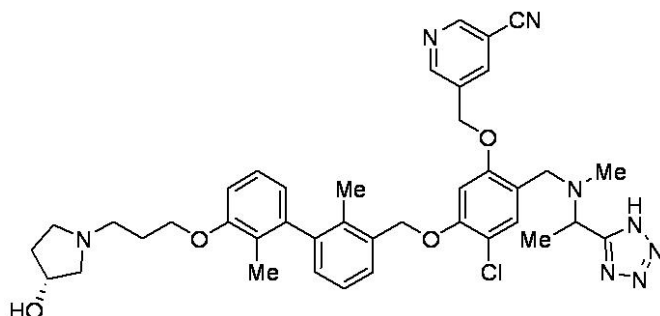
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J=

7.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.07 (m, 3H), 3.51 (s, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.79 - 2.68 (m, 3H), 2.66 - 2.56 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.38 (dd, J=9.6, 3.5 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.63 - 1.49 (m, 1H)

【0137】

実施例1005：5-((2-(((1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロボキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化21】



粗製物質を次の条件を使用する分取LCMSで精製した：カラム：Waters XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A=5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水および移動相B=95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水であり、20mL／分の流速で20分間かけて12～52%Bの勾配と5分間保持であった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は23.3mgであり、LCMS分析によるその推定純度は100%であった。2回の分析的LCMS注入を使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A=5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100%Bの勾配と0.75分間100%B保持であり、1.0mL／分の流速で220nmのUV波長であった。注入1結果：保持時間=1.496分；ESI-MS(+)m/z=738.3(M+H)⁺。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH、C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A=5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100%Bの勾配と0.75分間100%B保持であり、1.0mL／分の流速で220nmのUV波長であった。注入2結果：保持時間=1.464分；ESI-MS(+)m/z=738.3(M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 - 8.88 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.58 - 3.41 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.75 (dd, J=9.8, 6.1 Hz, 1H), 2.68 - 2.55 (m, 3H), 2.40 (dd, J=9.6, 3.5 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.65 - 1.51 (m, 1H), 1.40 (d, J=6.7 Hz, 3H)

【0138】

実施例1006：5-((2-(((2-((1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロボキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

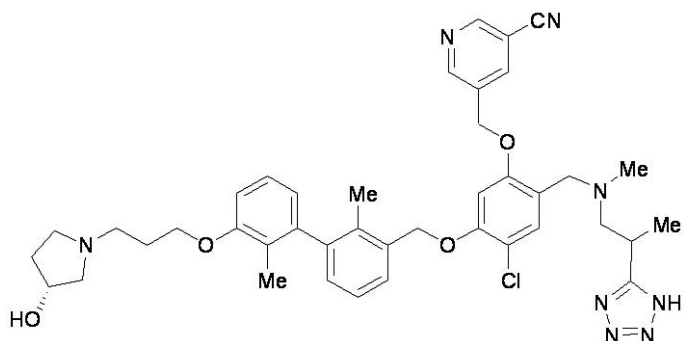
20

30

40

50

【化 2 2】



10

粗製物質を次の条件を使用する分取 LCMS で精製した：カラム：Waters XBridge C18、 19×200 mm、5 U；移動相 A = 5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水および移動相 B = 95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水であり、20 mL/分の流速で 20 分間かけて 15～55% B の勾配と 4 分間保持であった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 24.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。2 回の分析的 LCMS 注入を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、 2.1×50 mm、1.7 U；移動相 A = 5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B = 95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水であり、50℃の温度で 3 分間かけて 0～100% B の勾配と 0.75 分間 100% B 保持であり、1.0 mL/分の流速で 220 nm の UV 波長であった。注入 1 結果：保持時間 = 1.538 分；ESI-MS(+) $m/z = 752.3 (M+H)^+$ 。注入 2 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、 2.1×50 mm、1.7 U；移動相 A は 5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B は 95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水であり、50℃の温度で 3 分間かけて 0～100% B の勾配と 0.75 分間 100% B 保持であり、1.0 mL/分の流速で 220 nm の UV 波長であった。注入 2 結果：保持時間 = 1.475 分；ESI-MS(+) $m/z = 752.3 (M+H)^+$ 。

20

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.49 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.31 - 7.16 (m, 3H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.27 (m, 4H), 4.21 (m, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.75 (dd, $J=9.8, 6.1$ Hz, 1H), 2.69 - 2.54 (m, 5H), 2.39 (dd, $J=9.8, 3.7$ Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.57 (m, 1H), 1.21 (d, $J=6.7$ Hz, 3H)

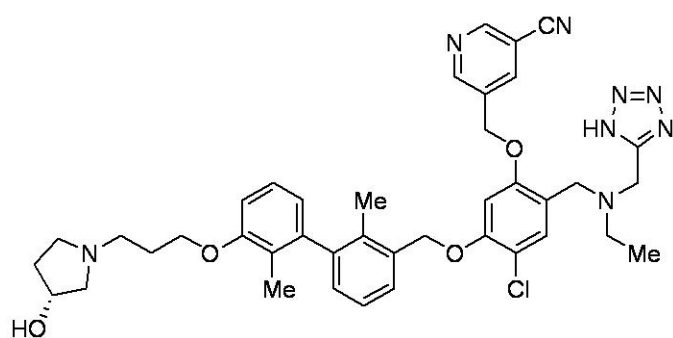
30

【0139】

実施例 1007：(R)-5-((2-(((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)(エチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

40

【化 2 3】



50

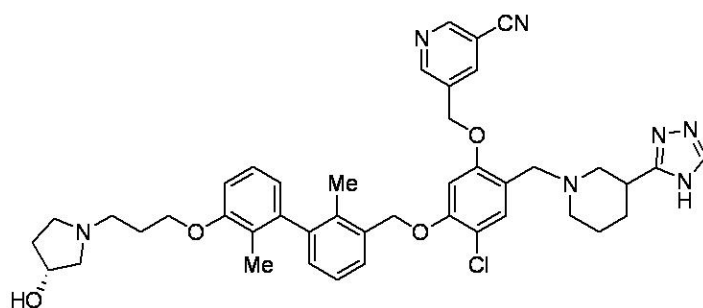
粗製物質を次の条件を使用する分取LCMSで精製した：カラム：Waters XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A=5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水であり、20mL／分の流速で22分間かけて18～58% Bの勾配と4分間保持であった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は22.1mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。2回の分析的LCMS注入を使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A=5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100% Bの勾配と0.75分間100% B保持であり、1.0mL／分の流速で220nmのUV波長であった。注入1結果：保持時間=1.531分；ESI-MS(+)m/z=738.3(M+H)⁺。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7U；移動相Aは5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相Bは95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100% Bの勾配と0.75分間100% B保持であり、1.0mL／分の流速で220nmのUV波長であった。注入2結果：保持時間=1.467分；ESI-MS(+)m/z=738.3(M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.14 - 4.00 (m, 2H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 2.78 (dd, J=9.8, 6.1 Hz, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.67 - 1.47 (m, 1H), 1.07 - 0.89 (m, 3H)

【0140】

実施例1008：5-((2-((3-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロボキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)-メチル)ニコチノニトリル

【化24】



粗製物質を次の条件を使用する分取LCMSで精製した：カラム：Waters XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A=5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水であり、20mL／分の流速で20分間かけて18～58% Bの勾配と5分間保持であった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は45.1mgであり、LCMS分析によるその推定純度は99%であった。2回の分析的LCMS注入を使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A=5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100% Bの勾配と0.75分間

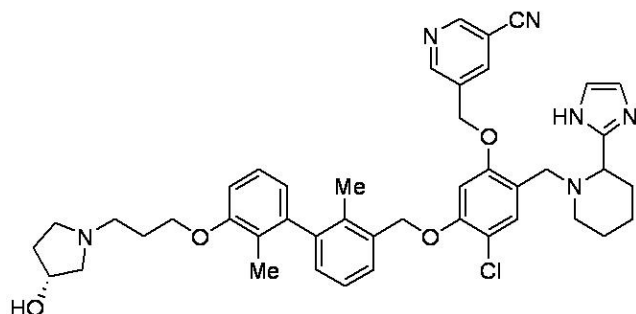
100% B 保持であり、1.0 mL/分の流速で220 nmのUV波長であった。注入1結果：保持時間=1.727分；ESI-MS(+)m/z=762.3(M+H)⁺。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相A=5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100% Bの勾配と0.75分間100% B 保持であり、1.0 mL/分の流速で220 nmのUV波長であった。注入2結果：保持時間=1.423分；ESI-MS(+)m/z=762.3(M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.49 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.17 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 3.56 - 3.42 (m, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.99 (m, 1H), 2.96 - 2.88 (m, 1H), 2.82 - 2.75 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 5H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.18 (br t, J=10.5 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.64 - 1.44 (m, 3H)

【0141】

実施例1009：5-((2-((2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル

【化25】



粗製物質を次の条件を使用する分取LCMSで精製した：カラム：Waters XBridge C18、1.9×200 mm、5 U；移動相A=5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水であり、20 mL/分の流速で25分間かけて30～75% Bの勾配と4分間保持であった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は28.4 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は99%であった。2回の分析的LCMS注入を使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相A=5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100% Bの勾配と0.75分間100% B 保持であり、1.0 mL/分の流速で220 nmのUV波長であった。注入1結果：保持時間=1.883分；ESI-MS(+)m/z=761.3(M+H)⁺。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相A=5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100% Bの勾配と0.75分間100% B 保持であり、1.0 mL/分の流速で220 nmのUV波長であった。注入2結果：保持時間=1.483分；ESI-MS(+)m/z=761.2(M+H)⁺。

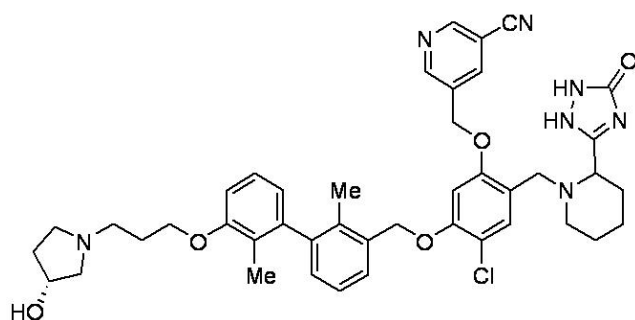
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (m, 1H), 8.92 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.33 (s,

1H), 7.47 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.07 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.93 - 6.76 (br.s., 2H), 6.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.52 - 3.38 (m, 2H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.77 - 2.66 (m, 1H), 2.66 - 2.55 (m, 4H), 2.49 - 2.40 (m, 1H), 2.39 - 2.30 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.95 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.77 (m, 3H), 1.64 (m, 2H), 1.43 - 1.25 (m, 1H)

【0142】

実施例1010：5-((4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-(5-オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)-メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化26】



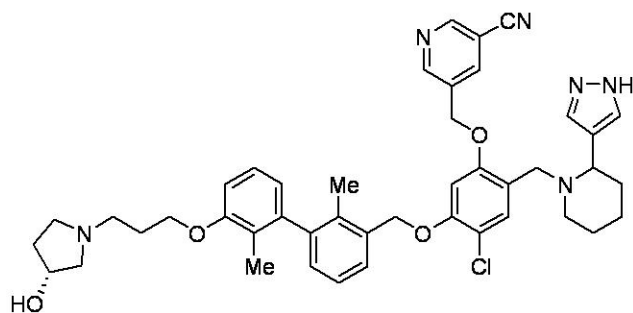
粗製物質を次の条件を使用する分取LCMSで精製した：カラム：Waters XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A=5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水であり、20mL／分の流速で24分間かけて22～62% Bの勾配と4分間保持であった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は23.1mgであり、LCMS分析によるその推定純度は100%であった。2回の分析的LCMS注入を使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A=5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100% Bの勾配と0.75分間100% B保持であり、1.0mL／分の流速で220nmのUV波長であった。注入1結果：保持時間=1.844分；ESI-MS(+)m/z=778.2(M+H)⁺。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A=5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100% Bの勾配と0.75分間100% B保持であり、1.0mL／分の流速で220nmのUV波長であった。注入2結果：保持時間=1.408分；ESI-MS(+)m/z=778.3(M+H)⁺。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.17 - 10.94 (br.s., 1H), 8.98 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.95 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.26 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.40 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.60 (m, 2H), 2.59 (m, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.35 (dd, J=9.6, 3.8 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.80 - 1.67 (m, 3H), 1.59 - 1.51 (m, 2H), 1.45 (m, 1H), 1.36 - 1.26 (m, 1H)

【0143】

実施例1011：5-((2-((2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)

プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)
メチル)-ニコチノニトリル
【化27】



10

粗製物質を次の条件を使用する分取LCMSで精製した：カラム：Waters XBridge C 18、19×200mm、5U；移動相A=5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水であり、20mL／分の流速で15分間かけて18～58% Bの勾配と5分間保持であった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は60mgであり、LCMS分析によるその推定純度は95%であった。2回の分析的LCMS注入を使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A=5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100% Bの勾配と0.75分間100% B保持であり、1.0mL／分の流速で220nmのUV波長であった。注入1結果：保持時間=1.806分；ESI-MS(+)m/z=761.3(M+H)⁺。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A=5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B=95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水であり、50℃の温度で3分間かけて0～100% Bの勾配と0.75分間100% B保持であり、1.0mL／分の流速で220nmのUV波長であった。注入2結果：保持時間=1.470分；ESI-MS(+)m/z=761.4(M+H)⁺。

20

30

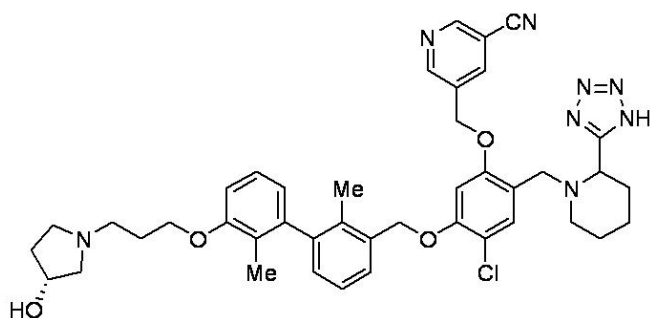
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.29 - 7.13 (m, 3H), 7.11 - 7.01 (m, 2H), 6.96 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.27 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.59 (m, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.89 - 1.68 (m, 3H), 1.71 (m, 2H), 1.55 (m, 3H), 1.32 (m, 1H)

【0144】

実施例1012：5-((2-((2-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル

40

【化 28】



10

粗製物質を次の条件を使用する分取 LCMS で精製した：カラム：Waters XBridge C18、 1.9×200 mm、5 U；移動相 A = 5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B = 95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水であり、20 mL/分の流速で 20 分間かけて 17～57% B の勾配と 5 分間保持であった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 35.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100% であった。2 回の分析的 LCMS 注入を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、 2.1×50 mm、1.7 U；移動相 A = 5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B = 95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水であり、50℃の温度で 3 分間かけて 0～100% B の勾配と 0.75 分間 100% B 保持であり、1.0 mL/分の流速で 220 nm の UV 波長であった。注入 1 結果：保持時間 = 1.542 分；ESI-MS(+) $m/z = 763.3$ (M+H)⁺。注入 2 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、 2.1×50 mm、1.7 U；移動相 A = 5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B = 95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水であり、50℃の温度で 3 分間かけて 0～100% B の勾配と 0.75 分間 100% B 保持であり、1.0 mL/分の流速で 220 nm の UV 波長であった。注入 2 結果：保持時間 = 1.491 分；ESI-MS(+) $m/z = 763.3$ (M+H)⁺。

20

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.22 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.75 - 2.61 (m, 3H), 2.65 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.77 (m, 3H), 1.58 (m, 3H), 1.42 - 1.34 (m, 1H)

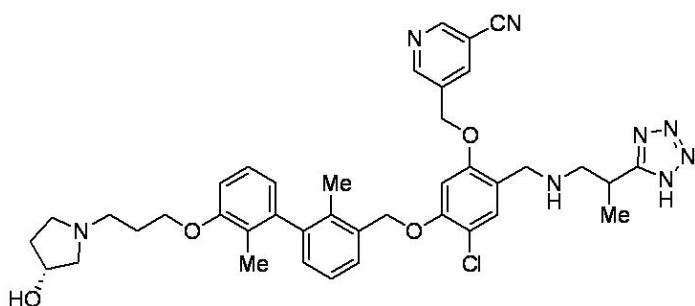
30

【0145】

実施例 1013：5-((2-(((2-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-(((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル

40

【化 29】



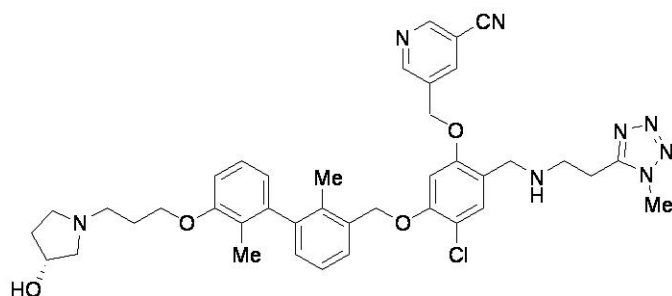
50

粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて10～50%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は10.5mgであり、LCMS分析によるその推定純度は96%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：96.3%；観察質量：737.24；保持時間：1.51分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：96.2%；観察質量：737.22；保持時間：1.48分。

【0146】

実施例1014：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)エチル)アミノ)メチル)-フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化30】



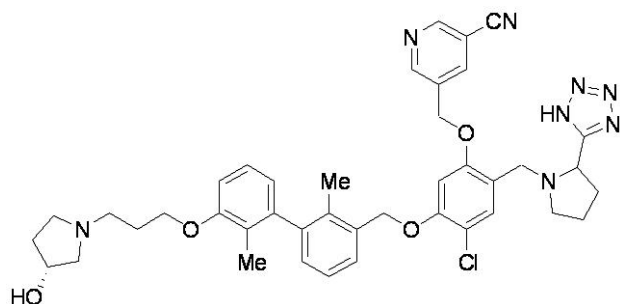
粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて15～55%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質をさらに次の条件の分取LCMSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：26分間かけて9～49%B、次いで2分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は6.8mgであり、LCMS分析によるその推定純度は96%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：97.2%；観察質量：737.23；保持時間：1.53分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニ

リル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100% B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：96.5%；観察質量：737.24；保持時間：1.44分。

【0147】

実施例1015：5-((2-((2-(1H-テトラゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化31】

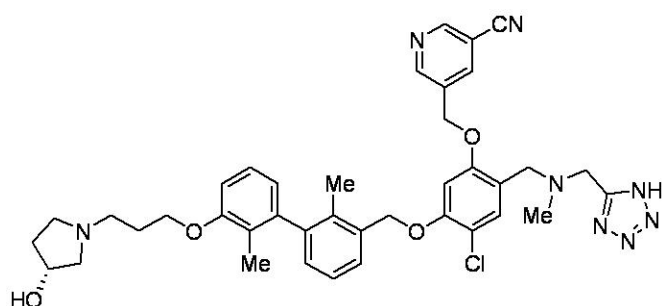


粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて10～50%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は24.8mgであり、LCMS分析によるその推定純度は100%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：749.21；保持時間：1.43分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：749.24；保持時間：1.43分。

【0148】

実施例1016：(R)-5-((2-(((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)-メチル)ニコチノニトリル

【化32】



10

20

30

40

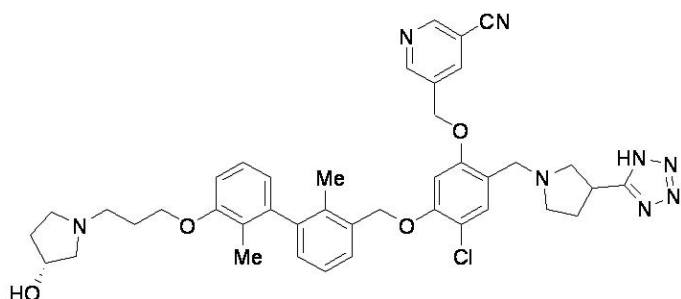
50

粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて12～52%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は10.6mgであり、LCMS分析によるその推定純度は99%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：723.22；保持時間：1.44分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：98.7%；観察質量：723.25；保持時間：1.52分。

【0149】

実施例1017：5-((2-((3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシ-ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル

【化33】



粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて5～45%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は17.1mgであり、LCMS分析によるその推定純度は97%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：96.8%；観察質量：749.24；保持時間：1.46分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：98.9%；観察質量：749.25；保持時間：1.48分。

【0150】

10

20

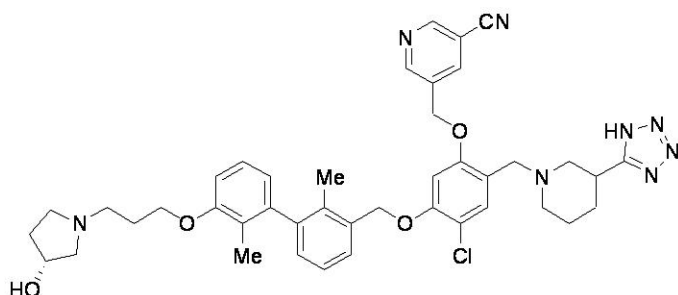
30

40

50

実施例 1018 : 5-((2-((3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル

【化 3 4】

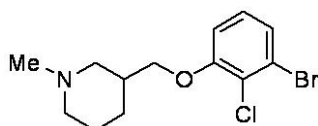


粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 6 ~ 51 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 16.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 94 % であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：94.4 %；観察質量：763.26；保持時間：1.52 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：93.8 %；観察質量：763.23；保持時間：1.47 分。

【0151】

中間体：3-((3-ブromo-2-クロロフェノキシ)メチル)-1-メチルピペリジン

【化 3 5】



炭酸カリウム (0.80 g、5.78 mmol) を、攪拌中の 3-ブromo-2-クロロフェノール (0.50 g、2.41 mmol) および 3-(ブromoメチル)-1-メチルピペリジンヒドロブromaid (0.66 g、2.41 mmol) の乾燥 DMF (10 mL) 溶液に一度に加えた。懸濁液を 60 °C で 16 時間攪拌した。rt に冷却後、次いで、混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。水相を分離し、酢酸エチルでもう 1 回抽出した。合併した有機抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して油状物を得て、それを少量のジクロロメタンに溶解し、RediSepRf 順相シリカゲル Teledyne ISCO 24 g 使い捨てカラムに負荷し、それをまずジクロロメタンで 100 mL、続いて 0 ~ 10 % B で 650 mL 溶出し、ここで、溶媒 B = メタノールおよび溶媒 A = ジクロロメタンであった。溶離剤濃縮後、所望の生成物、3-((3-ブromo-2-クロロフェノキシ)メチル)-1-メチルピペリジン (585.5 mg、76 % 収率) が無色油状物として単離された。

LCMS : t_R = 0.97 分；LCMS (ESI) m/z = 317.85 および 319.90 [M

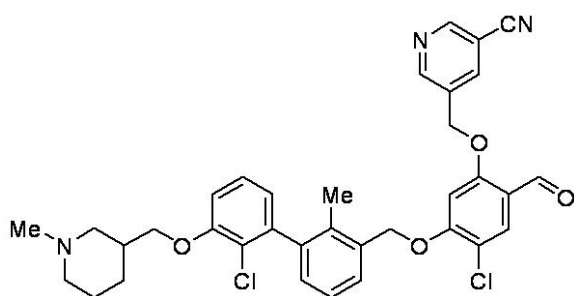
+ H]⁺。LCMS条件：注入体積=3 μL；勾配=2~98%B；勾配時間=1.5分；流速=0.8 ml/分；波長=220 nm；移動相A=0：100アセトニトリル：0.05%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B=100：0アセトニトリル：0.05%トリフルオロ酢酸含有水；カラム=Waters Aquity BEH C18、2.1×50 mm、1.7 U；オープン温度=40℃。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.21 (dd, J=8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.06 - 3.64 (m, 2H), 2.96 (br d, J=10.2 Hz, 1H), 2.74 (br d, J=10.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.24 - 2.14 (m, 1H), 1.99 (br t, J=10.4 Hz, 1H), 1.91 (br t, J=10.2 Hz, 1H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, 1H), 1.26 - 1.10 (m, 1H)

【0152】

中間体：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化36】



第二世代XPhosプレ触媒(76 mg、0.096 mmol)を、THF(7 mL)および水(2 mL)中の3-((3-ブromo-2-クロロフェノキシ)メチル)-1-メチルピペリジン(369 mg、1.16 mmol)、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(500 mg、0.96 mmol)およびリン酸カリウム(511 mg、2.41 mmol)のアルゴン脱気混合物にrtで一度に加えた。次いで、バイアルを密封し、得られた懸濁液をrtで16時間攪拌し、その後酢酸エチルおよび水を加えた。混合物を振盪し、水層を分離し、酢酸エチルでもう1回抽出した。次いで、合併した酢酸エチル抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して黄色ish-橙色油状物を得て、それを少量のジクロロメタンに溶解し、RediSepRf順相シリカゲルTeledyne LSCO 40 g使い捨てカラムに負荷し、それをまずジクロロメタンで150 mL、続いて0~15%Bで1500 mL溶出し、ここで、溶媒B=メタノールおよび溶媒A=ジクロロメタンであった。溶離剤濃縮後、所望の生成物(638.3 mg)が黄色泡状物として単離され、それを得られたまま使用した。LCMS：t_R=1.32分；LCMS(ESI)m/z=630.05および632.00[M+H]⁺。LCMS条件：注入体積=3 μL；勾配=2~98%B；勾配時間=1.5分；流速=0.8 ml/分；波長=220 nm；移動相A=0：100アセトニトリル：0.05%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B=100：0アセトニトリル：0.05%トリフルオロ酢酸含有水；カラム=Waters Aquity BEH C18、2.1×50 mm、1.7 U；オープン温度=40℃。

【0153】

実施例1020：5-((2-((2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル

10

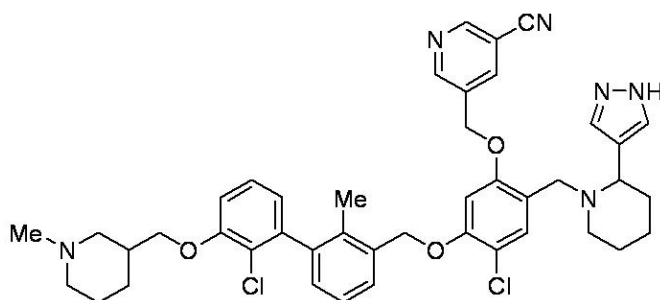
20

30

40

50

【化 3 7】



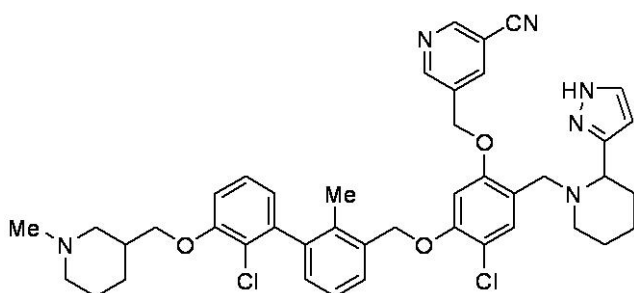
粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25 分間かけて 36～76 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 14.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 95 % であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：0～100 % B を 3 分間かけて、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：97.1 %；観察質量：765.31；保持時間：1.51 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：94.9 %；観察質量：765.27；保持時間：1.92 分。

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.16 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.10 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.84 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.27 (br s, 2H), 5.22 (br s, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.22 (br d, J=10.7 Hz, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.96 (br d, J=13.7 Hz, 1H), 2.87 - 2.81 (m, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.64 (br s, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.09 - 2.01 (m, 5H), 1.79 - 1.74 (m, 2H), 1.78 - 1.73 (m, 2H), 1.67 - 1.59 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 4H), 1.38 - 1.27 (m, 2H), 1.23 (br s, 1H), 1.17 - 1.04 (m, 1H)

【0154】

実施例 1021：5-((2-((2-(1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチル-ピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル

【化 3 8】



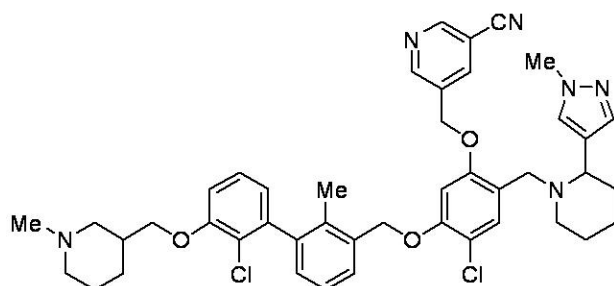
粗製物質を、次の条件の分取 L C M S により精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 34～74 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 22.7 mg であり、L C M S 分析によるその推定純度は 99 % であった。分析的 L C M S を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL／分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0 %；観察質量：765.21；保持時間：1.52 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL／分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：99.3 %；観察質量：765.25；保持時間：2.1 分。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.51 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.28 - 5.24 (m, 2H), 5.23 - 5.20 (m, 2H), 4.04 - 3.92 (m, 2H), 3.04 (br d, J=14.3 Hz, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.77 (br d, J=11.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.06 (s, 5H), 1.99 - 1.82 (m, 3H), 1.79 - 1.62 (series of m, 6H), 1.60 - 1.45 (2m, 4H), 1.38 - 1.28 (m, 1H), 1.18 - 1.07 (m, 1H)

【0155】

実施例 1022：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)-メチル)ニコチノニトリル

【化39】



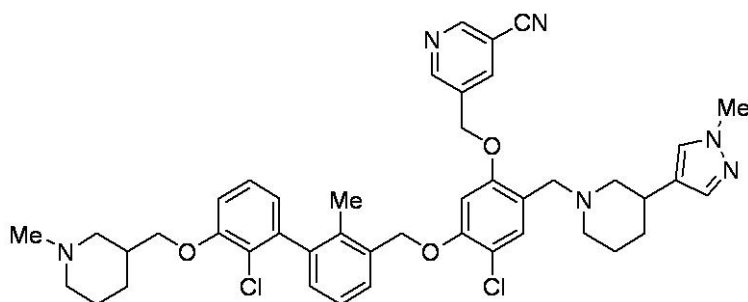
粗製物質を、次の条件の分取 L C M S により精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 31～76 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 17.0 mg であり、L C M S 分析によるその推定純度は 98 % であった。分析的 L C M S を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL／分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0 %；観察質量：779.

22 ; 保持時間 : 1.52 分。注入2条件 : カラム : Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入2結果 : 純度 : 98.3 % ; 観察質量 : 779.26 ; 保持時間 : 2.11 分。

【0156】

実施例1023 : 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((2' - クロロ - 2 - メチル - 3' - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル)メトキシ) - [1,1' - ビフェニル] - 3 - イル)メトキシ) - 2 - ((3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化40】



粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した : カラム : XBridge C18、1.9 × 200 mm、5 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 勾配 : 20 分間かけて 33 ~ 73 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 16.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 94 % であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入1条件 : カラム : Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入1結果 : 純度 : 94.6 % ; 観察質量 : 779.25 ; 保持時間 : 1.51 分。注入2条件 : カラム : Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入2結果 : 純度 : 94.1 % ; 観察質量 : 779.21 ; 保持時間 : 2.12 分。

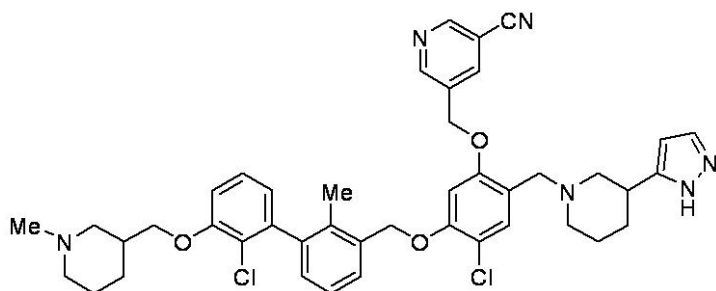
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 - 9.00 (br s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 7.53 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.30 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 6.85 (d, J=7.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.29 - 5.22 (m, 2H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.74 (br d, J=9.9 Hz, 1H), 2.70 - 2.60 (m, 2H), 2.19 (br s, 4H), 2.10 - 2.03 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.01 - 1.87 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.86 - 1.80 (m, 1H), 1.80 - 1.72 (s, 2H), 1.70 - 1.61 (m, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 2H), 1.28 - 1.19 (m, 1H), 1.18 - 1.07 (m, 1H)

【0157】

実施例1024 : 5 - ((2 - ((3 - (1H - ピラゾール - 5 - イル)ピペリジン - 1 - イル)メチル) - 4 - クロロ - 5 - ((2' - クロロ - 2 - メチル - 3' - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル)メトキシ) - [1,1' - ビフェニル] - 3 - イル)メトキシ)フェノキシ)メチル) - ニ

コチノニトリル

【化 4 1】



10

粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した：カラム：XBridge C18、 19×200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 26～71% B、次いで 5 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 31.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、 2.1×50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：98.7%；観察質量：765.16；保持時間：1.82 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、 2.1×50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：100.0%；観察質量：765.19；保持時間：1.52 分。

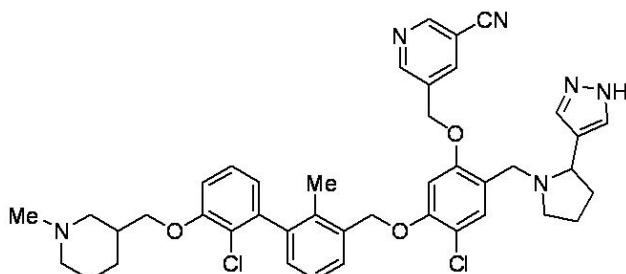
20

【0158】

実施例 1025：5-((2-((2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル

30

【化 4 2】



40

粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した：カラム：XBridge C18、 19×200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；勾配：25 分間かけて 12～52% B、次いで 4 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 10.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97% であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、 2.1×50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相

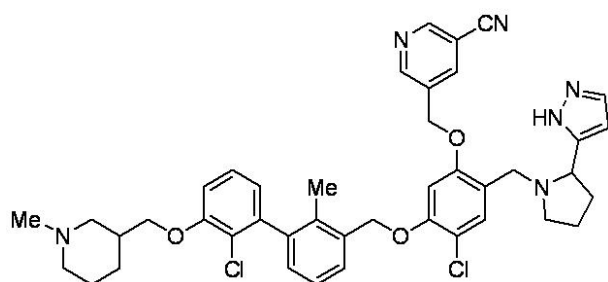
50

B : 95 : 5 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入 1 結果 : 純度 : 97.4 % ; 観察質量 : 751.23 ; 保持時間 : 1.46 分。注入 2 条件 : カラム : Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入 2 結果 : 純度 : 97.4 % ; 観察質量 : 751.17 ; 保持時間 : 1.86 分。

【0159】

実施例 1026 : 5 - ((2 - ((2 - (1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5 - ((2'-クロロ-2-メチル-3' - ((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-ニコチノニトリル

【化 43】



粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した : カラム : XBridge C18、19 × 200 mm、5 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 勾配 : 25 分間かけて 25 ~ 65 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件で分取 LCMS により 2 回目の精製をした : カラム : XBridge C18、19 × 200 mm、5 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 勾配 : 25 分間かけて 8 ~ 48 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 20.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 97 % であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件 : カラム : Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入 1 結果 : 純度 : 96.7 % ; 観察質量 : 751.25 ; 保持時間 : 1.49 分。注入 2 条件 : カラム : Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入 2 結果 : 純度 : 96.7 % ; 観察質量 : 751.21 ; 保持時間 : 1.99 分。

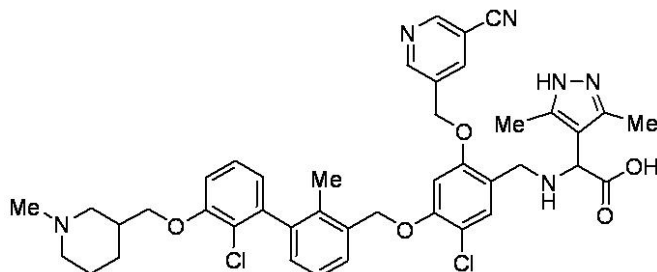
¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (br s, 1H), 8.91 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.75 - 7.61 (m, 1H), 7.53 (br d, J=7.7 Hz, 2H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 7.38 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.19 (br d, J=8.4 Hz, 2H), 7.19 - 7.14 (m, 1H), 7.11 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 6.88 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.45 - 6.31 (m, 1H), 5.29 (br s, 4H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.44

- 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.11 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.96 - 1.83 (m, 3H), 1.77 - 1.66 (m, 2H), 1.33 (br s, 1H)

【0160】

実施例1027：2-((5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸

【化44】

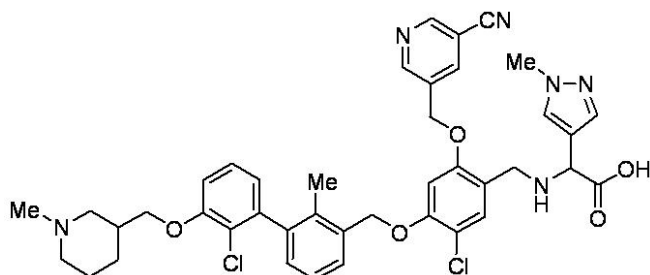


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：15%Bで0分間保持、25分間かけて15～55%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は6.2mgであり、LCMS分析によるその推定純度は94%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：783.17；保持時間：1.6分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：94.1%；観察質量：783.18；保持時間：1.4分。

【0161】

実施例1028：2-((5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸

【化45】



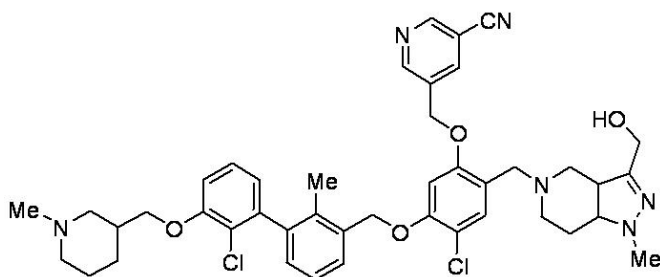
粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有

水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25 分間かけて 8～48% B、次いで 4 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 4.7 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 96% であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：95.7%；観察質量：769.18；保持時間：1.45 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：98.3%；観察質量：769.16；保持時間：1.5 分。

【0162】

実施例 1029：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((3-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1,3a,4,6,7,7a-ヘキサヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 46】



粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した：カラム：XBridge C18、1.9×200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；勾配：20 分間かけて 13～53% B、次いで 4 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 2.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99% であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0%；観察質量：781.22；保持時間：1.87 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：99.4%；観察質量：781.2；保持時間：1.44 分。

【0163】

中間体：(S)-3-((3-(3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)プロピル)アミノ)プロパン-1,2-ジオール

10

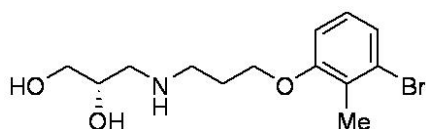
20

30

40

50

【化 4 7】



ヒューニツヒ塩基(1.70 mL、9.74 mmol)を、攪拌中の1-ブロモ-3-(3-ブロモプロポキシ)-2-メチルベンゼン(1.0 g、3.25 mmol)および(S)-3-アミノプロパン-1,2-ジオール(1.48 g、16.23 mmol)の乾燥DMF(30 mL)溶液に一度に加えた。次いで、混合物を60℃で16時間加熱し、その後窒素気流で濃縮した。得られた残留物をメタノール(最大10 mL)で希釈し、ワットマン13 mm P V D Fシリンジフィルター(45 μM)で濾過し、5個の分取HPLCサンプルバイアル(2 mL)に入れ、SunFire C18カラム(30×100 mm、5 U)を使用して数個に分けて分取HPLCで精製して(40 mL/分で12分間かけて10~100%B)、ここで、移動相A:5:95アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水および移動相B:95:5アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水であった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。精製生成物、(S)-3-((3-(3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)プロピル)アミノ)プロパン-1,2-ジオール(944.3 mg、91%収率)が無色油状物として単離され、それは冷凍庫に静置して白色固体として固化した。

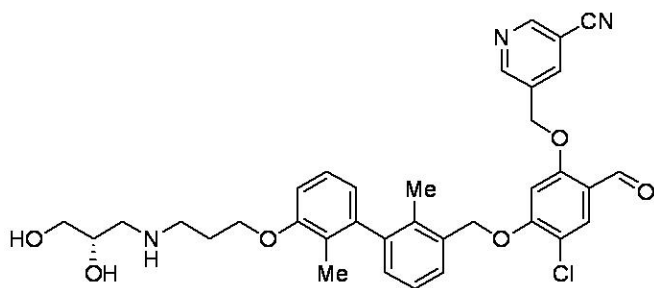
LCMS: $t_R = 1.07$ 分; LCMS(ESI)m/z = 318.05 および 320.05 [M+H]⁺。LCMS条件: 注入体積 = 3 μL; 勾配 = 2~98%B; 勾配時間 = 1.5 分; 流速 = 0.8 mL/分; 波長 = 220 nm; 移動相 A = 0:100 アセトニトリル:0.05% トリフルオロ酢酸含有水; 移動相 B = 100:0 アセトニトリル:0.05% トリフルオロ酢酸含有水; カラム = Waters Aquity BEH C18、2.1×50 mm、1.7 U; オープン温度 = 40℃。

¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.16 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.05 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J=8.2 Hz, 1H), 4.12 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.90 (br dd, J=8.5, 3.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.47 (m, 2H), 3.26 - 3.19 (m, 2H), 3.16 (dd, J=12.5, 3.1 Hz, 1H), 3.00 (dd, J=12.5, 9.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.25 - 2.14 (m, 2H)

【0164】

中間体: (S)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-((2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 4 8】



第二世代 X P h o s プレ触媒(76 mg、0.096 mmol)を、THF(10 mL)および水(2 mL)中の(S)-3-((3-(3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)プロピル)アミノ)プロパン-1,2-ジオール(368 mg、1.16 mmol)、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(500 mg、0.96 mmol)およびリン酸カリウム(511 mg、2.41 mmol)のアルゴン脱気混合物に r t で一度に加えた。次いで、バイアルを密封し、得られた懸濁液を r t で16時間攪拌し、その後酢酸エチルおよび水で希釈した。水層を分離し、酢酸エチルでもう1回抽出した。合併した有機抽

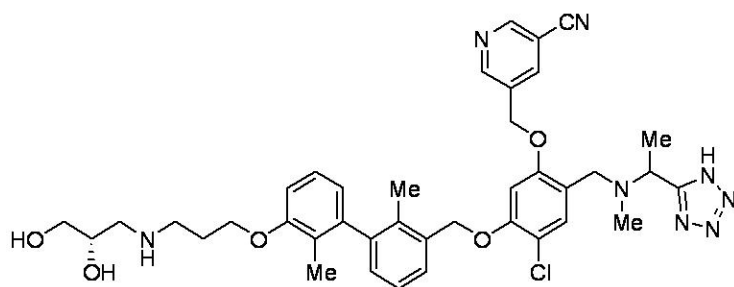
出物を塩水で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して所望の生成物を帯褐色～橙色泡状物(847.6 mg)として得て、それを得られたまま使用した。

LCMS $t_R = 1.21$ 分; LCMS(ESI)m/z = 630.40 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。LCMS条件: 注入体積 = 3 μL ; 勾配 = 2 ~ 98 % B; 勾配時間 = 1.5分; 流速 = 0.8 ml/分; 波長 = 220 nm; 移動相 A = 0 : 100 アセトニトリル : 0.05 % トリフルオロ酢酸含有水; 移動相 B = 100 : 0 アセトニトリル : 0.05 % トリフルオロ酢酸含有水; カラム = Waters Aquity BEH C18、 2.1×50 mm、1.7 U; オープン温度 = 40 °C。

【0165】

実施例1030: 5-((2-(((1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化49】



粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した: カラム: XBridge C18、 19×200 mm、5 U; 移動相 A: 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B: 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 勾配: 20分間かけて9 ~ 49 % B、次いで5分間100 % Bで保持; 流速: 20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は1.9 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は96 %であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件: カラム: Waters XBridge C18、 2.1×50 mm、1.7 U; 移動相 A: 5 : 95 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水; 移動相 B: 95 : 5 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水; 温度: 50 °C; 勾配: 3分間かけて0 ~ 100 % B、次いで0.75分間100 % Bで保持; 流速: 1 mL/分; 検出: MSおよびUV(220 nm)。注入1結果: 純度: 98.3 %; 観察質量: 741.17; 保持時間: 1.42分。注入2条件: カラム: Waters XBridge C18、 2.1×50 mm、1.7 U; 移動相 A: 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B: 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 温度: 50 °C; 勾配: 3分間かけて0 ~ 100 % B、次いで0.75分間100 % Bで保持; 流速: 1 mL/分; 検出: MSおよびUV(220 nm)。注入2結果: 純度: 96.3 %; 観察質量: 741.21; 保持時間: 1.4分。

【0166】

実施例1031: 5-((2-(((2-((1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

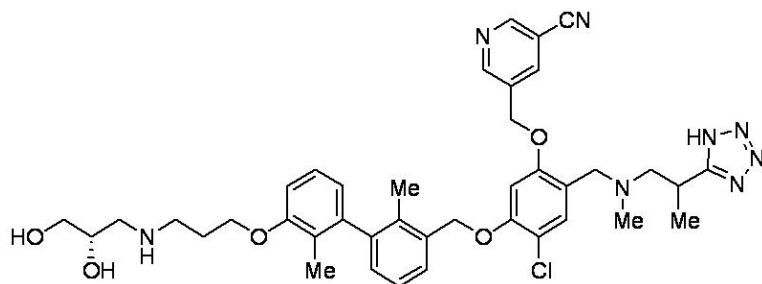
20

30

40

50

【化50】

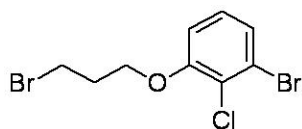


粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて10～55%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件で分取LCMSにより2回目の精製をした：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：水0.1%トリフルオロ酢酸；移動相B：95：5アセトニトリル：水0.1%トリフルオロ酢酸；勾配：20分間かけて7～47%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は1.6mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：755.24；保持時間：1.43分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：97.8%；観察質量：755.26；保持時間：1.46分。

【0167】

中間体：1-ブロモ-3-(3-ブロモプロポキシ)-2-クロロベンゼン

【化51】



炭酸カリウム(8.33g、60.3mmol)を、攪拌中の3-ブロモ-2-クロロフェノール(10.0g、48.2mmol)および1,3-ジブロモプロパン(48.9mL、48.2mmol)の乾燥アセトン(400mL)溶液に一度に加えた。懸濁液をrtで5日間攪拌し、その後混合物を吸引濾過して、塩を除去した。次いで濾液を減圧下濃縮して明黄色油状物を得て、それを250mL RBFに移し、高真空下、短経路蒸留ヘッドを使用して蒸留して過剰の1,3-ジブロモプロパンを全て除去し、それは、38～40℃(浴温度=70℃)で無色液体として除去された。その後、蒸留ポットに粗製の所望の生成物が粘性、黄金色油状物として単離され、それを得られたまま使用し、使用しないときは冷蔵庫で保管した。

LCMS： t_R =1.46分；LCMS条件：注入体積=3μL；勾配=2～98%B；勾配時間=1.5分；流速=0.8mL/分；波長=220nm；移動相A=0：100アセトニトリル：0.05%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B=100：0アセトニトリル：0.05%トリフルオロ酢酸含有水；カラム=Waters Aquity BEH C18、2.1×50mm、

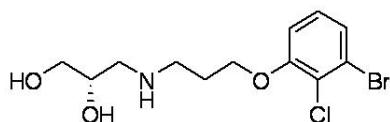
1.7 U ; オープン温度 = 40 °C.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.26 (dd, J=8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.18 (t, J=5.8 Hz, 2H), 3.67 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.38 (quin, J=6.0 Hz, 2H)

【0168】

中間体：(S)-3-((3-(3-ブromo-2-クロロフェノキシ)プロピル)アミノ)プロパン-1,2-ジオール

【化52】



10

ヒューニツヒ塩基(1.6 mL、9.13 mmol)を、攪拌中の1-ブromo-3-(3-ブromoプロポキシ)-2-クロロベンゼン(1.0 g、3.04 mmol)および(S)-3-アミノプロパン-1,2-ジオール(1.4 g、15.22 mmol)の乾燥DMF(30 mL)溶液に一度に加えた。次いで、混合物を60 °Cで16時間加熱し、その後rtに冷却し、窒素気流で濃縮した。得られた残留物をメタノール(最大10 mL)で希釈し、ワットマン13 mm PVDFシリンジフィルター(45 μm)で濾過し、5個の分取HPLCバイアル(2 mL)に入れ、SunFire C18カラム(30 × 100 mm、5 U)を使用して数個に分けて精製し(40 mL/分で12分間かけて10 ~ 100 % B)、ここで、移動相A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水および移動相B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水であった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。精製生成物、(S)-3-((3-(3-ブromo-2-クロロフェノキシ)プロピル)アミノ)プロパン-1,2-ジオール(971.0 mg、94 %収率)が明黄色粘性油状物として単離され、それは、一夜冷凍庫で静置により極めて明るい黄色固体として固化した。LCMS : t_R = 1.04 分 ; LCMS(ESI)m/z = 338.00 および 340.00 [M + H]⁺。LCMS 条件 : 注入体積 = 3 μL ; 勾配 = 2 ~ 98 % B ; 勾配時間 = 1.5 分 ; 流速 = 0.8 mL/分 ; 波長 = 220 nm ; 移動相 A = 0 : 100 アセトニトリル : 0.05 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 移動相 B = 100 : 0 アセトニトリル : 0.05 % トリフルオロ酢酸含有水 ; カラム = Waters Aquity BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 U ; オープン温度 = 40 °C。

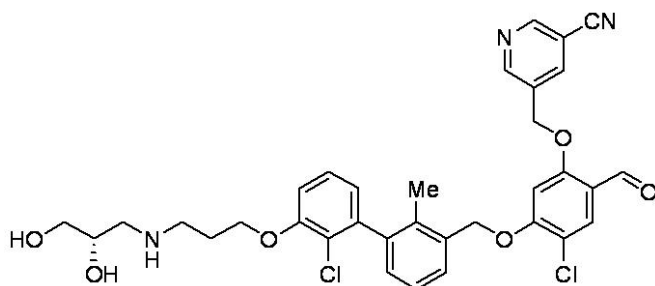
20

¹H NMR (500 MHz, メタノール-d₄) δ 7.30 (dd, J=8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.19 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 1H), 4.21 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.91 (br dd, J=8.7, 3.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 2H), 3.18 (dd, J=12.5, 3.1 Hz, 1H), 3.02 (dd, J=12.5, 9.3 Hz, 1H), 2.32 - 2.16 (m, 2H)

【0169】

中間体：(S)-5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-3'-(3-((2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)プロポキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化53】



40

第二世代XPhosプレ触媒(76 mg、0.096 mmol)を、THF(10 mL)および水(

50

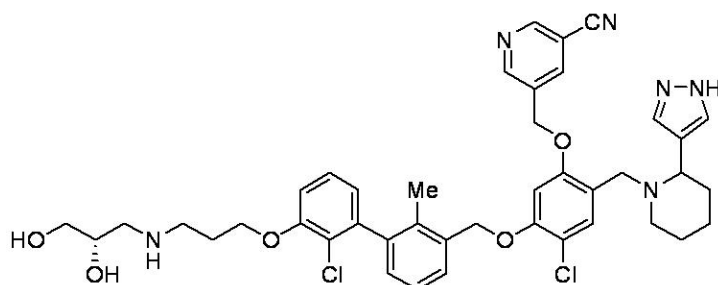
2 mL)中の(S)-3-((3-(3-ブromo-2-クロロフェノキシ)プロピル)アミノ)プロパン-1,2-ジオール(392 mg、1.16 mmol)、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(500 mg、0.96 mmol)およびリン酸カリウム(511 mg、2.41 mmol)のアルゴン脱気混合物にrtで一度に加えた。次いで、バイアルを密封し、得られた懸濁液をrtで16時間攪拌し、その後酢酸エチルおよび水で希釈した。水層を分離し、酢酸エチルでもう1回抽出した。合併した有機抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物として帯褐色-橙色泡状物(775.1 mg)を得て、それを得られたまま使用した。

LCMS: t_R = 1.19分; LCMS(ESI)m/z = 650.35[M+H]⁺。LCMS条件: 注入体積 = 3 μL; 勾配 = 2~98%B; 勾配時間 = 1.5分; 流速 = 0.8 mL/分; 波長 = 220 nm; 移動相A = 0:100アセトニトリル:0.05%トリフルオロ酢酸含有水; 移動相B = 100:0アセトニトリル:0.05%トリフルオロ酢酸含有水; カラム = Waters Aquity BEH C18、2.1×50 mm、1.7 U; オープン温度 = 40℃。

【0170】

実施例1032: 5-((2-((2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-3'-(3-(((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)プロポキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)-メチル)ニコチノニトリル

【化54】



粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した: カラム: XBridge C18、19×200 mm、5 U; 移動相A: 5:95アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相B: 95:5アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 勾配: 20分間かけて21~61%B、次いで4分間100%Bで保持; 流速: 20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は2.0 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は93%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件: カラム: Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U; 移動相A: 5:95アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相B: 95:5アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 温度: 50℃; 勾配: 3分間かけて0~100%B、次いで0.75分間100%Bで保持; 流速: 1 mL/分; 検出: MSおよびUV(220 nm)。注入1結果: 純度: 92.8%; 観察質量: 785.18; 保持時間: 1.55分。注入2条件: カラム: Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U; 移動相A: 5:95アセトニトリル:0.1%トリフルオロ酢酸含有水; 移動相B: 95:5アセトニトリル:0.1%トリフルオロ酢酸含有水; 温度: 50℃; 勾配: 3分間かけて0~100%B、次いで0.75分間100%Bで保持; 流速: 1 mL/分; 検出: MSおよびUV(220 nm)。注入2結果: 純度: 94.1%; 観察質量: 785.18; 保持時間: 1.4分。

【0171】

実施例1033: 5-((2-((3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-3'-(3-(((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)プロポキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノ

CC1=CC=C(C=C1C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C(C=C4)OC5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)OC7=CC=C(C=C7)C8=CC=C(C=C8)C9=CC=C(C=C9)C10=CC=C(C=C10)C11=CC=C(C=C11)C12=CC=C(C=C12)C13=CC=C(C=C13)C14=CC=C(C=C14)C15=CC=C(C=C15)C16=CC=C(C=C16)C17=CC=C(C=C17)C18=CC=C(C=C18)C19=CC=C(C=C19)C20=CC=C(C=C20)C21=CC=C(C=C21)C22=CC=C(C=C22)C23=CC=C(C=C23)C24=CC=C(C=C24)C25=CC=C(C=C25)C26=CC=C(C=C26)C27=CC=C(C=C27)C28=CC=C(C=C28)C29=CC=C(C=C29)C30=CC=C(C=C30)C31=CC=C(C=C31)C32=CC=C(C=C32)C33=CC=C(C=C33)C34=CC=C(C=C34)C35=CC=C(C=C35)C36=CC=C(C=C36)C37=CC=C(C=C37)C38=CC=C(C=C38)C39=CC=C(C=C39)C40=CC=C(C=C40)C41=CC=C(C=C41)C42=CC=C(C=C42)C43=CC=C(C=C43)C44=CC=C(C=C44)C45=CC=C(C=C45)C46=CC=C(C=C46)C47=CC=C(C=C47)C48=CC=C(C=C48)C49=CC=C(C=C49)C50=CC=C(C=C50)C51=CC=C(C=C51)C52=CC=C(C=C52)C53=CC=C(C=C53)C54=CC=C(C=C54)C55=CC=C(C=C55)C56=CC=C(C=C56)C57=CC=C(C=C57)C58=CC=C(C=C58)C59=CC=C(C=C59)C60=CC=C(C=C60)C61=CC=C(C=C61)C62=CC=C(C=C62)C63=CC=C(C=C63)C64=CC=C(C=C64)C65=CC=C(C=C65)C66=CC=C(C=C66)C67=CC=C(C=C67)C68=CC=C(C=C68)C69=CC=C(C=C69)C70=CC=C(C=C70)C71=CC=C(C=C71)C72=CC=C(C=C72)C73=CC=C(C=C73)C74=CC=C(C=C74)C75=CC=C(C=C75)C76=CC=C(C=C76)C77=CC=C(C=C77)C78=CC=C(C=C78)C79=CC=C(C=C79)C80=CC=C(C=C80)C81=CC=C(C=C81)C82=CC=C(C=C82)C83=CC=C(C=C83)C84=CC=C(C=C84)C85=CC=C(C=C85)C86=CC=C(C=C86)C87=CC=C(C=C87)C88=CC=C(C=C88)C89=CC=C(C=C89)C90=CC=C(C=C90)C91=CC=C(C=C91)C92=CC=C(C=C92)C93=CC=C(C=C93)C94=CC=C(C=C94)C95=CC=C(C=C95)C96=CC=C(C=C96)C97=CC=C(C=C97)C98=CC=C(C=C98)C99=CC=C(C=C99)C100=CC=C(C=C100)C101=CC=C(C=C101)C102=CC=C(C=C102)C103=CC=C(C=C103)C104=CC=C(C=C104)C105=CC=C(C=C105)C106=CC=C(C=C106)C107=CC=C(C=C107)C108=CC=C(C=C108)C109=CC=C(C=C109)C110=CC=C(C=C110)C111=CC=C(C=C111)C112=CC=C(C=C112)C113=CC=C(C=C113)C114=CC=C(C=C114)C115=CC=C(C=C115)C116=CC=C(C=C116)C117=CC=C(C=C117)C118=CC=C(C=C118)C119=CC=C(C=C119)C120=CC=C(C=C120)C121=CC=C(C=C121)C122=CC=C(C=C122)C123=CC=C(C=C123)C124=CC=C(C=C124)C125=CC=C(C=C125)C126=CC=C(C=C126)C127=CC=C(C=C127)C128=CC=C(C=C128)C129=CC=C(C=C129)C130=CC=C(C=C130)C131=CC=C(C=C131)C132=CC=C(C=C132)C133=CC=C(C=C133)C134=CC=C(C=C134)C135=CC=C(C=C135)C136=CC=C(C=C136)C137=CC=C(C=C137)C138=CC=C(C=C138)C139=CC=C(C=C139)C140=CC=C(C=C140)C141=CC=C(C=C141)C142=CC=C(C=C142)C143=CC=C(C=C143)C144=CC=C(C=C144)C145=CC=C(C=C145)C146=CC=C(C=C146)C147=CC=C(C=C147)C148=CC=C(C=C148)C149=CC=C(C=C149)C150=CC=C(C=C150)C151=CC=C(C=C151)C152=CC=C(C=C152)C153=CC=C(C=C153)C154=CC=C(C=C154)C155=CC=C(C=C155)C156=CC=C(C=C156)C157=CC=C(C=C157)C158=CC=C(C=C158)C159=CC=C(C=C159)C160=CC=C(C=C160)C161=CC=C(C=C161)C162=CC=C(C=C162)C163=CC=C(C=C163)C164=CC=C(C=C164)C165=CC=C(C=C165)C166=CC=C(C=C166)C167=CC=C(C=C167)C168=CC=C(C=C168)C169=CC=C(C=C169)C170=CC=C(C=C170)C171=CC=C(C=C171)C172=CC=C(C=C172)C173=CC=C(C=C173)C174=CC=C(C=C174)C175=CC=C(C=C175)C176=CC=C(C=C176)C177=CC=C(C=C177)C178=CC=C(C=C178)C179=CC=C(C=C179)C180=CC=C(C=C180)C181=CC=C(C=C181)C182=CC=C(C=C182)C183=CC=C(C=C183)C184=CC=C(C=C184)C185=CC=C(C=C185)C186=CC=C(C=C186)C187=CC=C(C=C187)C188=CC=C(C=C188)C189=CC=C(C=C189)C190=CC=C(C=C190)C191=CC=C(C=C191)C192=CC=C(C=C192)C193=CC=C(C=C193)C194=CC=C(C=C194)C195=CC=C(C=C195)C196=CC=C(C=C196)C197=CC=C(C=C197)C198=CC=C(C=C198)C199=CC=C(C=C199)C200=CC=C(C=C200)C201=CC=C(C=C201)C202=CC=C(C=C202)C203=CC=C(C=C203)C204=CC=C(C=C204)C205=CC=C(C=C205)C206=CC=C(C=C206)C207=CC=C(C=C207)C208=CC=C(C=C208)C209=CC=C(C=C209)C210=CC=C(C=C210)C211=CC=C(C=C211)C212=CC=C(C=C212)C213=CC=C(C=C213)C214=CC=C(C=C214)C215=CC=C(C=C215)C216=CC=C(C=C216)C217=CC=C(C=C217)C218=CC=C(C=C218)C219=CC=C(C=C219)C220=CC=C(C=C220)C221=CC=C(C=C221)C222=CC=C(C=C222)C223=CC=C(C=C223)C224=CC=C(C=C224)C225=CC=C(C=C225)C226=CC=C(C=C226)C227=CC=C(C=C227)C228=CC=C(C=C228)C229=CC=C(C=C229)C230=CC=C(C=C230)C231=CC=C(C=C231)C232=CC=C(C=C232)C233=CC=C(C=C233)C234=CC=C(C=C234)C235=CC=C(C=C235)C236=CC=C(C=C236)C237=CC=C(C=C237)C238=CC=C(C=C238)C239=CC=C(C=C239)C240=CC=C(C=C240)C241=CC=C(C=C241)C242=CC=C(C=C242)C243=CC=C(C=C243)C244=CC=C(C=C244)C245=CC=C(C=C245)C246=CC=C(C=C246)C247=CC=C(C=C247)C248=CC=C(C=C248)C249=CC=C(C=C249)C250=CC=C(C=C250)C251=CC=C(C=C251)C252=CC=C(C=C252)C253=CC=C(C=C253)C254=CC=C(C=C254)C255=CC=C(C=C255)C256=CC=C(C=C256)C257=CC=C(C=C257)C258=CC=C(C=C258)C259=CC=C(C=C259)C260=CC=C(C=C260)C261=CC=C(C=C261)C262=CC=C(C=C262)C263=CC=C(C=C263)C264=CC=C(C=C264)C265=CC=C(C=C265)C266=CC=C(C=C266)C267=CC=C(C=C267)C268=CC=C(C=C268)C269=CC=C(C=C269)C270=CC=C(C=C270)C271=CC=C(C=C271)C272=CC=C(C=C272)C273=CC=C(C=C273)C274=CC=C(C=C274)C275=CC=C(C=C275)C276=CC=C(C=C276)C277=CC=C(C=C277)C278=CC=C(C=C278)C279=CC=C(C=C279)C280=CC=C(C=C280)C281=CC=C(C=C281)C282=CC=C(C=C282)C283=CC=C(C=C283)C284=CC=C(C=C284)C285=CC=C(C=C285)C286=CC=C(C=C286)C287=CC=C(C=C287)C288=CC=C(C=C288)C289=CC=C(C=C289)C290=CC=C(C=C290)C291=CC=C(C=C291)C292=CC=C(C=C292)C293=CC=C(C=C293)C294=CC=C(C=C294)C295=CC=C(C=C295)C296=CC=C(C=C296)C297=CC=C(C=C297)C298=CC=C(C=C298)C299=CC=C(C=C299)C300=CC=C(C=C300)C301=CC=C(C=C301)C302=CC=C(C=C302)C303=CC=C(C=C303)C304=CC=C(C=C304)C305=CC=C(C=C305)C306=CC=C(C=C306)C307=CC=C(C=C307)C308=CC=C(C=C308)C309=CC=C(C=C309)C310=CC=C(C=C310)C311=CC=C(C=C311)C312=CC=C(C=C312)C313=CC=C(C=C313)C314=CC=C(C=C314)C315=CC=C(C=C315)C316=CC=C(C=C316)C317=CC=C(C=C317)C318=CC=C(C=C318)C319=CC=C(C=C319)C320=CC=C(C=C320)C321=CC=C(C=C321)C322=CC=C(C=C322)C323=CC=C(C=C323)C324=CC=C(C=C324)C325=CC=C(C=C325)C326=CC=C(C=C326)C327=CC=C(C=C327)C328=CC=C(C=C328)C329=CC=C(C=C329)C330=CC=C(C=C330)C331=CC=C(C=C331)C332=CC=C

【 0 1 7 2 】

CC1=NC2=C(N1)N=CN=C2C(C)NCCOc1cc(Cl)cc(OCc2cc(Cl)cc(OCCNCCO)cc2)c1

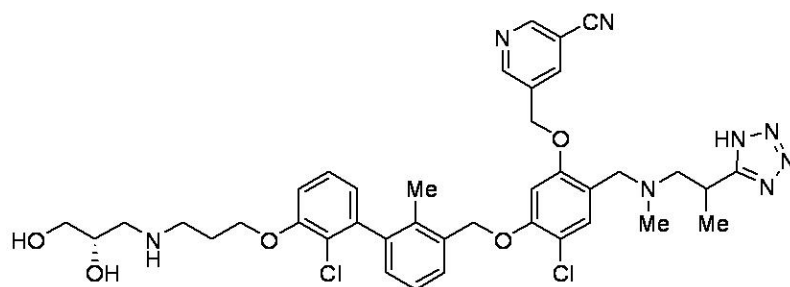
粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、1.9×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて12～52%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は1.9mgであり、LCMS分析によるその推定純度は90%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3

分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：93.5%；観察質量：761.13；保持時間：1.39分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：90.1%；観察質量：761.11；保持時間：1.4分。

【0173】

実施例1035：5-((2-(((2-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-3'-(3-(((S)-2,3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)プロポキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化57】



粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて14～54%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件で分取LCMSにより2回目の精製をした：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；勾配：20分間かけて6～51%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は2.0mgであり、LCMS分析によるその推定純度は99%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：98.9%；観察質量：775.18；保持時間：1.41分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：99.2%；観察質量：775.16；保持時間：1.42分。

【0174】

中間体：N-(1-(3-(3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

10

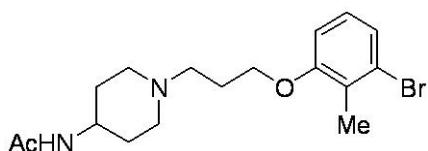
20

30

40

50

【化58】



炭酸カリウム(607 mg、4.40 mmol)を、攪拌中の1-ブromo-3-(3-ブromoプロポキシ)-2-メチルベンゼン(542 mg、1.76 mmol)およびN-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド(250 mg、1.76 mmol)の乾燥DMF(7 mL)溶液に一度に加えた。次いで、混合物を60℃で16時間加熱し、その後溶媒を一夜窒素気流で除去した。次いで、残留物をジクロロメタンに溶解し、懸濁液を5分間超音波処理し、吸引濾過して過剰の炭酸カリウムを除去した。次いで濾液をRediSepRf順相シリカゲルTeledyne ISCO 24 g 使い捨てカラムに負荷し、それをまずジクロロメタンで150 mL、続いて0~20% Bで600 mL溶出し、ここで、溶媒B=メタノールおよび溶媒A=ジクロロメタンであった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。所望の生成物、N-(1-(3-(3-ブromo-2-メチルフェノキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(0.42 g、64.4%収率)が白色固体として単離された。

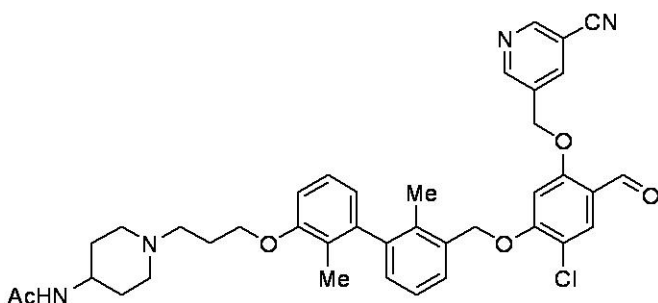
LCMS: $t_R = 1.07$ 分; LCMS(ESI) $m/z = 368.95$ および $370.90 [M+H]^+$ 。LCMS条件: 注入体積 = 3 μ L; 勾配 = 2~98% B; 勾配時間 = 1.5 分; 流速 = 0.8 mL/分; 波長 = 220 nm; 移動相 A = 0:100 アセトニトリル:0.05% トリフルオロ酢酸含有水; 移動相 B = 100:0 アセトニトリル:0.05% トリフルオロ酢酸含有水; カラム = Waters Aquity BEH C18、2.1 $\times$ 50 mm、1.7 μ m; オープン温度 = 40℃。

^1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.14 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.31 (br d, $J=7.3$ Hz, 1H), 4.00 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 1H), 2.87 (br d, $J=11.3$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.12 (br t, $J=10.9$ Hz, 3H), 2.02 - 1.88 (m, 5H), 1.98 (s, 3H), 1.50 - 1.38 (m, 2H)

【0175】

中間体: N-(1-(3-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化59】



第二世代 XPhos プレ触媒(76 mg、0.096 mmol)を、THF(10 mL)および水(2 mL)中のN-(1-(3-(3-ブromo-2-メチルフェノキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(427 mg、1.16 mmol)、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(500 mg、0.96 mmol)およびリン酸カリウム(511 mg、2.41 mmol)のアルゴン脱気混合物に r t で一度に加えた。次いで、バイアルを密封し、得られた懸濁液を r t で16時間攪拌し、その後混合物を酢酸エチルおよび水で希釈した。水層を分離し、酢酸エチルでもう1回抽出した。合併した有機抽出物を塩水で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮して粗製生成物を黄

色泡状物として得て、それを少量のジクロロメタンに溶解し、RediSepRf順相シリカゲル Teledyne ISCO 40 g 使い捨てカラムに負荷し、それをまずジクロロメタンで100 mL、続いて0～20% Bで1250 mL溶出し、ここで、溶媒B＝メタノールおよび溶媒A＝ジクロロメタンであった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。所望の生成物、N-(1-(3-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(644.0 mg、98%収率)が黄色固体として単離された。LCMS: $t_R = 1.22$ 分; LCMS (ESI)m/z = 681.15 [M+H]⁺。LCMS条件: 注入体積 = 3 μ L; 勾配 = 2～98% B; 勾配時間 = 1.5 分; 流速 = 0.8 mL/分; 波長 = 220 nm; 移動相A = 0:100 アセトニトリル:0.05%トリフルオロ酢酸含有水; 移動相B = 100:0 アセトニトリル:0.05%トリフルオロ酢酸含有水; カラム = Waters Aquity BEH C18、2.1 $\times$ 50 mm、1.7 μ m; オープン温度 = 40 $^{\circ}$ C。

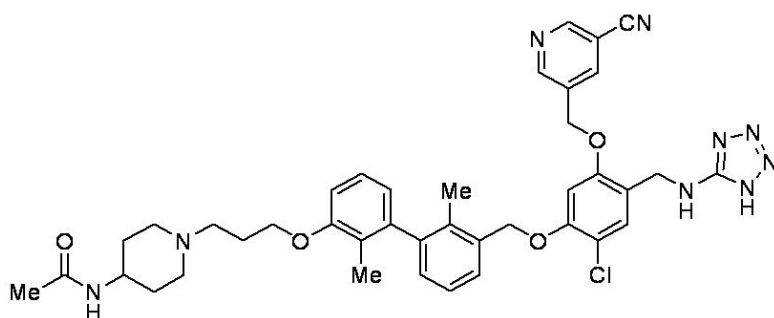
10

【0176】

実施例1036: N-(1-(3-((3'-((4-((1H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化60】

20



粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した: カラム: XBridge C18、19 $\times$ 200 mm、5 μ m; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 勾配: 22 分間かけて16～56% B、次いで6分間100% Bで保持; 流速: 20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は16.2 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件: カラム: Waters XBridge C18、2.1 $\times$ 50 mm、1.7 μ m; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 温度: 50 $^{\circ}$ C; 勾配: 3分間かけて0～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持; 流速: 1 mL/分; 検出: MSおよびUV(220 nm)。注入1結果: 純度: 100.0%; 観察質量: 750.23; 保持時間: 1.58 分。注入2条件: カラム: Waters XBridge C18、2.1 $\times$ 50 mm、1.7 μ m; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:0.1%トリフルオロ酢酸含有水; 移動相B: 95:5 アセトニトリル:0.1%トリフルオロ酢酸含有水; 温度: 50 $^{\circ}$ C; 勾配: 3分間かけて0～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持; 流速: 1 mL/分; 検出: MSおよびUV(220 nm)。注入2結果: 純度: 98.2%; 観察質量: 750.25; 保持時間: 1.61 分。

30

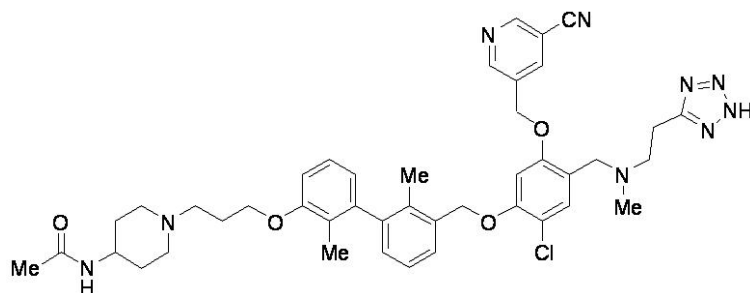
40

【0177】

実施例1037: N-(1-(3-((3'-((4-((2-(2H-テトラゾール-5-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

50

【化 6 1】

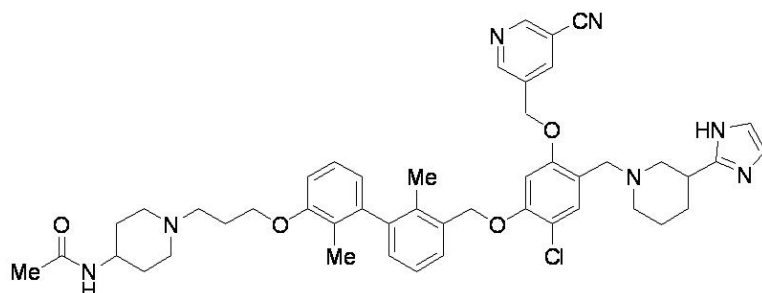


粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25 分間かけて 10～50% B、次いで 6 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件で分取 LCMS により 2 回目の精製をした：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25 分間かけて 6～46% B、次いで 3 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 6.5 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 94% であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：94.3%；観察質量：792.28；保持時間：1.61 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：95.9%；観察質量：792.27；保持時間：1.42 分。

【0178】

実施例 1038：N-(1-(3-((3'-((4-((3-(1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)-ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化 6 2】



粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：23

分間かけて20～60%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は14.5mgであり、LCMS分析によるその推定純度は93%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：94.6%；観察質量：816.3；保持時間：1.84分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：92.9%；観察質量：816.32；保持時間：1.34分。

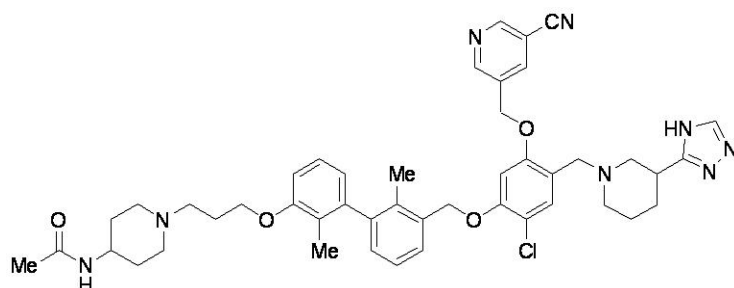
10

【0179】

実施例1039：N-(1-(3-((3'-((4-((3-(4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)-ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化63】

20



粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて23～63%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は13.3mgであり、LCMS分析によるその推定純度は92%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：94.5%；観察質量：817.28；保持時間：1.82分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：92.4%；観察質量：817.32；保持時間：1.44分。

30

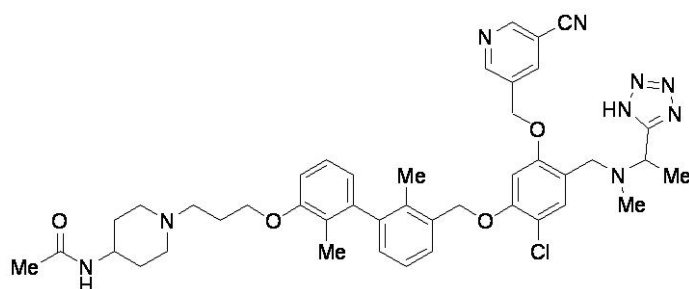
40

【0180】

実施例1040：N-(1-(3-((3'-((4-(((1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-

50

ロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド
【化64】



10

粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて16～56%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件で分取LCMSにより2回目の精製をした：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95メタノール：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5メタノール：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて36～76%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件で分取LCMSにより3回目の精製をした：カラム：XBridge Phenyl、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：28分間かけて5～48%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は3.2mgであり、LCMS分析によるその推定純度は100%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：792.26；保持時間：1.55分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：792.3；保持時間：1.45分。

20

30

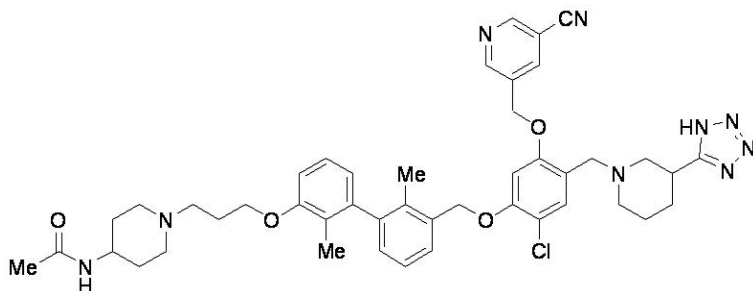
【0181】

実施例1041：N-(1-(3-((3'-((4-((3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)-ピペリジン-4-イル)アセトアミド

40

50

【化 6 5】

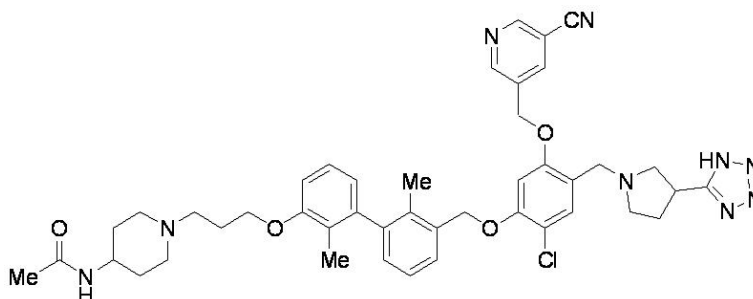


粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した：カラム：XBridge C18、 1.9×2.00 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 10～50 % B、次いで 6 分間 100 % B で保持；流速：20 mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 13.0 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99 % であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、 2.1×5.0 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL／分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：98.6 %；観察質量：818.29；保持時間：1.47 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、 2.1×5.0 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL／分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：100.0 %；観察質量：818.29；保持時間：1.56 分。

【 0 1 8 2 】

実施例 1042: N-(1-(3-((3'-((4-(3-(1H-テトラゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノーピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)-ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化 6 6】



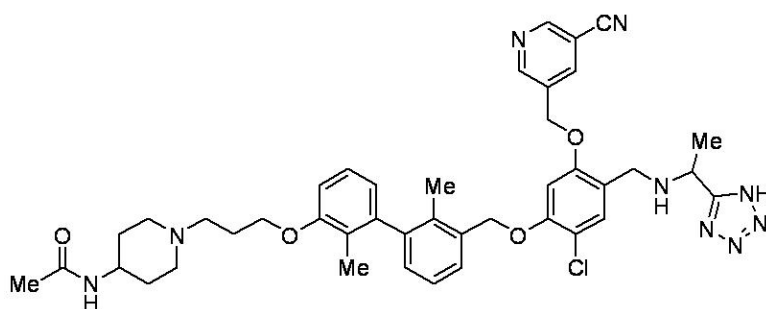
粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、1.9×200 mm、5 U；移動相A：5：95アセトニトリル：水0.1%トリフルオロ酢酸；移動相B：95：5アセトニトリル：水0.1%トリフルオロ酢酸；勾配：20分間かけて10～50%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：2.0 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は18.2 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は100%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：

95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入 1 結果 : 純度 : 100.0 % ; 観察質量 : 804.29 ; 保持時間 : 1.52 分。注入 2 条件 : カラム : Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入 2 結果 : 純度 : 100.0 % ; 観察質量 : 804.31 ; 保持時間 : 1.45 分。

【0183】

実施例 1043 : N-(1-(3-((3'-((4-(((1-(1H-テトラゾール-5-イル)エチル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化 67】



粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した : カラム : XBridge C18、19 × 200 mm、5 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 勾配 : 20 分間かけて 10 ~ 50 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 17.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 99 % であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件 : カラム : Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入 1 結果 : 純度 : 98.7 % ; 観察質量 : 778.29 ; 保持時間 : 1.48 分。注入 2 条件 : カラム : Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入 2 結果 : 純度 : 98.6 % ; 観察質量 : 778.22 ; 保持時間 : 1.46 分。

【0184】

実施例 1044 : N-(1-(3-((3'-((4-(((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

10

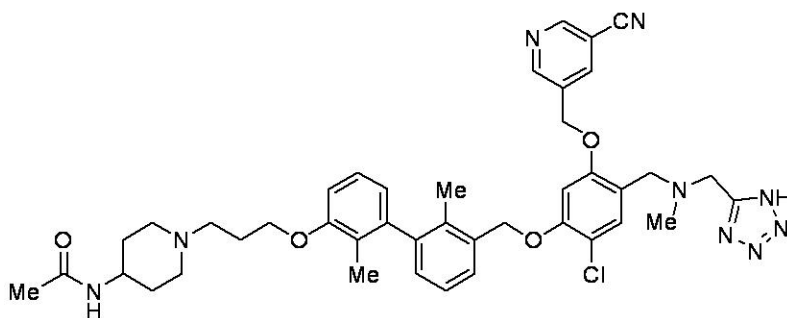
20

30

40

50

【化 6 8】



10

粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 13～53 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 8.6 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 91 % であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0 %；観察質量：778.28；保持時間：1.55 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：90.8 %；観察質量：778.3；保持時間：1.44 分。

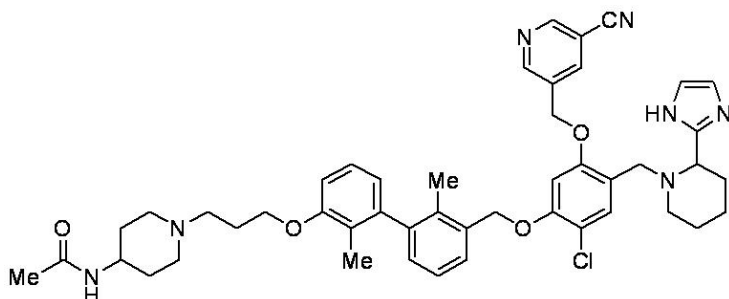
20

【0185】

実施例 1045：N-(1-(3-((3'-((4-((2-(1H-イミダゾール-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノーピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)-ピペリジン-4-イル)アセトアミド

30

【化 6 9】



40

粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 25～65 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 9.4 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98 % であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動

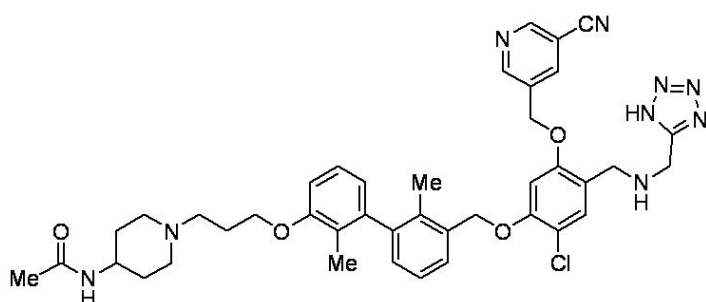
50

相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入 1 結果 : 純度 : 98.2 % ; 観察質量 : 816.29 ; 保持時間 : 1.99 分。注入 2 条件 : カラム : Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入 2 結果 : 純度 : 98.0 % ; 観察質量 : 816.29 ; 保持時間 : 1.52 分。

【0186】

実施例 1046 : N-(1-(3-((3'-((4-(((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化70】

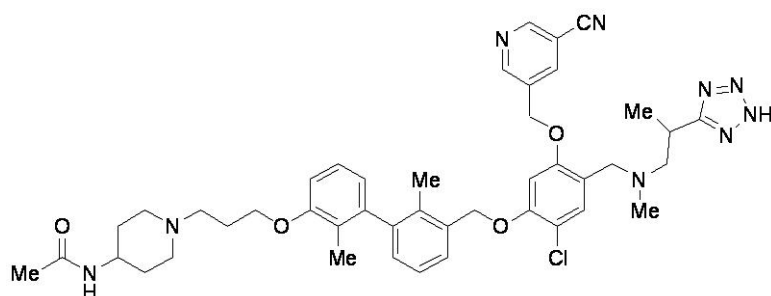


粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した : カラム : XBridge C18、19 × 200 mm、5 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 勾配 : 15 分間かけて 17 ~ 57 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件で分取 LCMS により 2 回目の精製をした : カラム : XBridge C18、19 × 200 mm、5 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 勾配 : 20 分間かけて 10 ~ 50 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 1.9 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 81 % であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件 : カラム : Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入 1 結果 : 純度 : 84.6 % ; 観察質量 : 764.25 ; 保持時間 : 1.5 分。注入 2 条件 : カラム : Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入 2 結果 : 純度 : 81.4 % ; 観察質量 : 764.26 ; 保持時間 : 1.45 分。

【0187】

実施例 1047 : N-(1-(3-((3'-((4-(((2-(2H-テトラゾール-5-イル)プロピル)(メチル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-

プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド
【化71】



10

粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：15分間かけて20～60%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は16.7mgであり、LCMS分析によるその推定純度は97%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：97.8%；観察質量：806.28；保持時間：1.46分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：97.1%；観察質量：806.34；保持時間：1.57分。

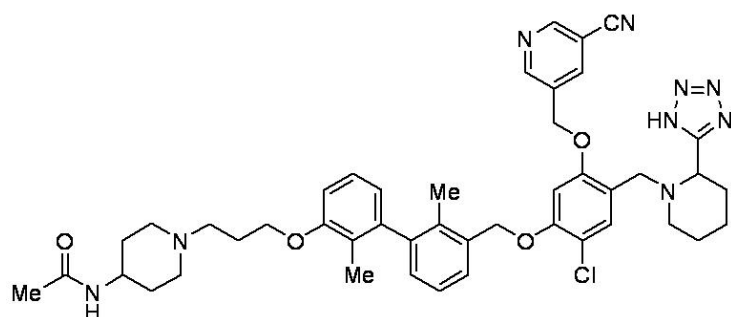
20

【0188】

実施例1048：N-(1-(3-((3'-((4-((2-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノーピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)-ピペリジン-4-イル)アセトアミド

30

【化72】



40

粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて12～53%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は14.2mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm

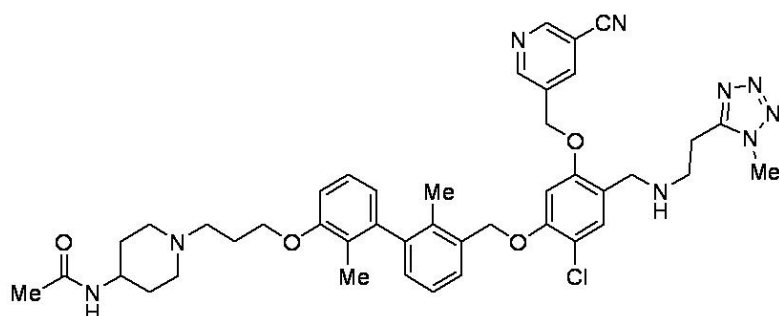
50

、1.7 U；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL／分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：98.6%；観察質量：818.28；保持時間：1.59分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL／分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：97.9%；観察質量：818.28；保持時間：1.49分。

【0189】

実施例1049：N-(1-(3-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-(((2-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)エチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化73】



粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 U；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて10～50%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20 mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は11.4 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL／分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：97.7%；観察質量：792.21；保持時間：1.45分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL／分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：792.26；保持時間：1.75分。

【0190】

実施例1050：N-(1-(3-((3'-((4-(((2-(1H-テトラゾール-5-イル)プロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

10

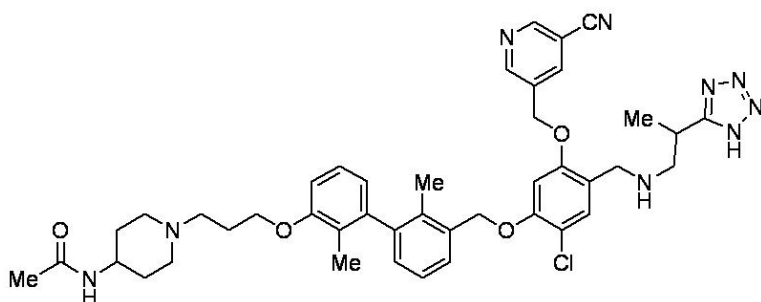
20

30

40

50

【化 7 4】

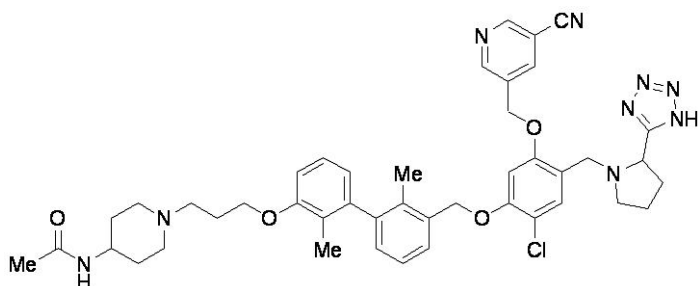


粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：21 分間かけて 7～48 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件で分取 LCMS により 2 回目の精製をした：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：21 分間かけて 12～53 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 15.3 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 100 % であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0 %；観察質量：792.28；保持時間：1.54 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 × 50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：100.0 %；観察質量：792.26；保持時間：1.46 分。

【0191】

実施例 1051：N-(1-(3-((3'-((4-((2-(1H-テトラゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)-ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化 7 5】



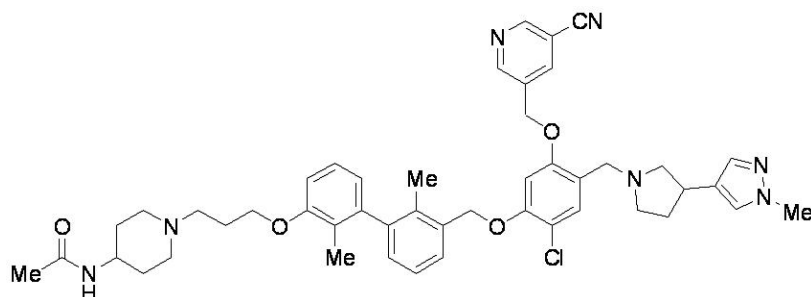
粗製物質を、次の条件の分取 LCMS により精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25

分間かけて6～46% B、次いで4分間100% Bで保持；流速：20 mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は17.3 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は97%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL／分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：804.28；保持時間：1.55分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL／分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：97.1%；観察質量：804.25；保持時間：1.45分。

【0192】

実施例1052：N-(1-(3-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-プロピル)ペピリジン-4-イル)アセトアミド

【化76】

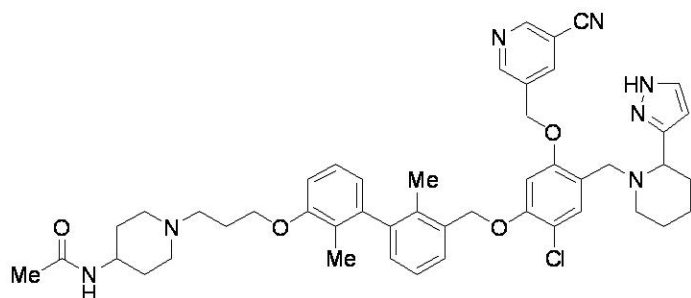


粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、200 mm×19 mm、5 U；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて29～69% B、次いで4分間100% Bで保持；流速：20 mL／分；カラム温度：25℃。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は18.9 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は94%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL／分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：99.0%；観察質量：816.34；保持時間：1.86分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL／分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：94.5%；観察質量：816.34；保持時間：1.47分。

【0193】

実施例1053：N-(1-(3-((3'-((4-((2-(1H-ピラゾール-3-イル)ペピリジン-1-イル)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ペピリジン-4-イル)アセトアミド

ル)-ピペリジン-4-イル)アセトアミド
【化77】



10

粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：22分間かけて35～75%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件で分取LCMSにより2回目の精製をした：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：28分間かけて30～75%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は8.2mgであり、LCMS分析によるその推定純度は100%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：816.29；保持時間：1.49分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：816.3；保持時間：1.95分。

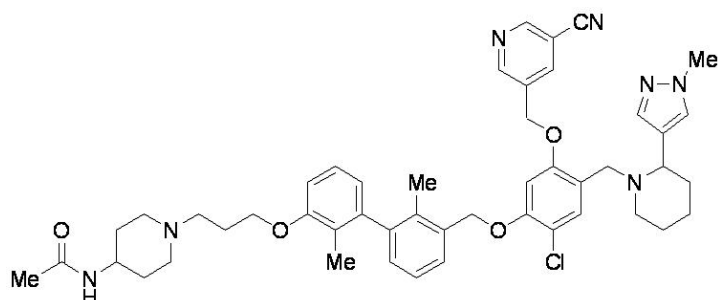
20

30

【0194】

実施例1054：N-(1-(3-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化78】



40

粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有

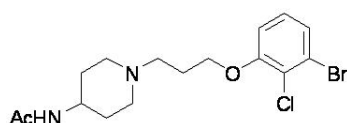
50

水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25 分間かけて 26～66% B、次いで 4 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は 5.1 mg であり、LCMS 分析によるその推定純度は 98% であった。分析的 LCMS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0%；観察質量：830.3；保持時間：1.67 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：98.0%；観察質量：830.32；保持時間：1.48 分。

【0195】

中間体：N-(1-(3-(3-ブロモ-2-クロロフェノキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化 79】



炭酸カリウム(2.43 g、17.58 mmol)を、攪拌中の 1-ブロモ-3-(3-ブロモプロポキシ)-2-クロロベンゼン(2.31 g、7.03 mmol)および N-(ピペリジン-4-イル)アセトアミド(1.00 g、7.03 mmol)の乾燥アセトニトリル(20 mL)および DMF(10 mL)溶液に一度に加えた。次いで、混合物を 60℃ で 16 時間加熱し、その後 r t に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。水相を分離し、酢酸エチルでもう 1 回抽出した。合併した有機相を塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、1/4 体積まで濃縮し、吸引濾過後、生成物、N-(1-(3-(3-ブロモ-2-クロロフェノキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(1.13 g、41.2% 収率)を白色固体として得た。濾液を濃縮し、最小量のジクロロメタンに溶解し、RediSepRf 順相シリカゲル Tele dyne ISCO 40 g 使い捨てカラムに負荷し、それをまずジクロロメタンで 150 mL、続いて 0～20% B で 1300 mL 溶出し、ここで、溶媒 B = メタノールおよび溶媒 A = ジクロロメタンであった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。さらなる生成物、N-(1-(3-(3-ブロモ-2-クロロフェノキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(0.62 g、22.4% 収率)が白色固体として単離された。

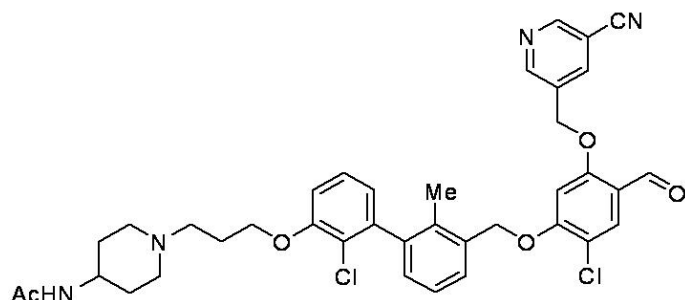
LCMS：t_R = 0.86 分；LCMS(ESI)m/z = 388.90 および 390.90 [M + H]⁺。LCMS 条件：注入体積 = 3 μL；勾配 = 2～98% B；勾配時間 = 1.5 分；流速 = 0.8 mL/分；波長 = 220 nm；移動相 A = 0：100 アセトニトリル：0.05% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B = 100：0 アセトニトリル：0.05% トリフルオロ酢酸含有水；カラム = Waters Aquity BEH C18、2.1×50 mm、1.7 U；オープン温度 = 40℃。

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.23 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 5.38 - 5.10 (m, 1H), 4.08 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.94 - 3.64 (m, 1H), 2.86 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.55 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.13 (br t, J = 11.0 Hz, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.94 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.43 (qd, J = 11.6, 3.7 Hz, 2H)

【0196】

中間体：N-(1-(3-((2-クロロ-3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)-メチル)-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化80】



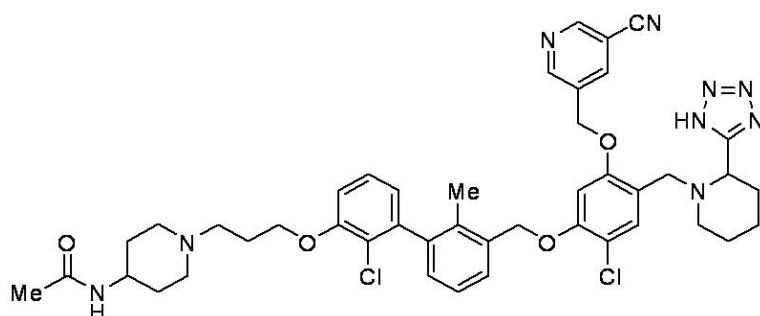
第二世代XPhosプレ触媒(38mg、0.048mmol)を、THF(10mL)および水(2.5mL)中のN-(1-(3-(3-ブロモ-2-クロロフェノキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(451mg、1.16mmol)、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(500mg、0.96mmol)およびリン酸カリウム(511mg、2.41mmol)のアルゴン脱気混合物にrtで一度に加えた。次いで、バイアルを密封し、得られた懸濁液をrtで16時間攪拌し、その後酢酸エチルおよび水で希釈した。水相を分離し、酢酸エチルでもう1回抽出した。合併した有機抽出物を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物を少量のジクロロメタンに溶解し、RediSepRf順相シリカゲルTeledyne ISCO 40g使い捨てカラムに負荷し、それをまずジクロロメタンで100mL、続いて0~20%Bで1450mL溶出し、ここで、溶媒B=メタノールおよび溶媒A=ジクロロメタンであった。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。所望の生成物、N-(1-(3-((2-クロロ-3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド(586.3mg、87%収率)が黄色固体として単離された。

LCMS： $t_R=1.19$ 分；LCMS(ESI)m/z=701.00[M+H]⁺。LCMS条件：注入体積=3μL；勾配=2~98%B；勾配時間=1.5分；流速=0.8ml/分；波長=220nm；移動相A=0:100アセトニトリル:0.05%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B=100:0アセトニトリル:0.05%トリフルオロ酢酸含有水；カラム=Waters Aquity BEH C18、2.1×50mm、1.7U；オープン温度=40℃。

【0197】

実施例1055：N-(1-(3-((3'-((4-((2-(1H-テトラゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2-クロロ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化81】



10

20

30

40

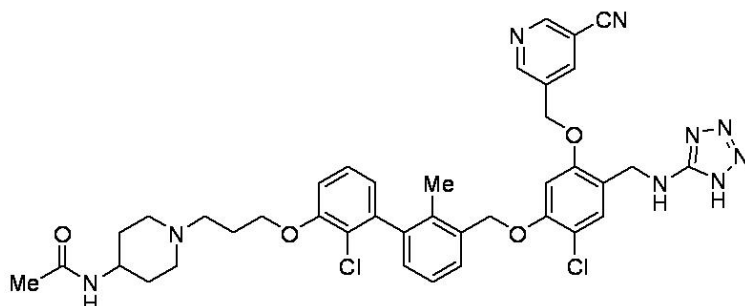
50

粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて14～54%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は7.9mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：97.7%；観察質量：838.21；保持時間：1.54分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：98.1%；観察質量：838.26；保持時間：1.46分。

【0198】

実施例1056：N-(1-(3-((3'-((4-(((1H-テトラゾール-5-イル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)-メトキシ)フェノキシ)メチル)-2-クロロ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化82】



粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて15～55%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は11.4mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：98.6%；観察質量：770.14；保持時間：1.55分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50mm、1.7U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：98.1%；観察質量：770.19；保持時間：1.57分。

【0199】

10

20

30

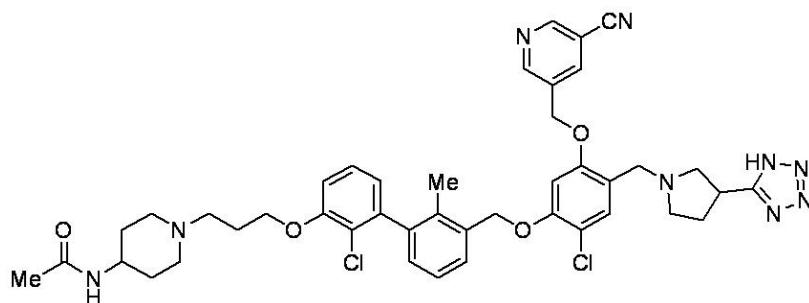
40

50

CC(=O)N1CCN(CCCOc2ccc(Cl)c2-c3ccc(C)cc3COc4cc(Cl)c(OCc5cc(C#N)cn5)cc4NCNC6=NN=N6)CC1

【 0 2 0 0 】

【化 8 4】



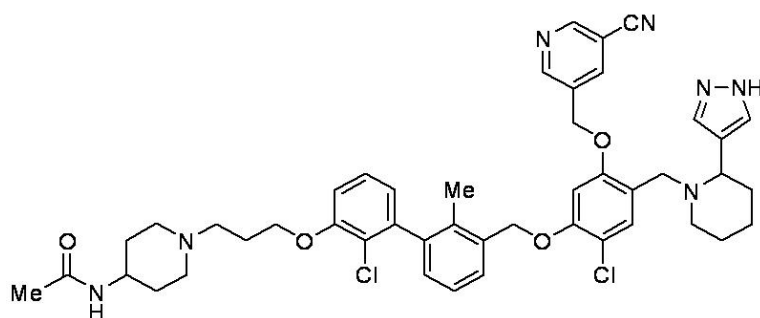
50

生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は13.2 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は91%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：91.3%；観察質量：824.19；保持時間：1.48分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：91.1%；観察質量：824.27；保持時間：1.42分。

【0201】

実施例1059：N-(1-(3-((3'-((4-((2-(1H-ピラゾール-4-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノ-ピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2-クロロ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)-プロピル)ピペリジン-4-イル)アセトアミド

【化85】



粗製物質を、次の条件の分取LCMSにより精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 U；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて19～59%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。生成物の収量は8.5 mgであり、LCMS分析によるその推定純度は98%であった。分析的LCMSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：99.3%；観察質量：836.17；保持時間：1.81分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1×50 mm、1.7 U；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：97.8%；観察質量：836.21；保持時間：1.43分。

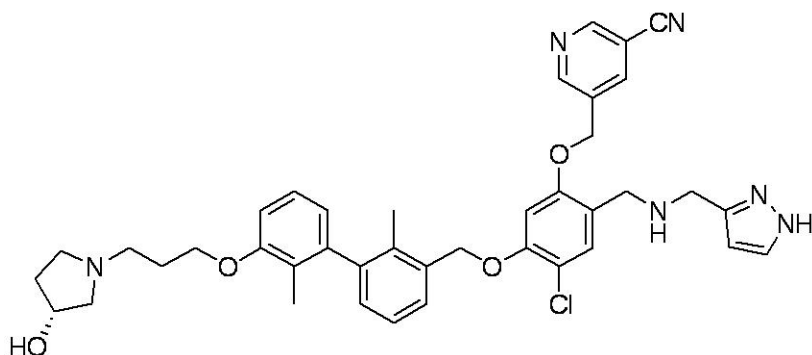
【0202】

2000シリーズの実施例化合物は、上記のものに準ずる方法で製造した。

【0203】

実施例2001：(R)-5-((2-(((1H-ピラゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-((3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-

2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチ
ノニトリル
【化86】

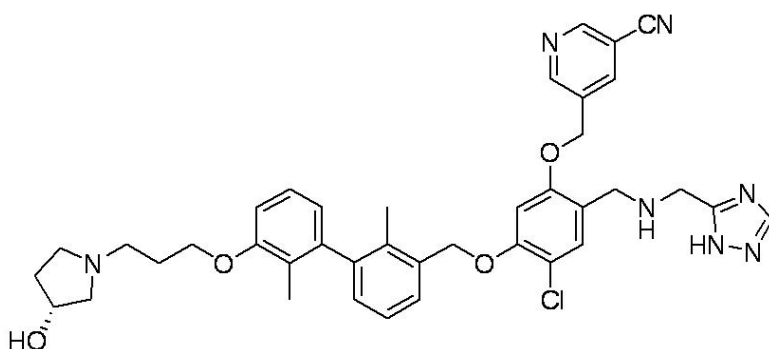


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：24分間かけて20～65% B、次いで5分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度96.3%；観察質量：707.18；保持時間：1.43分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度98.1%；観察質量：707.2；保持時間：1.44分。

【0204】

実施例2002：(R)-5-((2-(((1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化87】



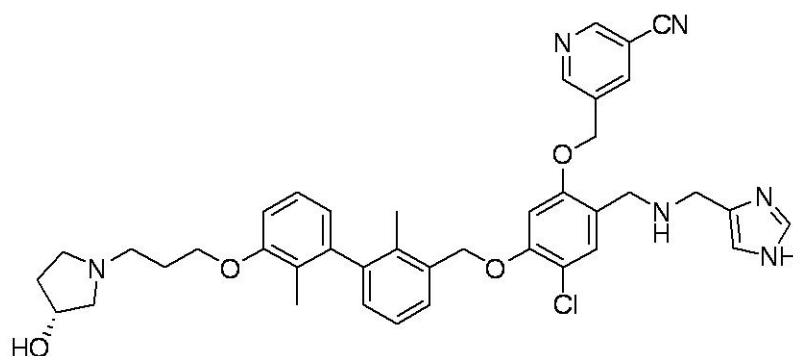
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて15～55% B、次いで5分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望

の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は98%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：97.7%；観察質量：708.26；保持時間：1.39分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：98.7%；観察質量：708.26；保持時間：1.48分。

【0205】

実施例2003：(R)-5-((2-(((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化88】



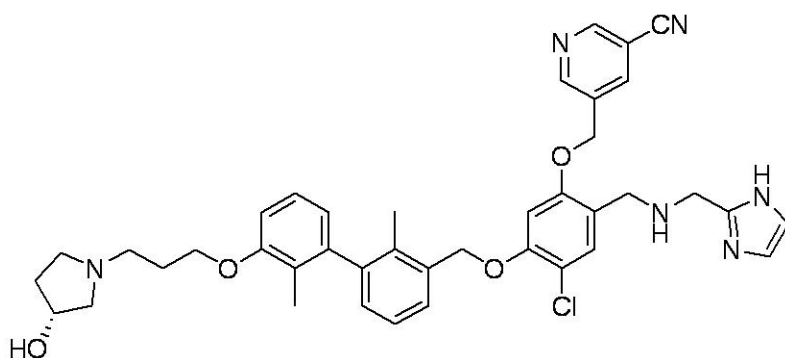
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて15～55%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は94%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：94.1%；観察質量：707.19；保持時間：1.32分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：96.4%；観察質量：707.21；保持時間：1.38分。

【0206】

実施例2004：(R)-5-((2-(((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコ

チノニトリル

【化 8 9】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 25～65 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 94 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0 %；観察質量：707.23；保持時間：1.51 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：94.3 %；観察質量：707.22；保持時間：1.35 分。

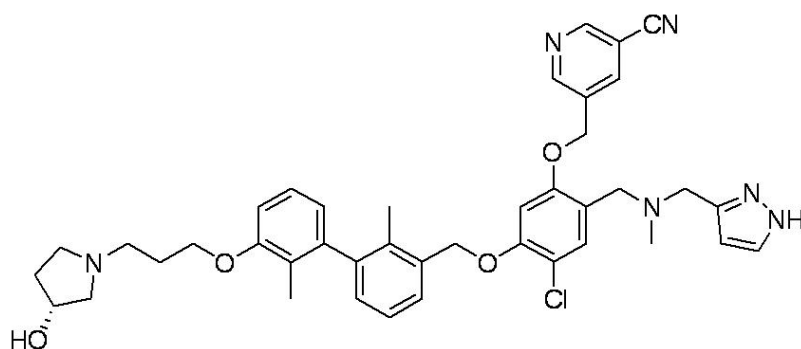
20

【0207】

30

実施例 2005：(R)-5-((2-(((1H-ピラゾール-3-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 9 0】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：19 分間かけて 35～75 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推

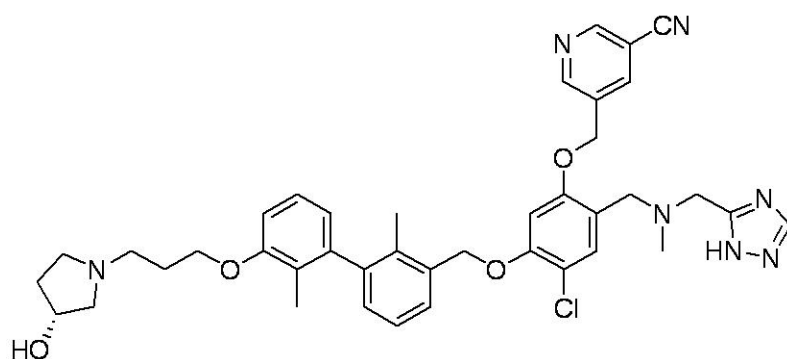
50

定純度は98%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：97.6%；観察質量：721.24；保持時間：1.44分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：721.23；保持時間：1.78分。

【0208】

実施例2006：(R)-5-((2-(((1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化91】

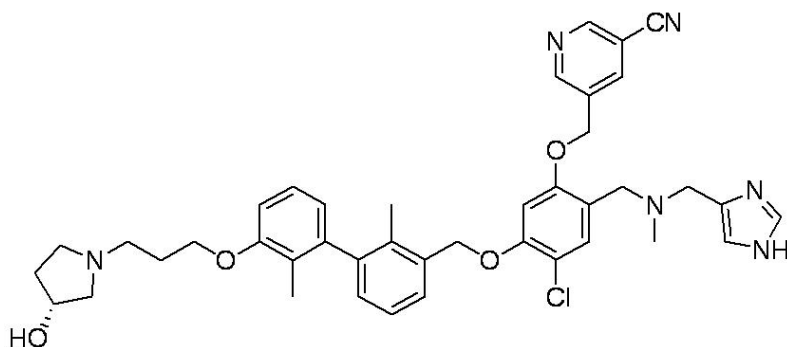


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて28～68%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は94%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：94.2%；観察質量：722.33；保持時間：1.47分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：94.4%；観察質量：722.28；保持時間：1.7分。

【0209】

実施例2007：(R)-5-((2-(((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 9 2】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、1.9 × 2.0 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 20～60 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 98 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：98.1 %；観察質量：721.31；保持時間：1.37 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：100.0 %；観察質量：721.31；保持時間：1.57 分。

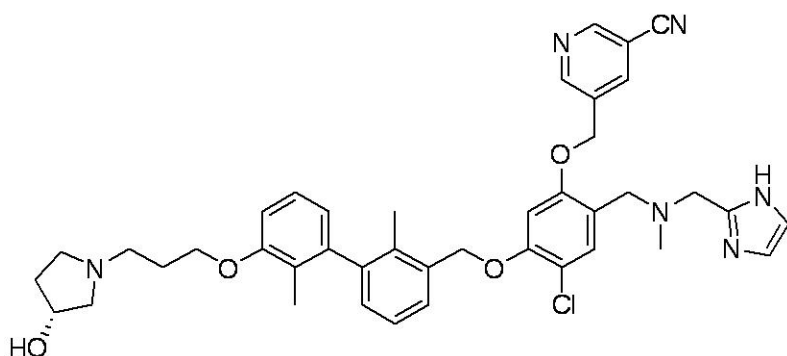
20

【0210】

実施例 2008：(R)-5-((2-(((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

30

【化 9 3】



40

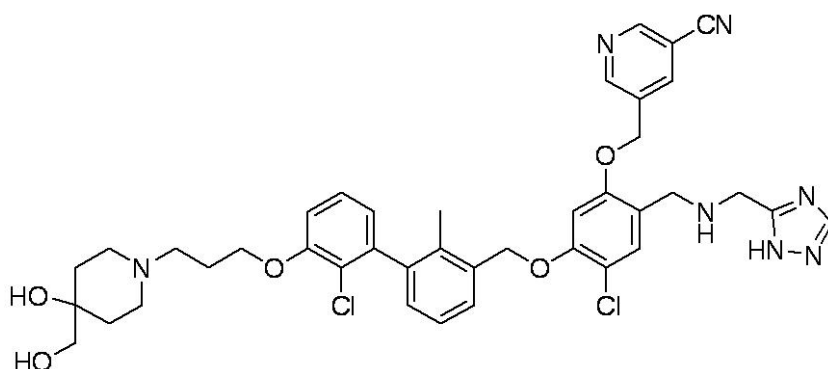
粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、1.9 × 2.0 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 28～68 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 94 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条

50

10

実施例 2009: 5-((2-(((1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-3'-(3-(4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

20

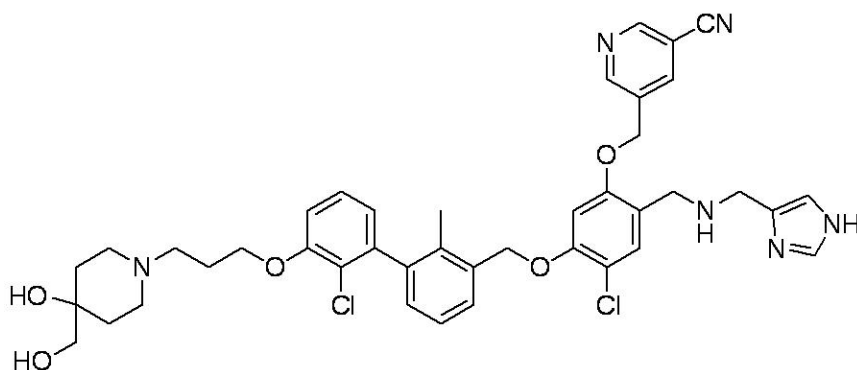


30

40

50

【化 9 5】



10

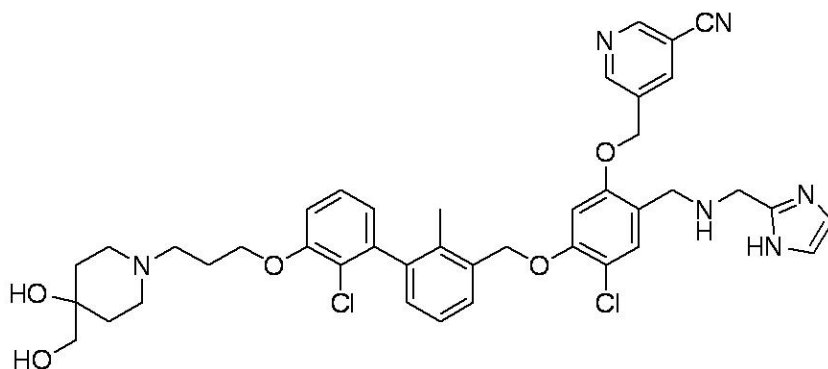
粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25 分間かけて 10～50 % B、次いで 6 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 99 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：99.5 %；観察質量：771.17；保持時間：1.32 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：98.7 %；観察質量：771.16；保持時間：1.24 分。

20

【0213】

実施例 2011：5-((2-(((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-3'-(3-(4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 9 6】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25 分間かけて 11～51 % B、次いで 6 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望

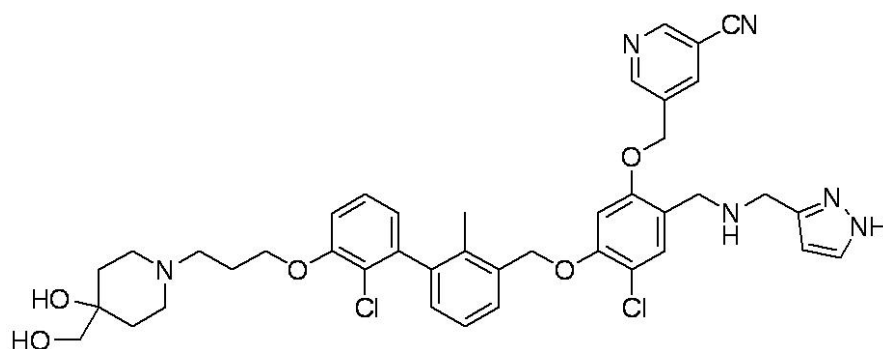
50

の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：97.4%；観察質量：771.17；保持時間：1.44分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：96.1%；観察質量：771.16；保持時間：1.27分。

【0214】

実施例2012：5-((2-(((1H-ピラゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-3'-(3-(4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化97】

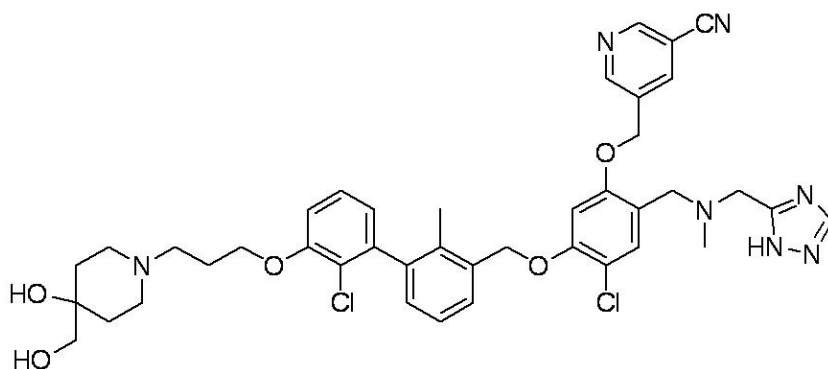


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて10～50%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：97.8%；観察質量：771.22；保持時間：1.57分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：96.2%；観察質量：771.26；保持時間：1.42分。

【0215】

実施例2013：5-((2-(((1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-3'-(3-(4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]

－３－イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル
【化９８】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 18～58% B、次いで 6 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 96% であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：96.4%；観察質量：786.21；保持時間：1.33 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：98.9%；観察質量：786.2；保持時間：1.54 分。

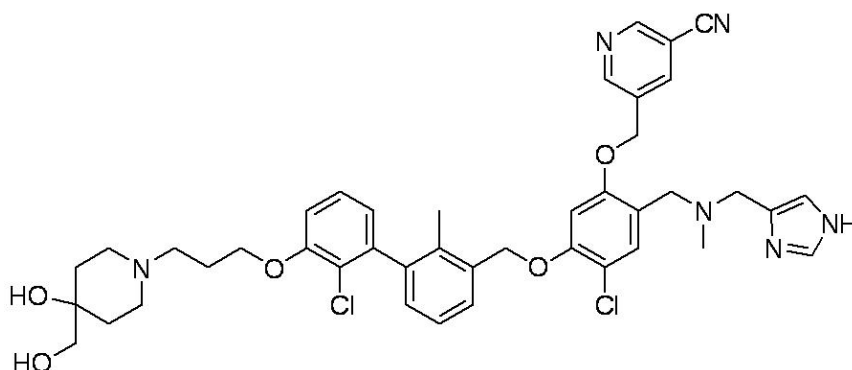
20

30

【0216】

実施例 2014：5－((2－(((1H－イミダゾール－4－イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)－4－クロロ－5－((2’－クロロ－3’－(3－(4－ヒドロキシ－4－(ヒドロキシメチル)ピペリジン－1－イル)プロポキシ)－2－メチル－[1,1’－ビフェニル]－3－イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 99】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：2

50

10

20

30

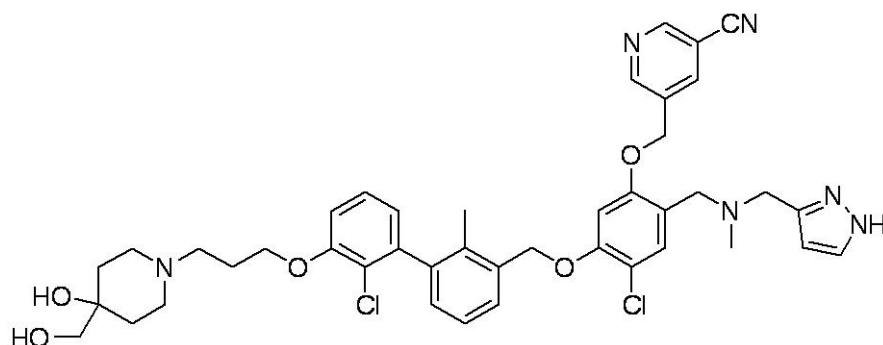
CC1(CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)C3=CC(=CC=C3)C(OC4=CC=C(C=C4)C5=CC(=CC=C5)C(=O)N6=CC=CC=C6N)OC7=CC=C(C=C7)C#N)C2=CC=C(C=C2)C8=CC(=CC=C8)C(OC9=CC=C(C=C9)C#N)OC10=CC=C(C=C10)C#N

40

50

実施例 2016 : 5-((2-(((1H-ピラゾール-3-イル)メチル)(メチル)アミノ)メ

チル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-3'-(3-(4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル
【化101】



10

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：22分間かけて20～60% B、次いで4分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件の分取LC/MSによりさらに精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；勾配：20分間かけて12～52% B、次いで4分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は97%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：785.26；保持時間：1.44分。注入2条件：

20

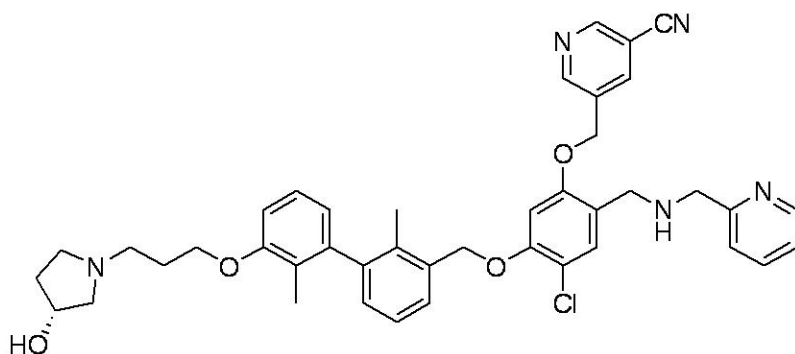
30

【0219】

実施例2017：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

40

【化102】



10

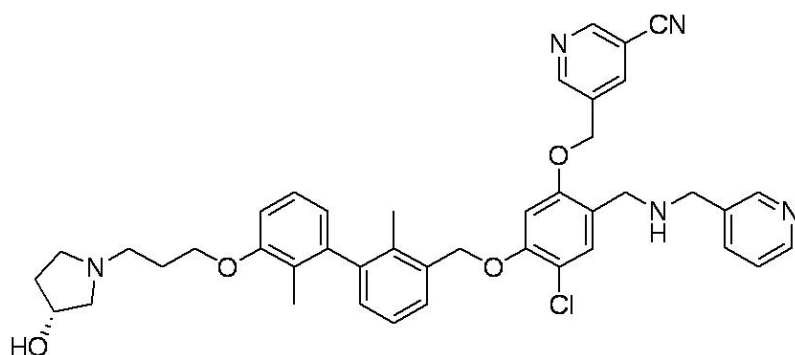
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、1.9×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：23分間かけて23～63% B、次いで6分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は99%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：100.0%；観測質量：718.27；保持時間：1.78分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：98.6%；観測質量：718.22；保持時間：1.55分。

20

【0220】

実施例2018：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

30



40

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、1.9×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：23分間かけて23～63% B、次いで6分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は98%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5

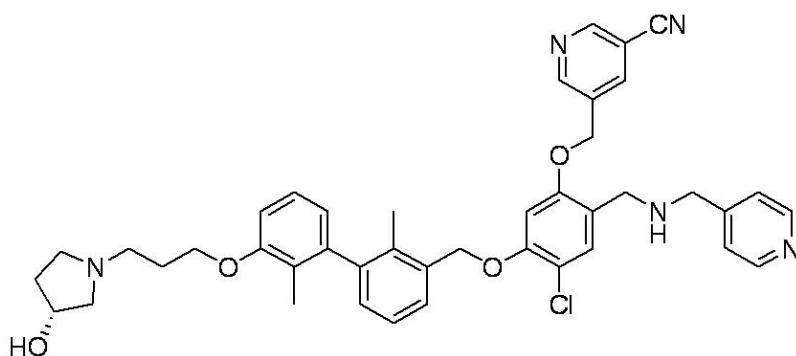
50

： 95 アセトニトリル： 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B： 95： 5 アセトニトリル： 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度： 50℃；勾配： 3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速： 1 mL / 分；検出： MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度： 98.2 %；観察質量： 718.26；保持時間： 1.38 分。注入 2 条件：カラム： Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A： 5： 95 アセトニトリル： 10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B： 95： 5 アセトニトリル： 10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度： 50℃；勾配： 3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速： 1 mL / 分；検出： MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度： 100.0 %；観察質量： 718.3；保持時間： 1.77 分。

10

【0221】

実施例 2019：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル
【化104】



20

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム： XBridge C18、1.9×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A： 5： 95 アセトニトリル： 10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B： 95： 5 アセトニトリル： 10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配： 15 分間かけて 28～68 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速： 20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 98 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム： Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A： 5： 95 アセトニトリル： 10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B： 95： 5 アセトニトリル： 10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度： 50℃；勾配： 3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速： 1 mL / 分；検出： MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度： 98.6 %；観察質量： 718.25；保持時間： 1.83 分。注入 2 条件：カラム： Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A： 5： 95 アセトニトリル： 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B： 95： 5 アセトニトリル： 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度： 50℃；勾配： 3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速： 1 mL / 分；検出： MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度： 98.1 %；観察質量： 718.29；保持時間： 1.37 分。

30

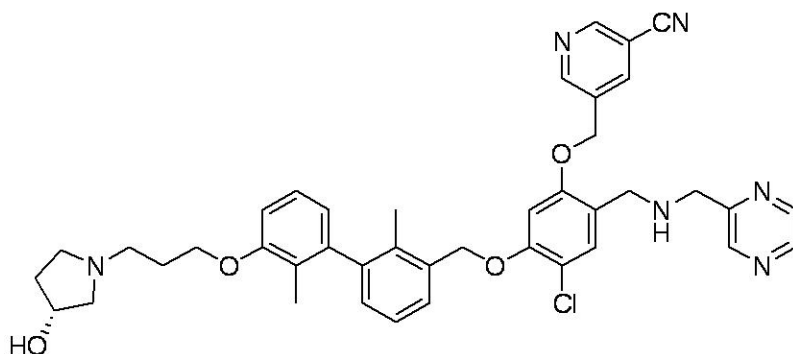
40

【0222】

実施例 2020：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((ピラジン-2-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

50

【化105】



10

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、1.9×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて30～70% B、次いで4分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は99%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：100.0%；観測質量：719.25；保持時間：1.76分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：98.7%；観測質量：719.19；保持時間：1.48分。

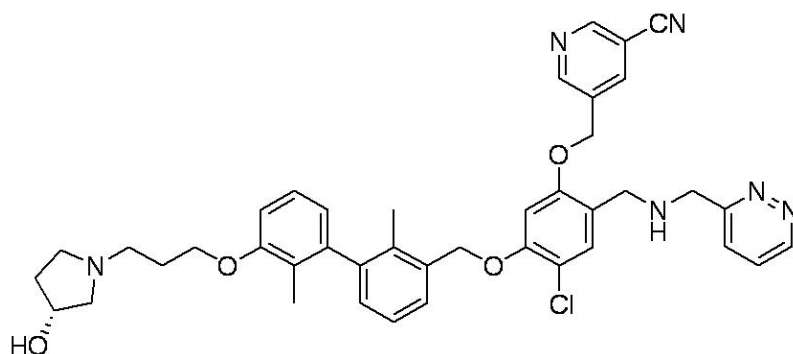
20

【0223】

実施例2021：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((ピリダジン-3-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

30

【化106】



40

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、1.9×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて24～64% B、次いで6分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は95%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条

50

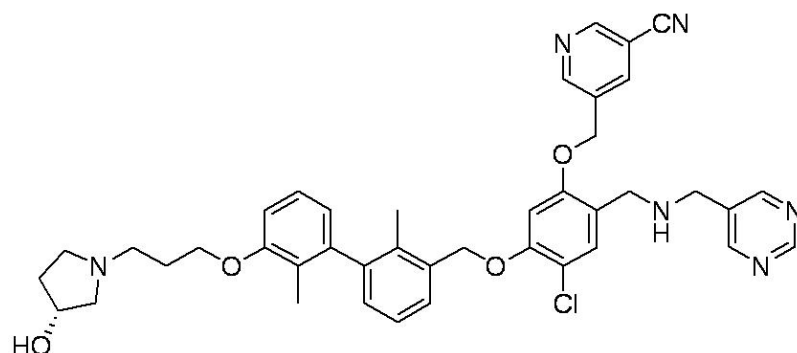
件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：95.0%；観察質量：719.18；保持時間：1.7分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：96.2%；観察質量：719.19；保持時間：1.39分。

10

【0224】

実施例2022：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((ピリミジン-5-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化107】



20

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：15分間かけて25～65%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は97%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：97.5%；観察質量：719.33；保持時間：1.74分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：97.2%；観察質量：719.29；保持時間：1.46分。

30

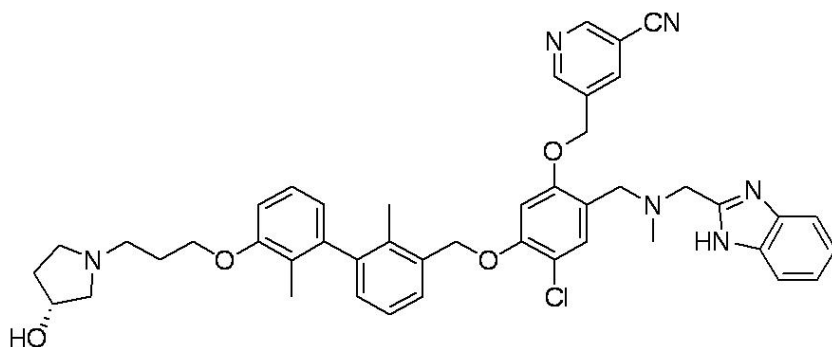
40

【0225】

実施例2023：(R)-5-((2-(((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

50

【化108】



10

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて31～71% B、次いで6分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は85%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：84.8%；観察質量：771.25；保持時間：1.85分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：87.4%；観察質量：771.29；保持時間：1.55分。

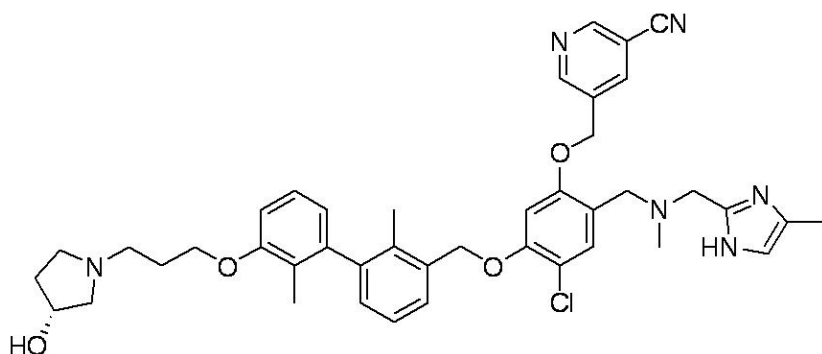
20

【0226】

実施例2024：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル((4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

30

【化109】



40

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：23分間かけて20～60% B、次いで6分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は94%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条

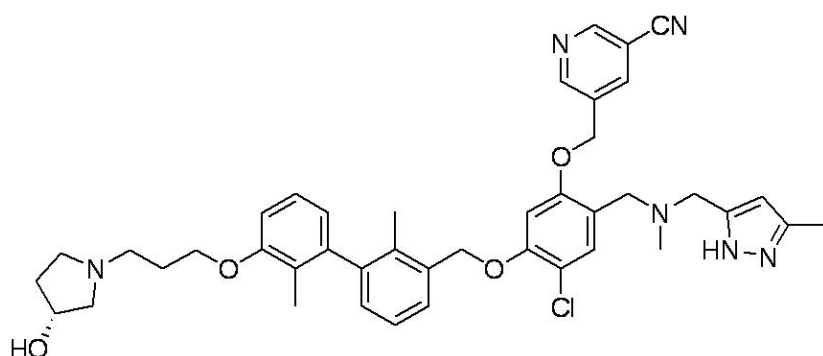
50

件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：97.5%；観察質量：735.22、735.22；保持時間：1.55、1.58分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：93.7%；観察質量：735.24；保持時間：1.55分。

【0227】

実施例2025：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル((3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化110】

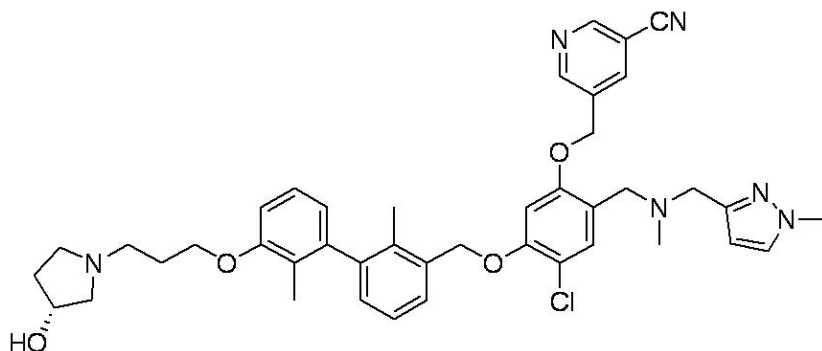


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて30～70%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は94%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：93.7%；観察質量：735.3；保持時間：1.82分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：93.6%；観察質量：735.27；保持時間：1.51分。

【0228】

実施例2026：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 1 1 1】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、1.9 × 2.0 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 26 ~ 66 % B、次いで 6 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 99 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0 %；観測質量：735.26；保持時間：1.83 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：99.1 %；観測質量：735.27；保持時間：1.54 分。

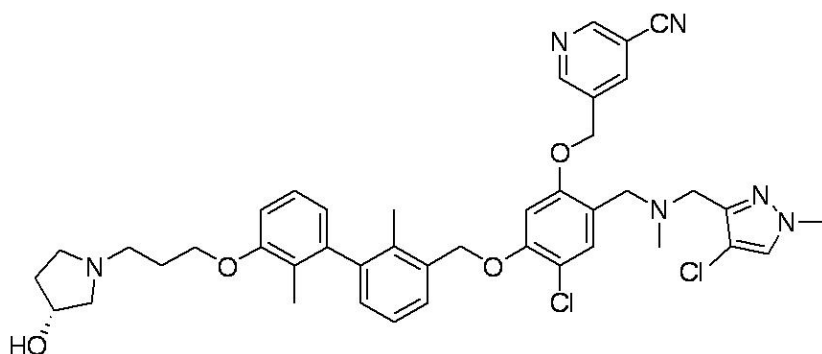
20

【0 2 2 9】

実施例 2027：(R)-5-((4-クロロ-2-(((4-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

30

【化 1 1 2】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、1.9 × 2.0 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 28 ~ 78 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 98 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条

50

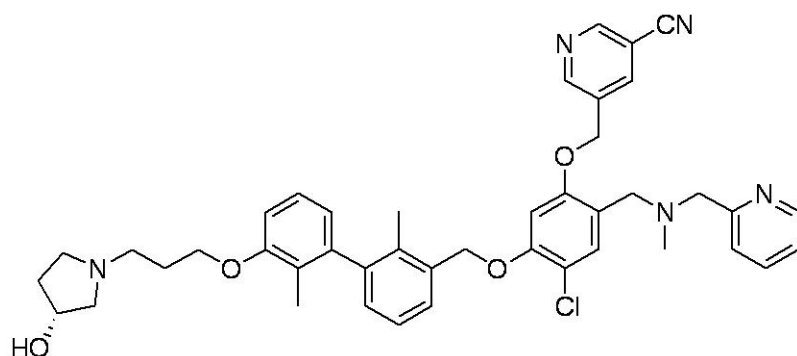
件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：769.2；保持時間：2.13分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：98.3%；観察質量：769.22；保持時間：1.6分。

10

【0230】

実施例2028：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化113】



20

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて32～72%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件の分取LC/MSによりさらに精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて30～70%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：96.9%；観察質量：732.24；保持時間：1.77分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：95.7%；観察質量：732.23；保持時間：1.51分。

30

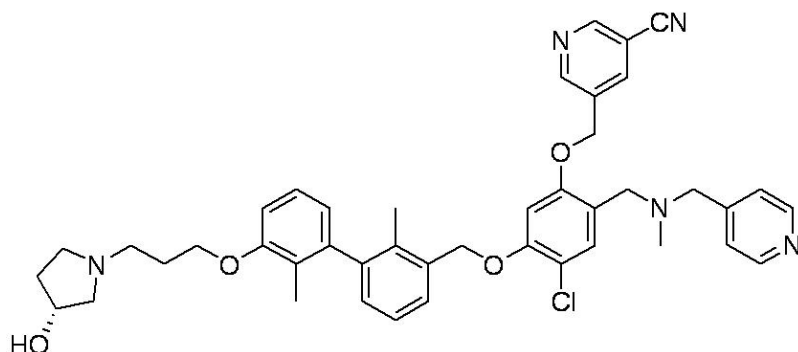
40

【0231】

50

実施例 2029: (R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 114】

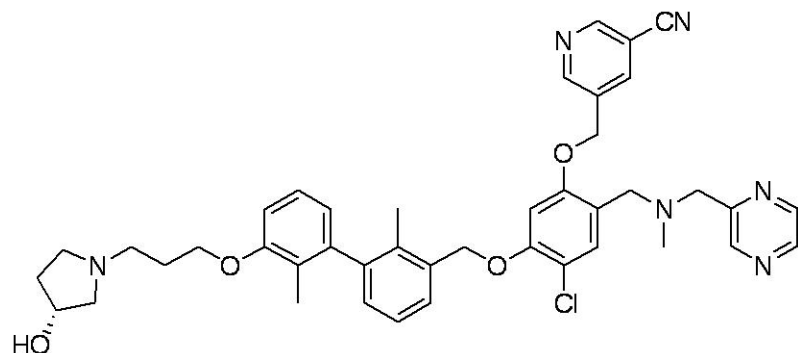


粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した: カラム: XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 勾配: 20 分間かけて 30~70% B、次いで 5 分間 100% B で保持; 流速: 20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 95% であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件: カラム: Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:0.1% トリフルオロ酢酸含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:0.1% トリフルオロ酢酸含有水; 温度: 50℃; 勾配: 3 分間かけて 0% B~100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持; 流速: 1 mL/分; 検出: MS および UV (220 nm)。注入 1 結果: 純度: 95.5%; 観察質量: 732.25; 保持時間: 1.39 分。注入 2 条件: カラム: Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 温度: 50℃; 勾配: 3 分間かけて 0% B~100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持; 流速: 1 mL/分; 検出: MS および UV (220 nm)。注入 2 結果: 純度: 94.9%; 観察質量: 732.29; 保持時間: 2.05 分。

【0232】

実施例 2030: (R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル(ピラジン-2-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 115】



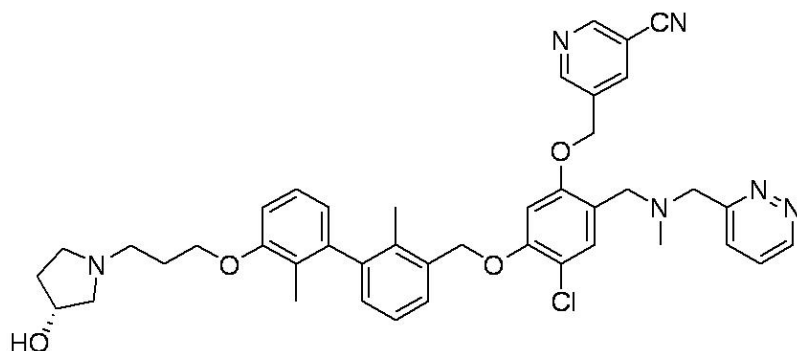
粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した: カラム: XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含

有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 32～72 % B、次いで 6 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 96 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：95.9 %；観察質量：733.21；保持時間：1.93 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：95.6 %；観察質量：733.22；保持時間：1.43 分。

【0233】

実施例 2031：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル(ピリダジン-3-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化116】

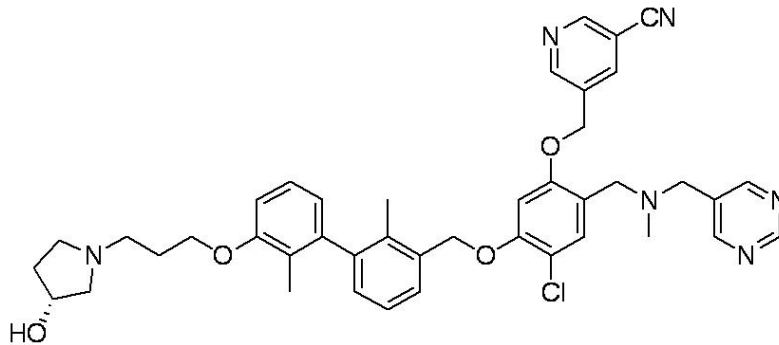


粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：22 分間かけて 29～69 % B、次いで 6 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 89 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：90.7 %；観察質量：733.27；保持時間：1.47 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：89.1 %；観察質量：733.25；保持時間：1.88 分。

【0234】

実施例 2032：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン

－１－イル)プロポキシ)－２,２’－ジメチル－[１,１’－ビフェニル]－３－イル)メトキシ)
 －２－((メチル(ピリミジン－５－イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノ
 ニトリル
 【化１１７】

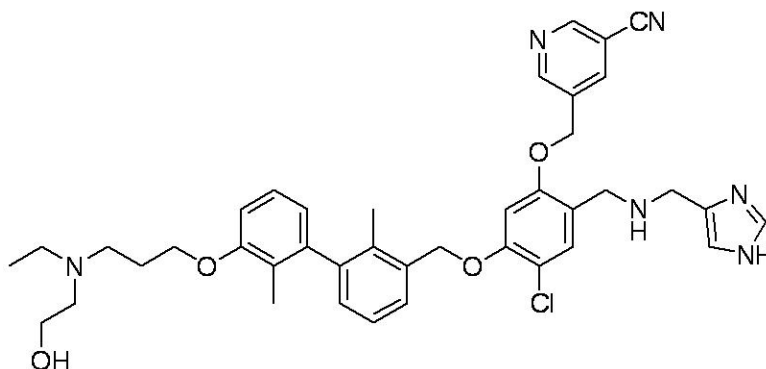


粗製物質を次の条件の分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：XBridge C18、１９×２０
 ０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：１０mM 酢酸アンモニウム含
 有水；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：１０mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：２
 ０分間かけて３１～７１％Ｂ、次いで６分間１００％Ｂで保持；流速：２０mL／分。所望
 の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、ＬＣＭＳ分析による推
 定純度は９５％であった。分析的ＬＣ／ＭＳを使用して、最終純度を決定した。注入１条
 件：カラム：Waters XBridge C18、２.１mm×５０mm、１.７μm粒子；移動相Ａ：５
 ：９５アセトニトリル：１０mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相Ｂ：９５：５アセトニ
 トリル：１０mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：５０℃；勾配：３分間かけて０％Ｂ～
 １００％Ｂ、次いで０.７５分間１００％Ｂで保持；流速：１mL／分；検出：ＭＳおよび
 ＵＶ（２２０nm）。注入１結果：純度：９５.３％；観察質量：７３３.２７；保持時間：１.
 ８１分。注入２条件：カラム：Waters XBridge C18、２.１mm×５０mm、１.７μm粒
 子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：０.１％トリフルオロ酢酸含有水；移動相Ｂ：９
 ５：５アセトニトリル：０.１％トリフルオロ酢酸含有水；温度：５０℃；勾配：３分間か
 けて０％Ｂ～１００％Ｂ、次いで０.７５分間１００％Ｂで保持；流速：１mL／分；検出
 ：ＭＳおよびＵＶ（２２０nm）。注入２結果：純度：９５.５％；観察質量：７３３.２７；
 保持時間：１.４５分。

【０２３５】

実施例２０３３：５－((２－(((１Ｈ－イミダゾール－４－イル)メチル)アミノ)メチル)－
 ４－クロロ－５－((３’－(３－(エチル(２－ヒドロキシエチル)アミノ)プロポキシ)－２,２’
 －ジメチル－[１,１’－ビフェニル]－３－イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニ
 トリル

【化１１８】



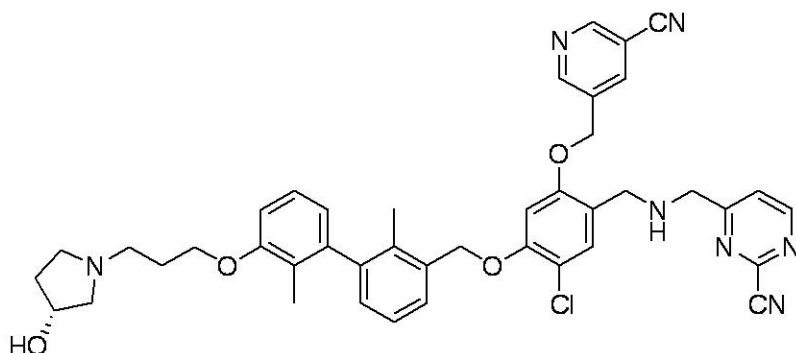
粗製物質を次の条件の分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：XBridge C18、１９×２０
 ０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：１０mM 酢酸アンモニウム含

有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 11～51 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 94 % であった。2 回の分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nm の UV。注入 1 結果：純度：98.4 %；観察質量：709.3；保持時間：1.58 分。注入 2 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nm の UV。注入 2 結果：純度：94.2 %；観察質量：709.2；保持時間：1.35 分。

【0236】

実施例 2040：(R)-4-(((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)メチル)ピリミジン-2-カルボニトリル

【化119】



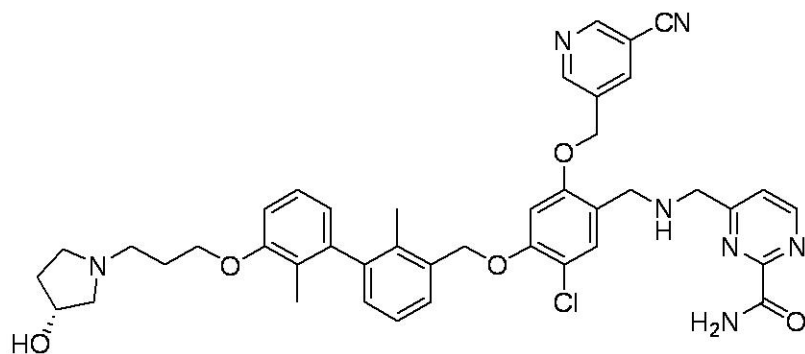
粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、1.9 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：22 分間かけて 24～71 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 90 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：90.3 %；観察質量：744.2；保持時間：1.5 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：89.9 %；観察質量：744.22；保持時間：1.96 分。

【0237】

実施例 2041：(R)-4-(((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ

シ)－4－((3'－(3－(3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)プロポキシ)－2,2'－ジメチル－[1,1'－ビフェニル]－3－イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)メチル)ピリミジン－2－カルボキサミド

【化120】

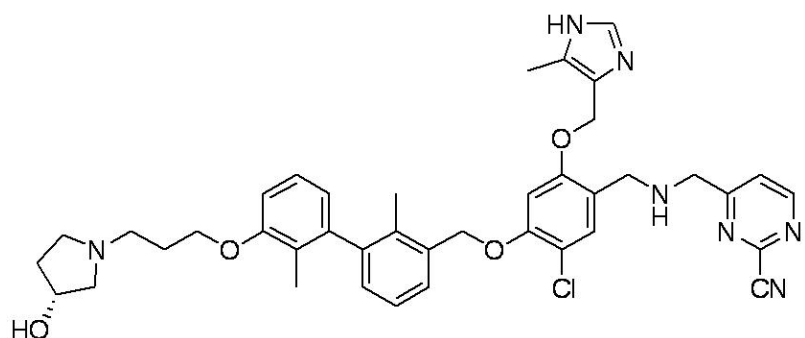


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：22分間かけて24～71% B、次いで4分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は87%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：86.7%；観察質量：762.31；保持時間：1.39分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：92.4%；観察質量：762.27；保持時間：1.66分。

【0238】

実施例2042：(R)－4－(((5－クロロ－4－((3'－(3－(3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)プロポキシ)－2,2'－ジメチル－[1,1'－ビフェニル]－3－イル)メトキシ)－2－((5－メチル－1H－イミダゾール－4－イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)メチル)ピリミジン－2－カルボニトリル

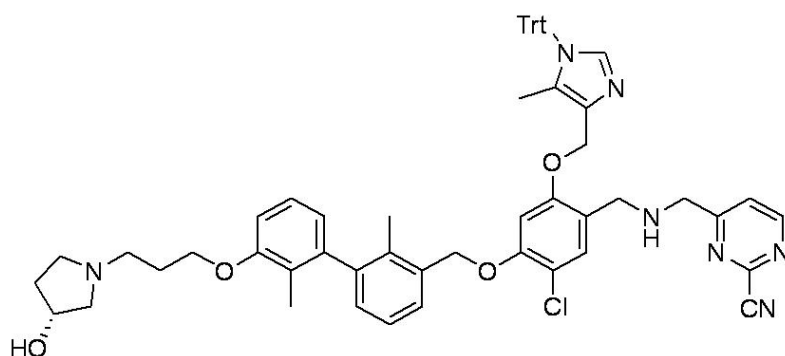
【化121】



粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；勾配：20分

間かけて1～40%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件の分取LC／MSによりさらに精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて18～58%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC／MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：722.26；保持時間：1.76分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：95.5%；観察質量：722.3；保持時間：1.32分。
【0239】

実施例2043：(R)-4-(((5-クロロ-4-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-メチル-1-トリチル-1H-イミダゾール-4-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)メチル)ピリミジン-2-カルボニトリル
【化122】



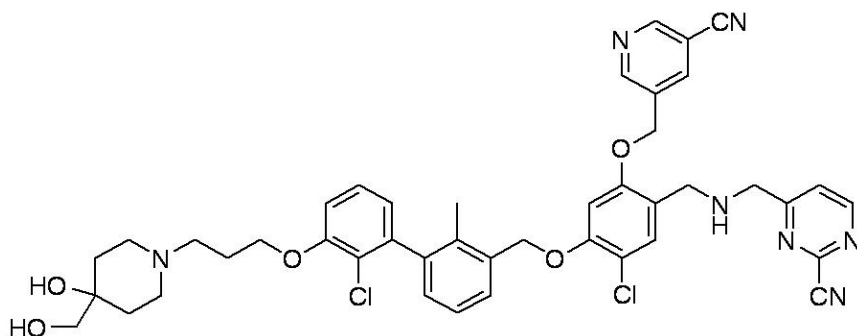
粗製物質を次の条件の分取LC／MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて45～85%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は85%であった。分析的LC／MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：89.4%；観察質量：964.32；保持時間：2.55分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：84.9%；観察質量：964.32；

保持時間：1.81分。

【0240】

実施例2044：4-(((5-クロロ-4-((2'-クロロ-3'-(3-(4-ヒドロキシ-4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル)プロポキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)メチル)ピリミジン-2-カルボニトリル

【化123】

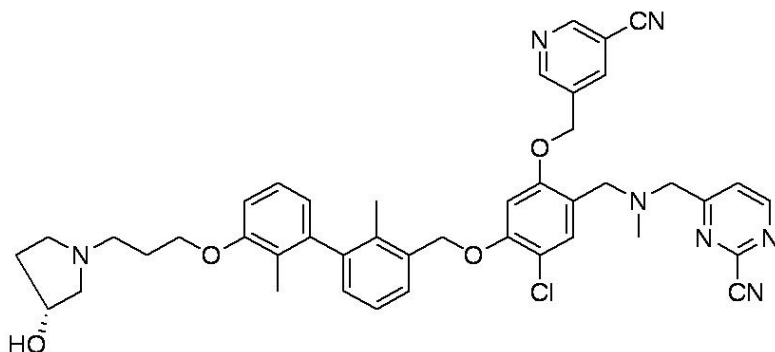


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：24分間かけて24～64%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は88%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：88.3%；観察質量：808.21；保持時間：1.42分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：92.1%；観察質量：808.23；保持時間：1.72分。

【0241】

実施例2045：(R)-4-(((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)(メチル)アミノ)メチル)ピリミジン-2-カルボニトリル

【化124】



10

20

30

40

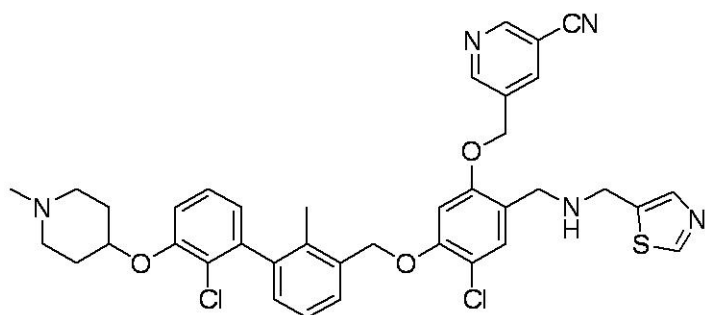
50

粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 39～79 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 95 % であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：94.7 %；観察質量：758.29；保持時間：1.47 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：94.9 %；観察質量：758.28；保持時間：2.01 分。

【0242】

実施例 2046：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((チアゾール-5-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化125】

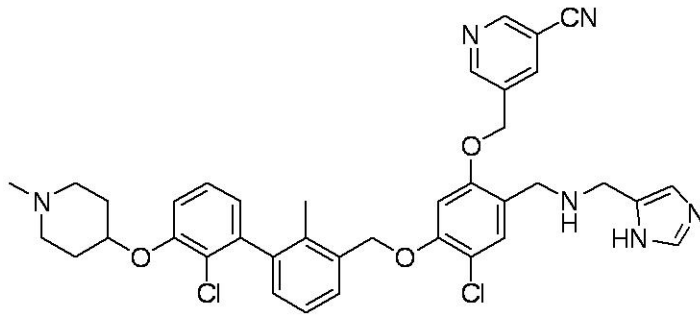


粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 21～61 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 96 % であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：95.6 %；観察質量：714.17；保持時間：1.58 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：96.9 %；観察質量：714.15；保持時間：2.07 分。

【0243】

実施例 2047：5-((2-(((1H-イミダゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)-

4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル
【化126】



10

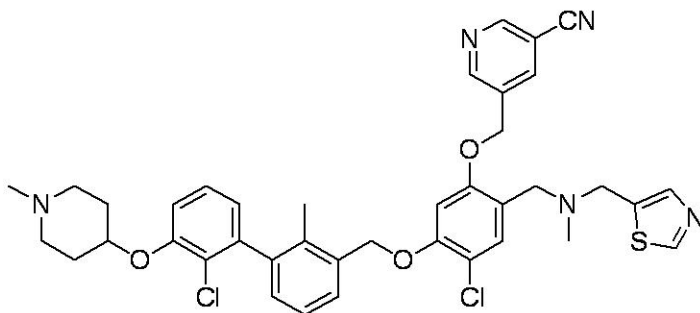
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて5～50%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は98%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：98.3%；観察質量：697.15；保持時間：1.47分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：99.3%；観察質量：697.2；保持時間：1.73分。

20

【0244】

30

実施例2048：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル(チアゾール-5-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル
【化127】



40

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて41～81%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は98%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5

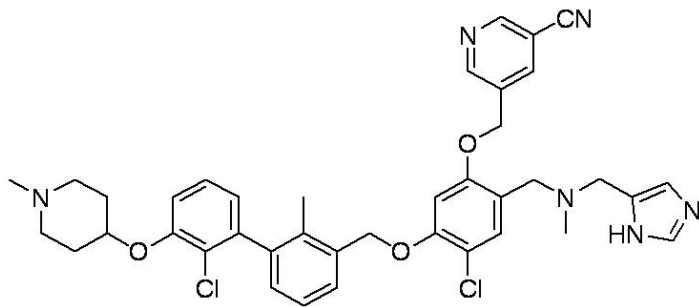
50

： 95 アセトニトリル： 10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B： 95： 5 アセトニトリル： 10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度： 50℃；勾配： 3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速： 1 mL/分；検出： MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度： 98.3%；観察質量： 728.14；保持時間： 2.32 分。注入 2 条件：カラム： Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A： 5： 95 アセトニトリル： 0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B： 95： 5 アセトニトリル： 0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度： 50℃；勾配： 3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速： 1 mL/分；検出： MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度： 97.8%；観察質量： 728.19；保持時間： 1.56 分。

【0245】

実施例 2049： 5-((2-(((1H-イミダゾール-5-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-4-イル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化128】



粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム： XBridge C18、1.9×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A： 5： 95 アセトニトリル： 10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B： 95： 5 アセトニトリル： 10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配： 20 分間かけて 20～60% B、次いで 5 分間 100% B で保持；流速： 20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 98% であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム： Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A： 5： 95 アセトニトリル： 0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B： 95： 5 アセトニトリル： 0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度： 50℃；勾配： 3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速： 1 mL/分；検出： MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度： 97.5%；観察質量： 711.15；保持時間： 1.36 分。注入 2 条件：カラム： Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A： 5： 95 アセトニトリル： 10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B： 95： 5 アセトニトリル： 10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度： 50℃；勾配： 3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速： 1 mL/分；検出： MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度： 99.1%；観察質量： 711.19；保持時間： 1.75 分

【0246】

実施例 2050： (R)-1-(3-((3'-((4-(((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-(ピリジン-5-イルメトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピロリジン-3-オール

10

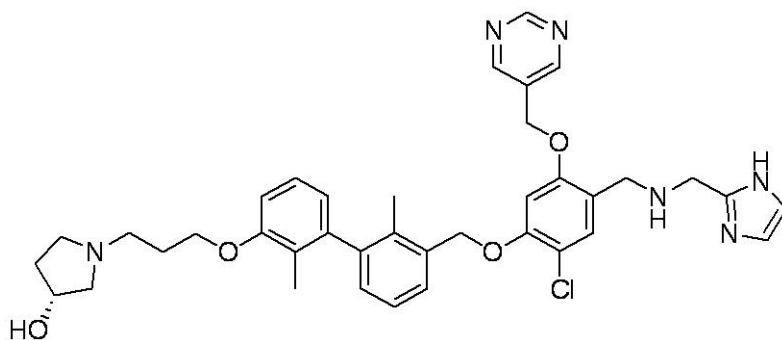
20

30

40

50

【化 1 2 9】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 20 % B で保持、20 分間かけて 20 ~ 60 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 97 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0 %；観察質量：683.26；保持時間：1.68 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：96.7 %；観察質量：683.23；保持時間：1.25 分。

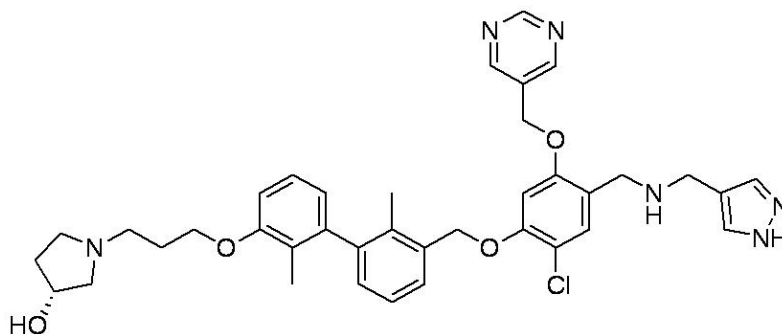
20

【0 2 4 7】

30

実施例 2051：(R)-1-(3-((3'-((4-(((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-(ピリミジン-5-イルメトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)プロピル)ピロリジン-3-オール

【化 1 3 0】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0 分間 18 % B で保持、25 分間かけて 18 ~ 58 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回

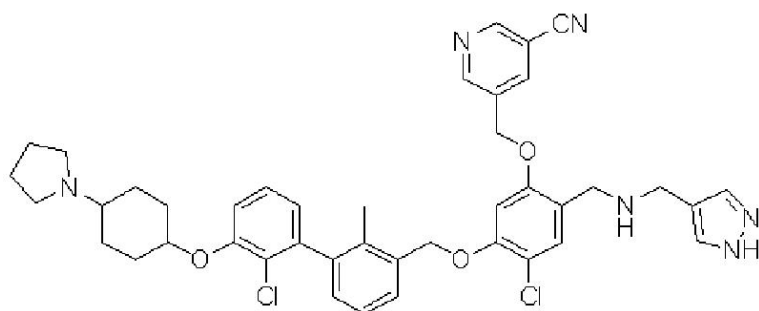
50

収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：683.25；保持時間：1.32分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：96.2%；観察質量：683.26；保持時間：1.58分。

【0248】

実施例2052：5-((2-(((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチンニトリル

【化131】

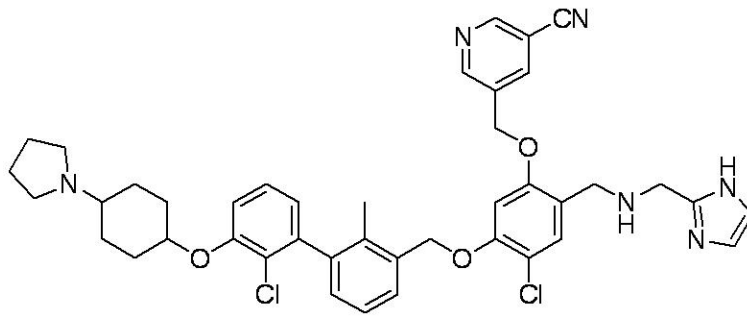


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間17%Bで保持、25分間かけて17～57%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は94%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：751.24、751.24；保持時間：1.69、1.72分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：94.2%；観察質量：751.2、751.2；保持時間：1.37、1.4分

【0249】

実施例2053：5-((2-(((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチンニトリル

ノニトリル
【化132】



10

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0分間10%Bで保持、25分間かけて10～50%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：95.5%；観察質量：751.24；保持時間：1.61分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：98.9%；観察質量：751.21；保持時間：1.49分。

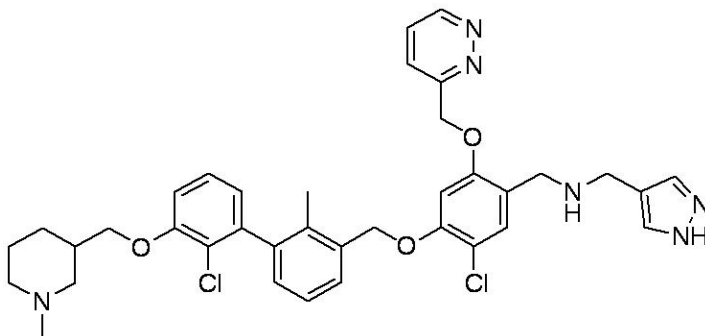
20

【0250】

30

実施例2054：N-((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル)メタンアミン

【化133】



40

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：15%Bで0分間保持、20分間かけて15～55%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。UVシグナルによりフラクション回収を駆

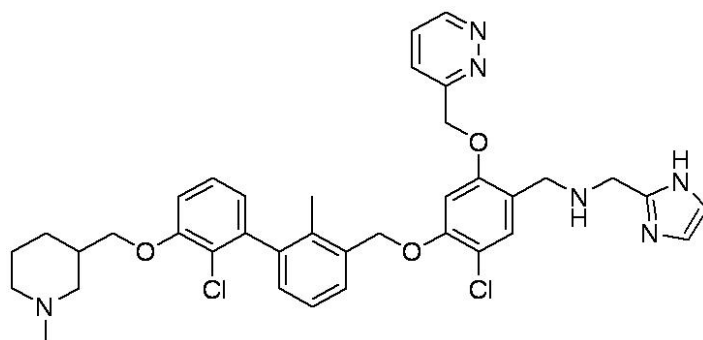
50

動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：95.6%；観察質量：687.2；保持時間：1.26分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：98.7%；観察質量：687.18；保持時間：1.66分。

【0251】

実施例2055：N-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-1-(5-クロロ-4-(2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(ピリダジン-3-イルメトキシ)フェニル)メタンアミン

【化134】



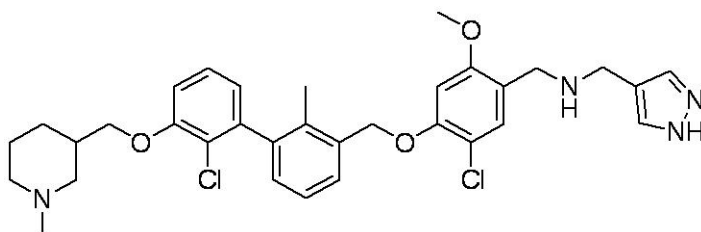
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間12%Bで保持、20分間かけて12～52%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件の分取LC/MSによりさらに精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0分間7%Bで保持、22分間かけて7～47%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は86%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：687.21；保持時間：1.38分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水

；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：86.1%；観察質量：687.21；保持時間：1.5分。

【0252】

実施例2056：N-((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)-1-(5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシフェニル)メタンアミン

【化135】

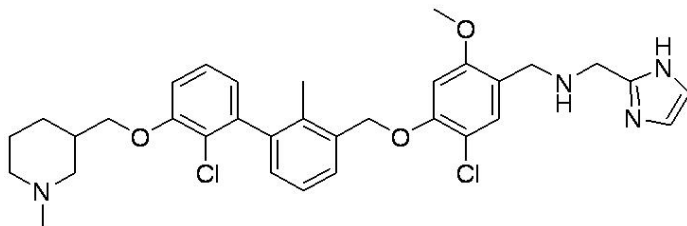


粗製物質を次の条件の分取LC／MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間16%Bで保持、25分間かけて16～56%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL／分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は100%であった。分析的LC／MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：609.19；保持時間：1.31分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：609.21；保持時間：1.65分。

【0253】

実施例2057：N-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-1-(5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシフェニル)メタンアミン

【化136】



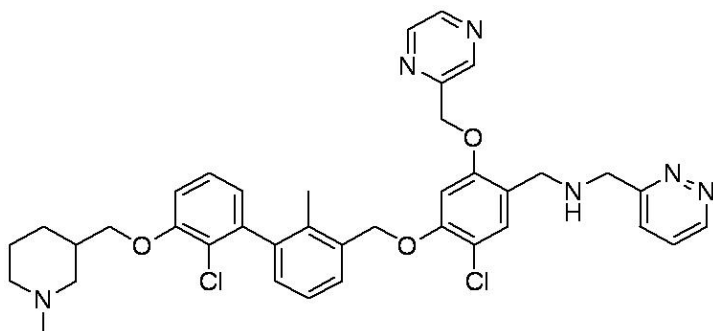
粗製物質を次の条件の分取LC／MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間13%Bで保持、25分間かけて13～53%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL／分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクシ

ン回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：97.6%；観察質量：609.21；保持時間：1.52分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：96.3%；観察質量：609.22；保持時間：1.49分。

【0254】

実施例2058：N-(5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(ピラジン-2-イルメトキシ)ベンジル)-1-(ピリダジン-3-イル)メタンアミン

【化137】

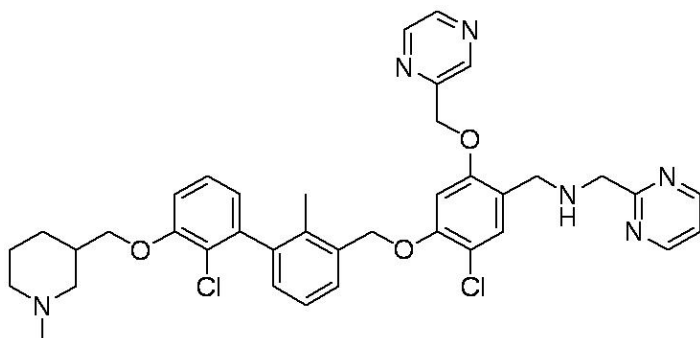


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間30%Bで保持、20分間かけて30～70%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は95%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：95.0%；観察質量：699.13；保持時間：1.76分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：97.5%；観察質量：699.13；保持時間：1.5分。

【0255】

実施例2059：N-(5-クロロ-4-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(ピラジン-2-イルメトキシ)ベンジル)-1-(ピリミジン-2-イル)メタンアミン

【化 1 3 8】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0 分間 13 % B で保持、20 分間かけて 13 ~ 53 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件の分取 LC / MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 10 % B で保持、20 分間かけて 10 ~ 100 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 99 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：99.2 %；観察質量：699.17；保持時間：1.84 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：100.0 %；観察質量：699.18；保持時間：1.46 分。

20

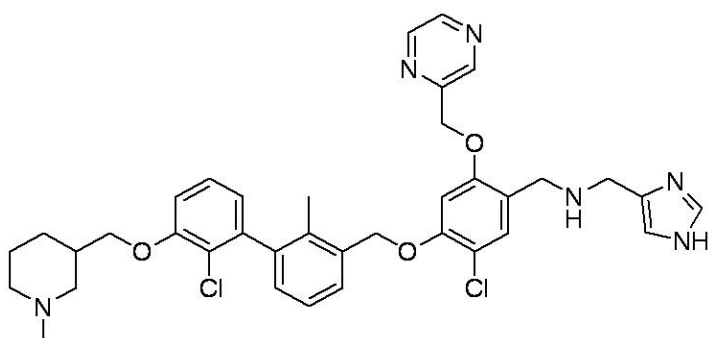
30

【0 2 5 6】

実施例 2060：N-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-1-(5-クロロ-4-(2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(ピラジン-2-イルメトキシ)フェニル)メタンアミン

40

【化 1 3 9】



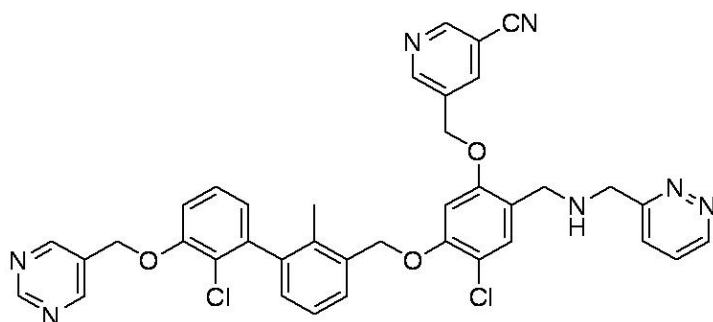
50

粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0 分間 9% B で保持、25 分間かけて 9～49% B、次いで 4 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。MS シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件の分取 LC/MS によりさらに精製した：カラム：XBridge Shield RP18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 21% B で保持、20 分間かけて 21～61% B、次いで 4 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 100% であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0%；観察質量：686.96；保持時間：1.66 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：100.0%；観察質量：686.98；保持時間：1.33 分。

【0257】

実施例 2061：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-(ピリミジン-5-イルメトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((ピリダジン-3-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 140】

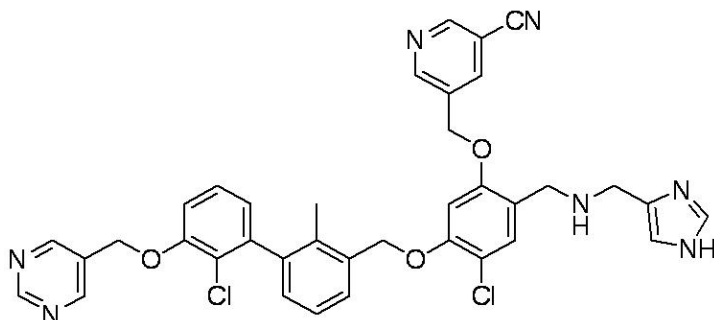


粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 33% B で保持、20 分間かけて 33～73% B、次いで 4 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。MS シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 100% であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0%；観察質量：704.

12 ; 保持時間 : 1.85 分。注入2条件 : カラム : Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入2結果 : 純度 : 100.0 % ; 観察質量 : 704.1 ; 保持時間 : 1.7 分。

【0258】

実施例 2062 : 5 - ((2 - (((1H - イミダゾール - 4 - イル)メチル)アミノ)メチル) - 4 - クロロ - 5 - ((2' - クロロ - 2 - メチル - 3' - (ピリミジン - 5 - イルメトキシ) - [1,1' - ビフェニル] - 3 - イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル
【化141】



粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した : カラム : XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 勾配 : 0 分間 18 % B で保持、25 分間かけて 18 ~ 58 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 20 mL / 分 ; カラム温度 : 25 °C。MS シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 95 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入1条件 : カラム : Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 10 mM 酢酸アンモニウム含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入1結果 : 純度 : 94.7 % ; 観察質量 : 692.13 ; 保持時間 : 1.81 分。注入2条件 : カラム : Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子 ; 移動相 A : 5 : 95 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 移動相 B : 95 : 5 アセトニトリル : 0.1 % トリフルオロ酢酸含有水 ; 温度 : 50 °C ; 勾配 : 3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持 ; 流速 : 1 mL / 分 ; 検出 : MS および UV (220 nm)。注入2結果 : 純度 : 95.0 % ; 観察質量 : 692.12 ; 保持時間 : 1.58 分。

【0259】

実施例 2063 : 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((2' - クロロ - 2 - メチル - 3' - (ピリミジン - 5 - イルメトキシ) - [1,1' - ビフェニル] - 3 - イル)メトキシ) - 2 - (((ピリミジン - 2 - イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

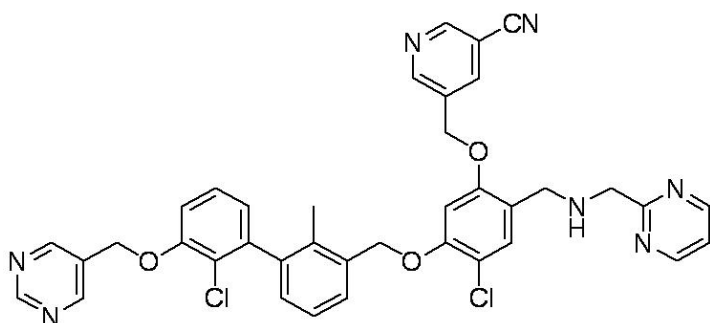
20

30

40

50

【化 1 4 2】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0 分間 23 % B で保持、20 分間かけて 23 ~ 63 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 100 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0 %；観察質量：704.11；保持時間：1.86 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：100.0 %；観察質量：704.11；保持時間：1.65 分。

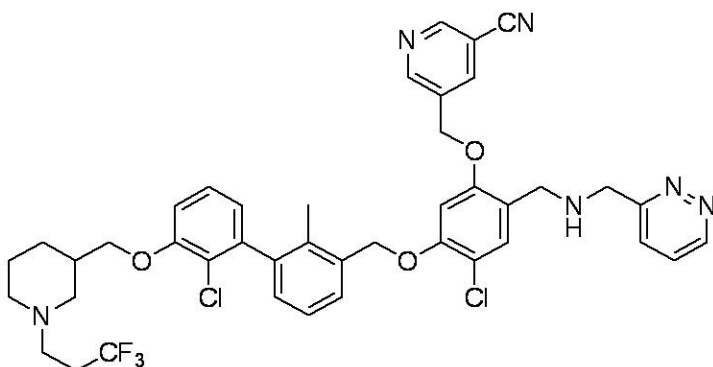
20

【0 2 6 0】

30

実施例 2064：5 - ((4 - クロロ - 5 - ((2' - クロロ - 2 - メチル - 3' - ((1 - (3, 3 - トリフルオロプロピル)ピペリジン - 3 - イル)メトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル)メトキシ) - 2 - (((ピリダジン - 3 - イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 1 4 3】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0 分間 22 % B で保持、20 分間かけて 22 ~ 62 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；

50

10

20

30

Cc1ccc(cc1Oc2cc(oc2CnCCc3nc[nH]3)Cl)c4ccc(Cl)c(OCCN5CCCCCN5CCF)(OC6=CC=C(C#N)N=C6)c4

40

50

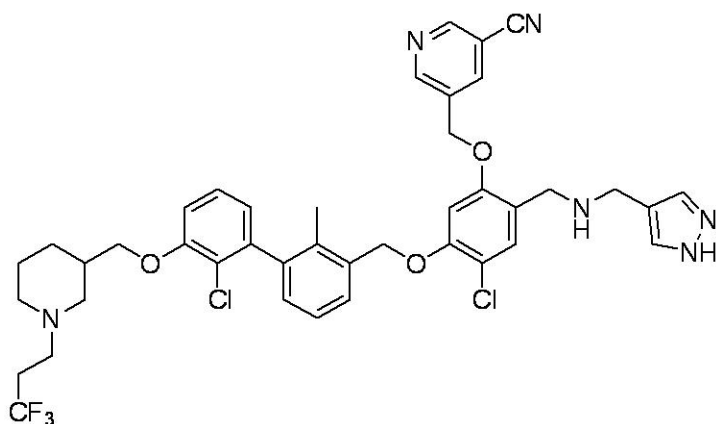
【 0 2 6 2 】

10

20

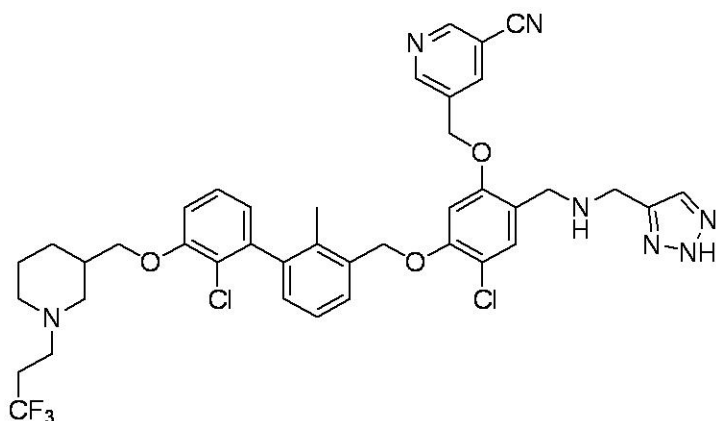
30

40



実施例 2068: 5-((2-(((2H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 1 4 7】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 47 % B で保持、20 分間かけて 47 ~ 87 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 98 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：99.3 %；観察質量：794.32；保持時間：1.64 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：98.3 %；観察質量：794.3；保持時間：2.53 分。

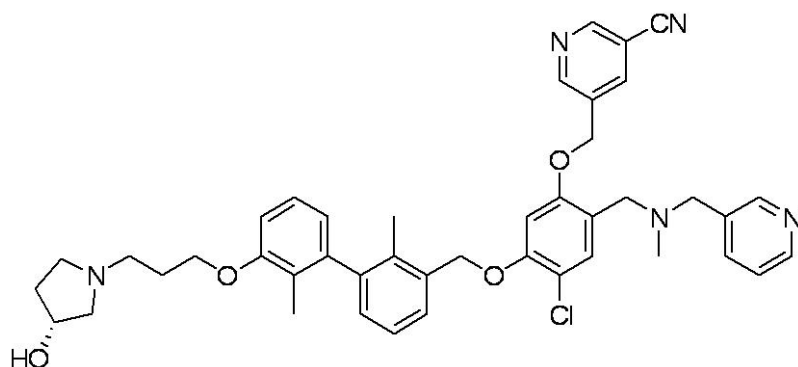
20

30

【0 2 6 5】

実施例 2501：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 1 4 8】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含

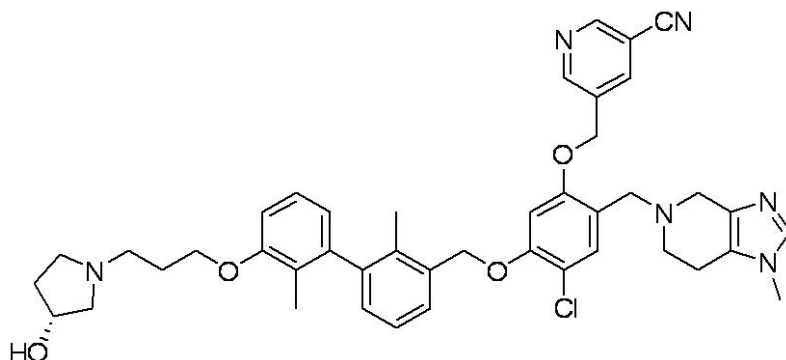
50

有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 28～68 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 94 % であった。分析的 LC／MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL／分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：95.0 %；観察質量：732.23；保持時間：1.41 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL／分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：93.9 %；観察質量：732.25；保持時間：2.06 分。

【0266】

実施例 2502：((R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化149】



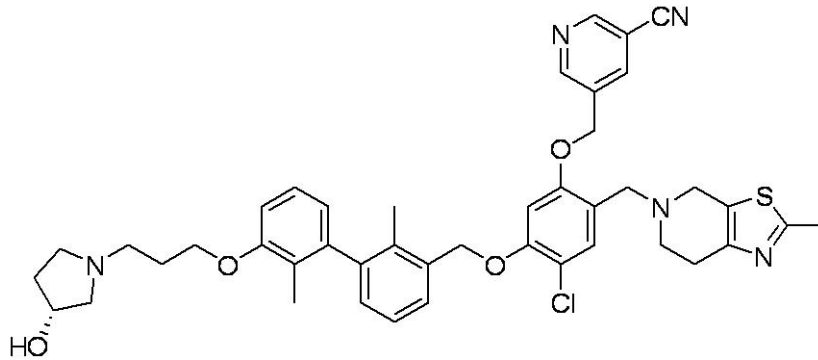
粗製物質を次の条件の分取 LC／MS で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 23～63 % B、次いで 6 分間 100 % B で保持；流速：20 mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。The 物質を次の条件の分取 LC／MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；勾配：20 分間かけて 8～48 % B、次いで 6 分間 100 % B で保持；流速：20 mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 100 % であった。2 回の分析的 LC／MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1.0 mL／分；検出：220 nm の UV。注入 2 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1.0 mL／

分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100%；観察質量：747.25；保持時間：1.60分。

【0267】

実施例2503：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-メチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化150】

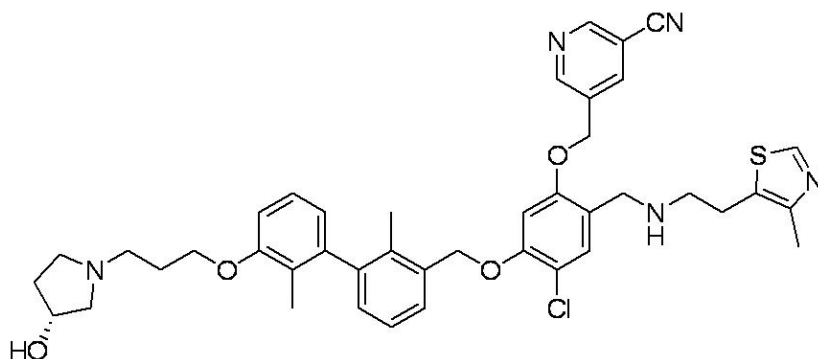


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて31～71%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は97%であった。2回の分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：97.0%；観察質量：764.25；保持時間：1.96分。

【0268】

実施例2504：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化151】



粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 20～60% B、次いで 5 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 100% であった。2 回の分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1.0 mL/分；検出：220 nm の UV。注入 2 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1.0 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：100.0%；観察質量：752.25；保持時間：1.84 分。

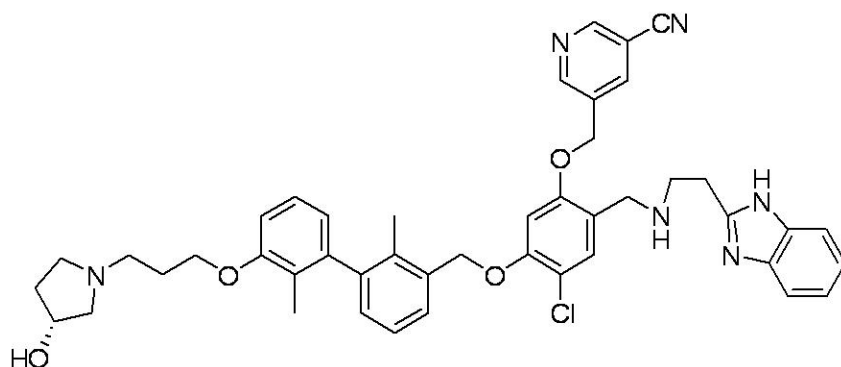
10

【0269】

実施例 2505：(R)-5-((2-(((2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

20

【化152】



30

粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 17～57% B、次いで 5 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 96% であった。2 回の分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1.0 mL/分；検出：220 nm の UV。注入 2 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1.0 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：96.0%；観察質量：771.25；保持時間：1.54 分。

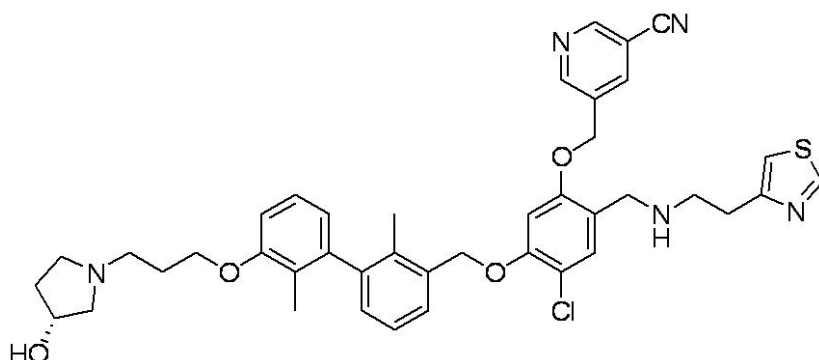
40

【0270】

50

実施例 2506: (R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((2-(チアゾール-4-イル)エチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化153】

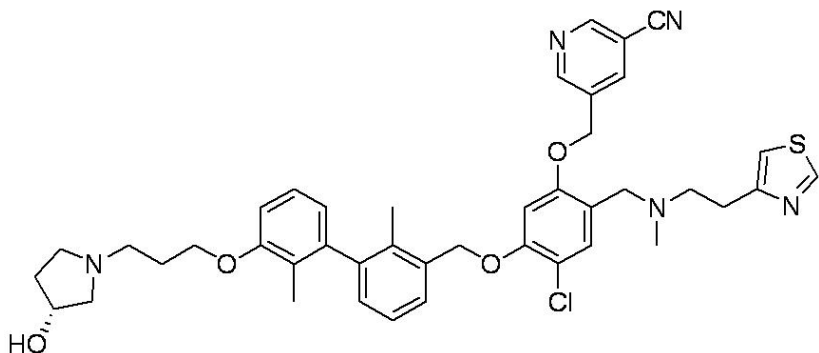


粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した: カラム: XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 勾配: 20 分間かけて 16~56% B、次いで 5 分間 100% B で保持; 流速: 2.0 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 97% であった。2 回の分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件: カラム: Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 温度: 50℃; 勾配: 3 分間かけて 0~100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持; 流速: 1.0 mL/分; 検出: 220 nm の UV。注入 2 条件: カラム: Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:0.1% トリフルオロ酢酸含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:0.1% トリフルオロ酢酸含有水; 温度: 50℃; 勾配: 3 分間かけて 0~100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持; 流速: 1.0 mL/分; 検出: MS および UV (220 nm)。注入 2 結果: 純度: 96.7%; 観察質量: 738.25; 保持時間: 1.49 分。

【0271】

実施例 2507: (R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル(2-(チアゾール-4-イル)エチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化154】



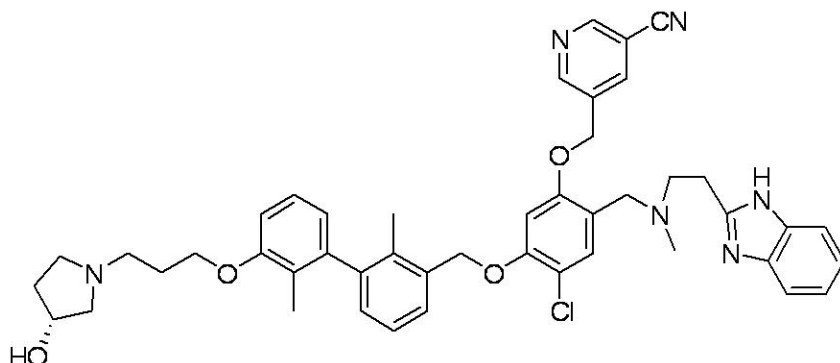
粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した: カラム: XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 勾配: 2

0分間かけて28～68%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は100%であった。2回の分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100%；観察質量：752.25；保持時間：1.60分。

【0272】

実施例2508：(R)-5-((2-(((2-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化155】

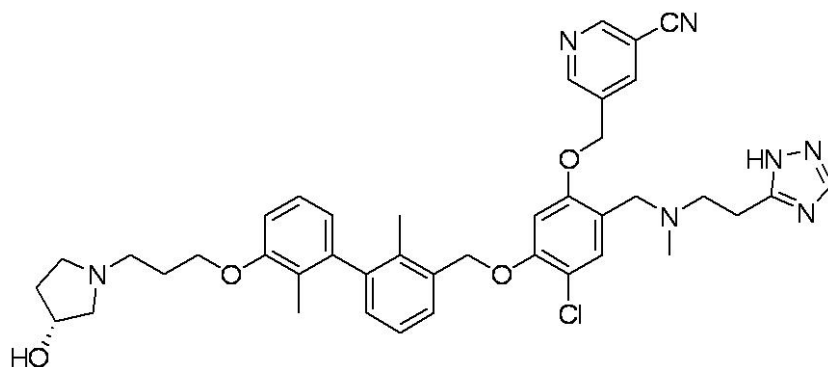


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、1.9×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて28～68%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。2回の分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：96.0%；観察質量：785.25；保持時間：1.62分。

【0273】

実施例2509：(R)-5-((2-(((2-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フ

エノキシ)メチル)ニコチノニトリル
【化156】



10

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて13～53% B、次いで5分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は95%であった。2回の分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1.0 mL/分；検出：220 nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1.0 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：95.4%；観察質量：736.25；保持時間：1.42分。

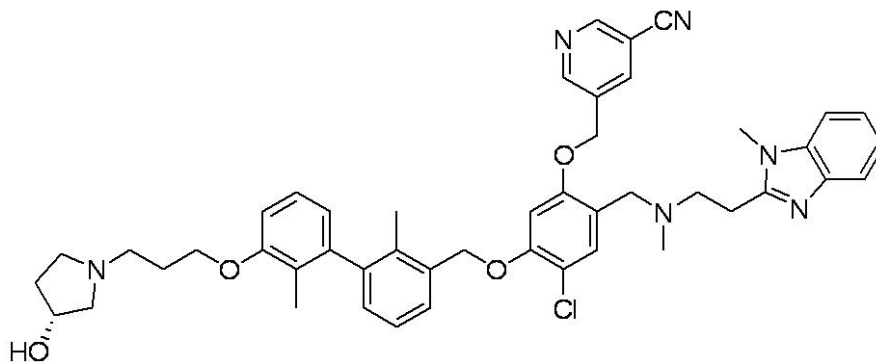
20

【0274】

30

実施例2510：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル(2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化157】



40

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて24～64% B、次いで6分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析によるそ

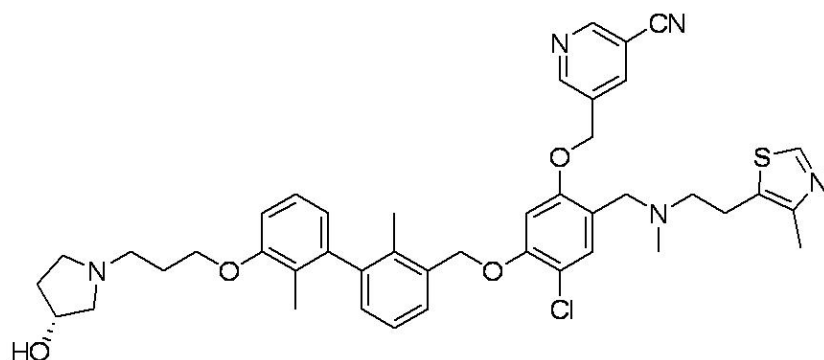
50

の推定純度は94%であった。2回の分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：93.7%；観察質量：799.25；保持時間：1.66分。

【0275】

実施例2511：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル(2-(4-メチルチアゾール-5-イル)エチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化158】



粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて36～76%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析によるその推定純度は93%であった。2回の分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：93.0%；観察質量：766.25；保持時間：1.61分。

【0276】

実施例2512：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

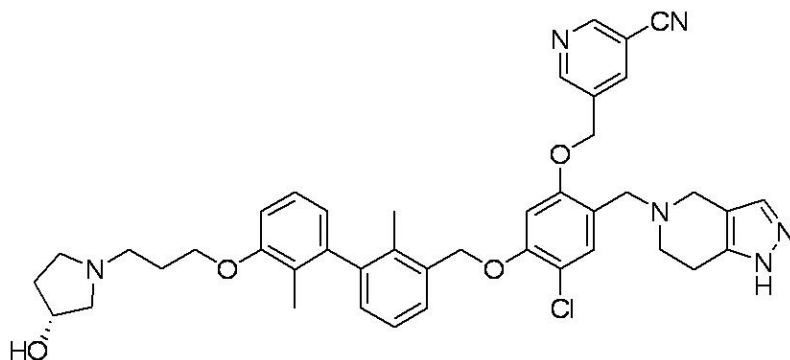
20

30

40

50

【化 1 5 9】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、 1.9×200 mm、 $5 \mu\text{m}$ 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；勾配：25 分間かけて 14～64 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 88 % であった。2 回の分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、 2.1×50 mm、 $1.7 \mu\text{m}$ 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nm の UV。注入 2 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、 2.1×50 mm、 $1.7 \mu\text{m}$ 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1.0 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：94.9 %；観察質量：733.25；保持時間：1.45 分。

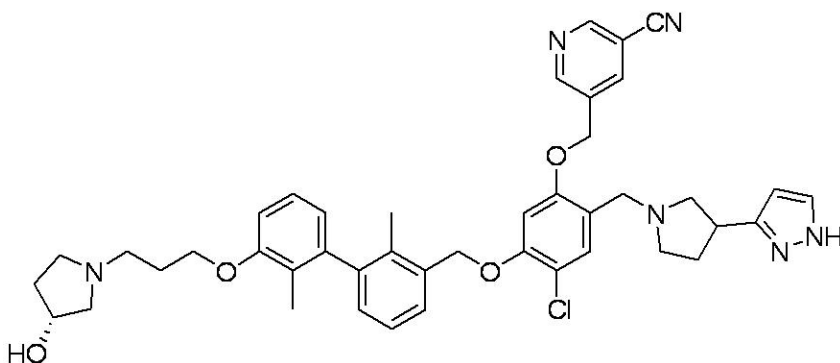
20

【0 2 7 7】

実施例 2513：5-((2-((3-(1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

30

【化 1 6 0】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、 1.9×200 mm、 $5 \mu\text{m}$ 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25 分間かけて 16～56 % B、次いで 6 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 96 % であった。2 回の分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、 2.1×50 mm、 $1.7 \mu\text{m}$ 粒子

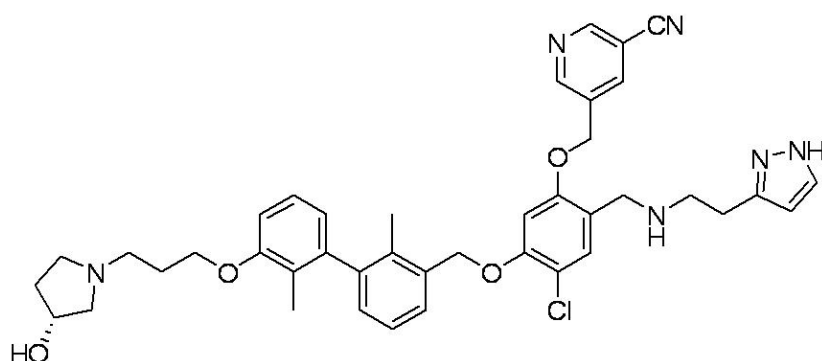
50

；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1.0 mL/分；検出：220 nm の UV。注入 2 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1.0 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：96.0%；観察質量：747.25；保持時間：1.47 分。

【0278】

実施例 2514：(R)-5-((2-(((2-(1H-ピラゾール-3-イル)エチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化161】



粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、1.9×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：15 分間かけて 19～59% B、次いで 5 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 97% であった。2 回の分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1.0 mL/分；検出：220 nm の UV。注入 2 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1.0 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：97.0%；観察質量：721.25；保持時間：1.56 分。

【0279】

実施例 2515：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

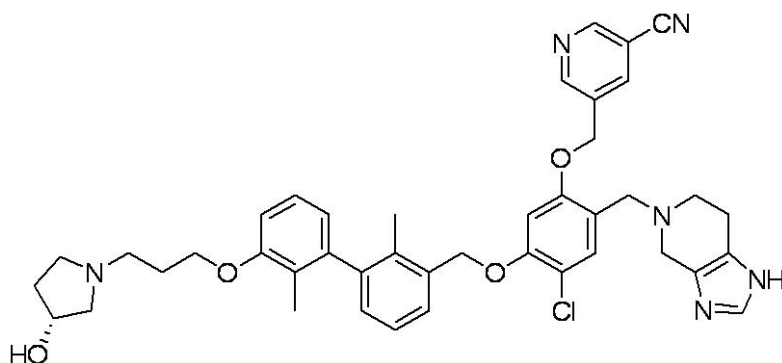
20

30

40

50

【化 1 6 2】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；勾配：25 分間かけて 11 ~ 66 % B、次いで 6 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 90 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：89.7 %；観察質量：733.22；保持時間：1.39 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：91.1 %；観察質量：733.27；保持時間：1.49 分。

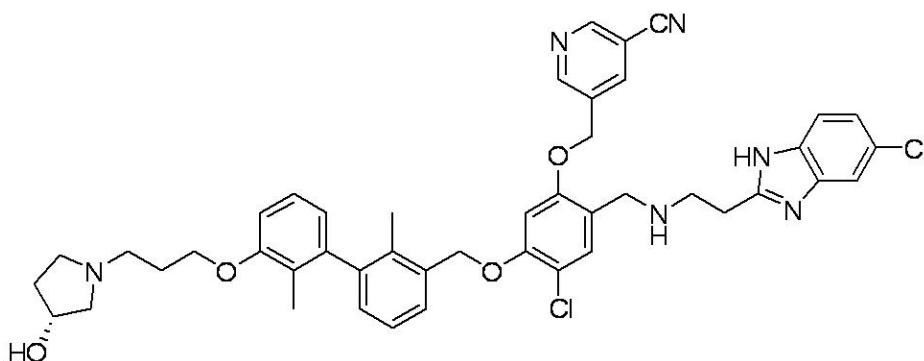
20

【0 2 8 0】

実施例 2516：(R)-5-((4-クロロ-2-(((2-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

30

【化 1 6 3】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 20 ~ 60 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 84 % であった。2 回の分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注

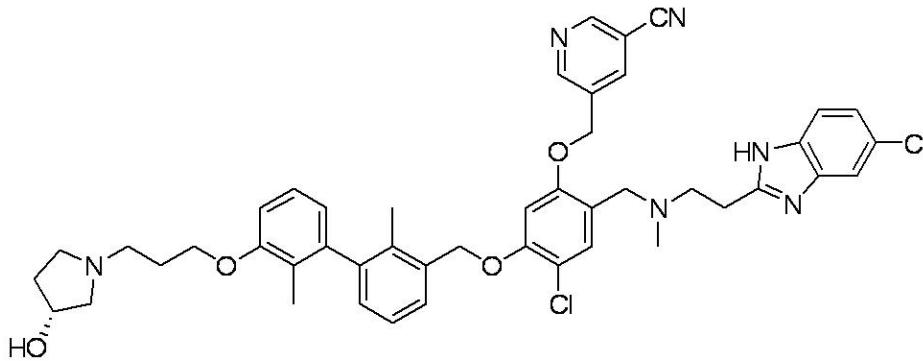
50

入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、 2.1×50 mm、 $1.7 \mu\text{m}$ 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0 mL/分；検出：220 nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、 2.1×50 mm、 $1.7 \mu\text{m}$ 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：84.0%；観察質量：805.25；保持時間：1.55分。

【0281】

実施例2517：(R)-5-((4-クロロ-2-(((2-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化164】



粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、 19×200 mm、 $5 \mu\text{m}$ 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて28～68%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は91%であった。2回の分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、 2.1×50 mm、 $1.7 \mu\text{m}$ 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0 mL/分；検出：注入1結果なし220 nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、 2.1×50 mm、 $1.7 \mu\text{m}$ 粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：91.0%；観察質量：819.25；保持時間：2.01分。

【0282】

実施例2518：(R)-5-((2-(((2-(1H-ピラゾール-3-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

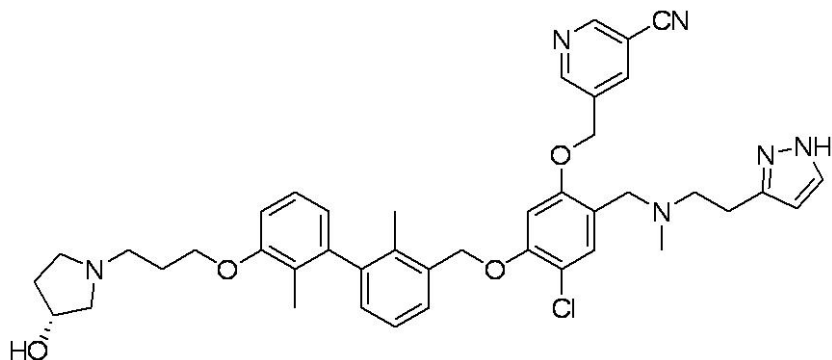
20

30

40

50

【化 1 6 5】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、1.9 × 2.0 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 19～59 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：2.0 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 97 % であった。2 回の分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 5.0 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nm の UV。注入 2 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 5.0 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1.0 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：97.0 %；観察質量：735.25；保持時間：1.72 分。

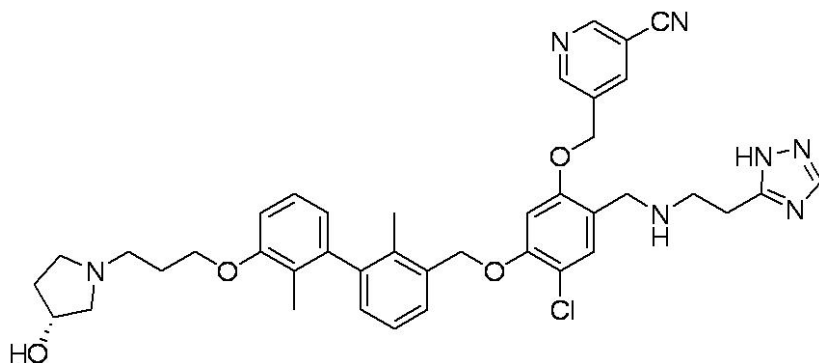
20

【0 2 8 3】

実施例 2519：(R)-5-((2-(((2-(1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)エチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

30

【化 1 6 6】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、1.9 × 2.0 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 11～51 % B、次いで 6 分間 100 % B で保持；流速：2.0 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 94 % であった。2 回の分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 5.0 mm、1.7 μm 粒子

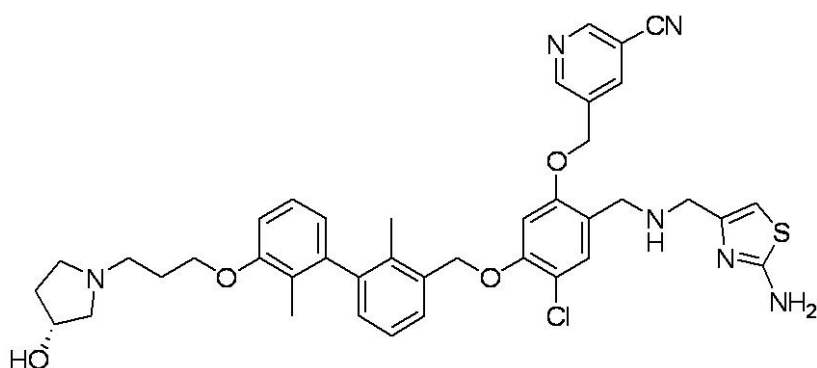
50

；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1.0 mL/分；検出：220 nm の UV。注入 2 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1.0 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：94.0%；観察質量：722.25；保持時間：1.37 分。

【0284】

実施例 2520：(R)-5-((2-(((2-アミノチアゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 167】



粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 16～56% B、次いで 5 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 95% であった。2 回の分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1.0 mL/分；検出：220 nm の UV。注入 2 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1.0 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：95.0%；観察質量：739.25；保持時間：1.63 分。

【0285】

実施例 2521：(R)-5-((2-(((2-アミノチアゾール-4-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

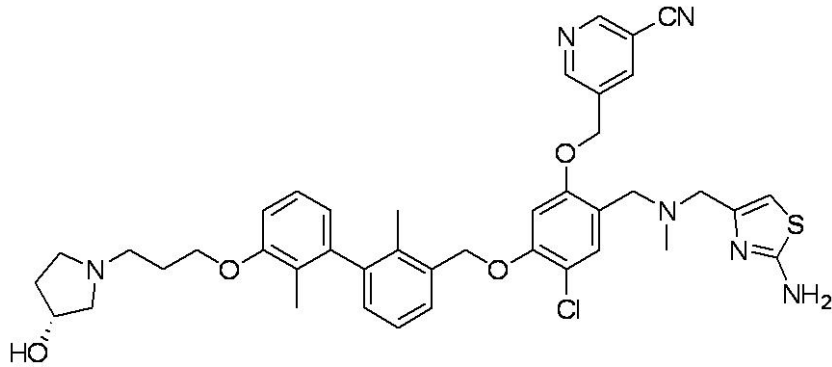
20

30

40

50

【化 1 6 8】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 20 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 21～61% B、次いで 5 分間 100% B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 98% であった。2 回の分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nm の UV。注入 2 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1.0 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：97.7%；観察質量：753.25；保持時間：1.78 分。

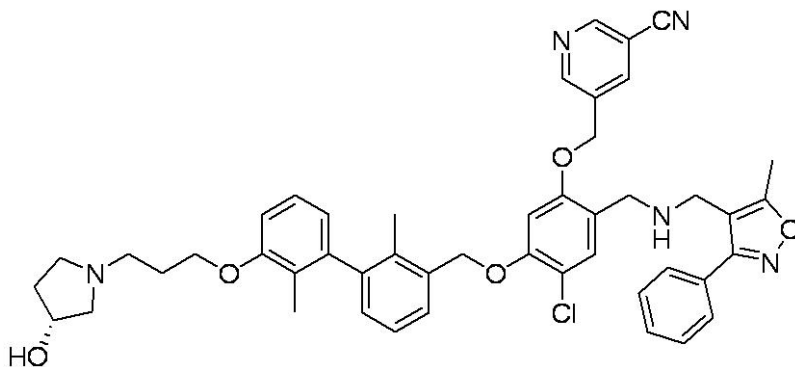
20

【0 2 8 6】

実施例 2522：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-((3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

30

【化 1 6 9】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 20 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 40～80% B、次いで 6 分間 100% B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推

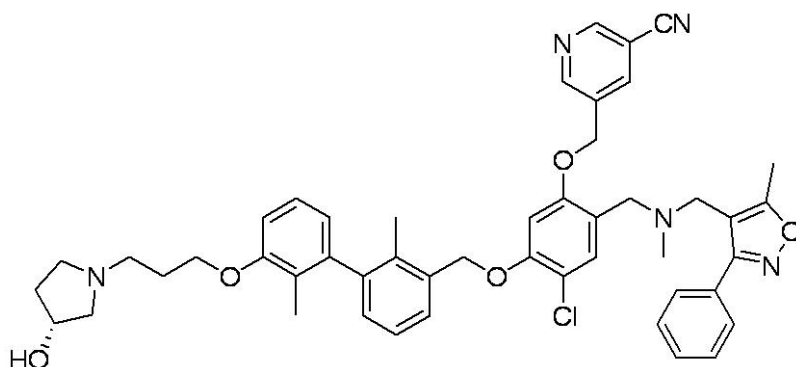
50

定純度は93%であった。2回の分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：93.2%；観察質量：798.25；保持時間：1.63分。

【0287】

実施例2523：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル((5-メチル-3-フェニルイソキサゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化170】



粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて42～82%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は92%であった。2回の分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：92.2%；観察質量：812.25；保持時間：2.26分。

【0288】

実施例2524：(R)-5-((2-(((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

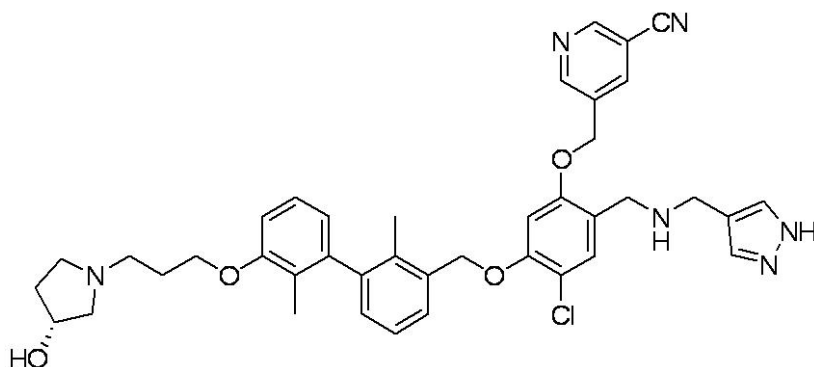
20

30

40

50

【化 1 7 1】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 20 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 11～51 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 94 % であった。2 回の分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1.0 mL / 分；検出：220 nm の UV。注入 2 条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1 × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1.0 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：94.0 %；観察質量：707.25；保持時間：1.50 分。

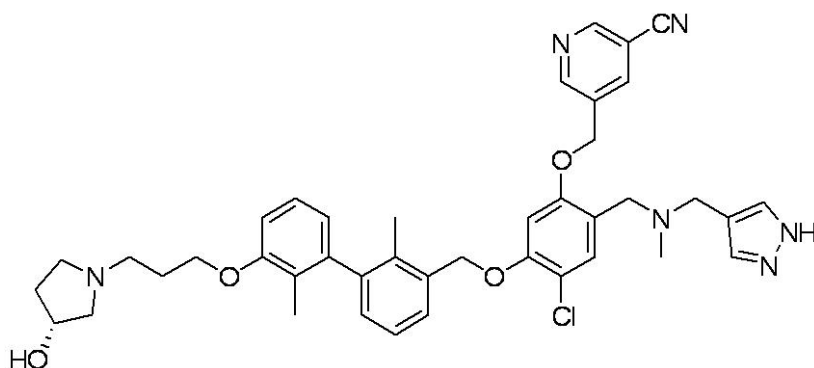
20

【0 2 8 9】

実施例 2525：(R)-5-((2-(((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロボキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

30

【化 1 7 2】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 20 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 15～55 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推

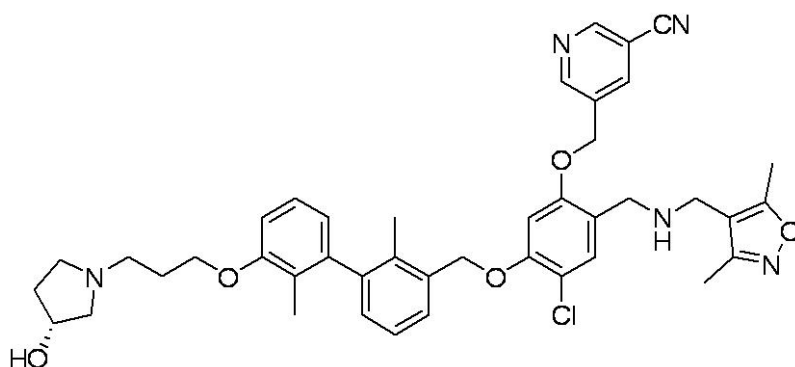
50

定純度は96%であった。2回の分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：96.0%；観察質量：721.25；保持時間：1.63分。

【0290】

実施例2526：(R)-5-((4-クロロ-2-(((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロボキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化173】



粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて25～65%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は98%であった。2回の分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：98.0%；観察質量：736.25；保持時間：1.71分。

【0291】

実施例2527：(R)-5-((4-クロロ-2-(((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロボキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

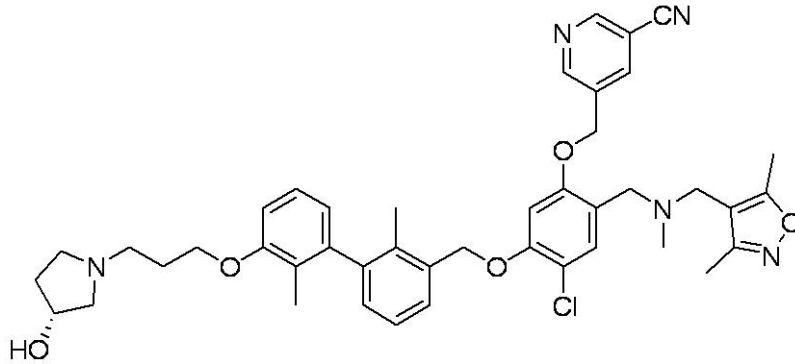
20

30

40

50

【化 1 7 4】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 20 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25 分間かけて 35～75 % B、次いで 6 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 91 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：91.2 %；観察質量：750.23；保持時間：2 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：92.1 %；観察質量：750.27；保持時間：1.49 分。

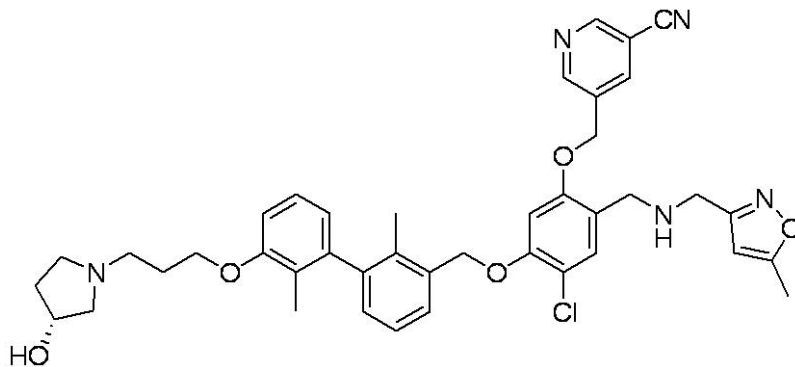
20

【0 2 9 2】

30

実施例 2528：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 1 7 5】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 20 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 26～66 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望

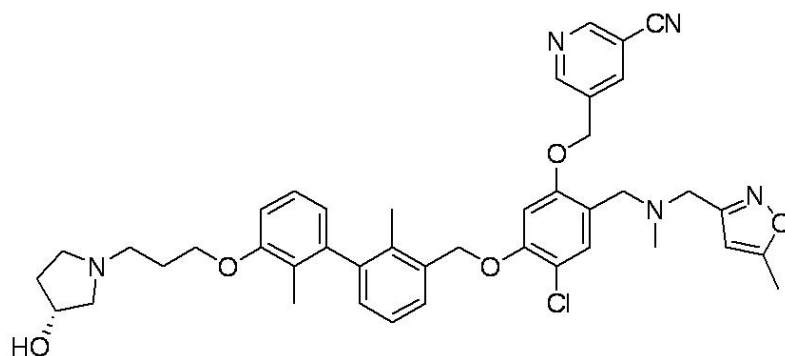
50

の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は98%であった。2回の分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：98.4%；観察質量：722.27；保持時間：1.51分。

【0293】

実施例2529：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化176】



粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて33～73%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は94%であった。2回の分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：93.8%；観察質量：736.27；保持時間：1.52分。

【0294】

実施例2530：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((チアゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

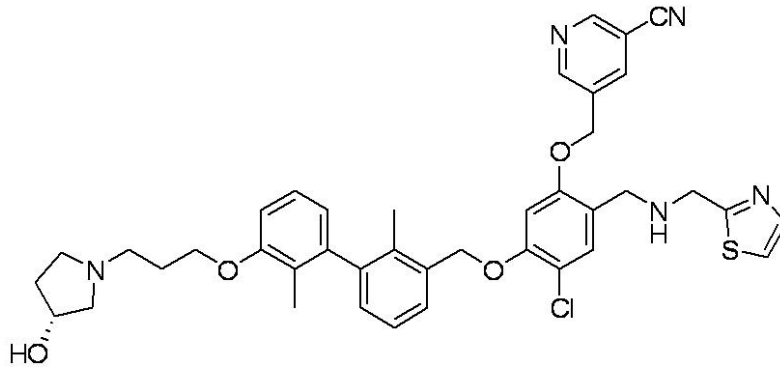
20

30

40

50

【化 1 7 7】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 20 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 25～65 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 94 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：93.5 %；観察質量：724.27；保持時間：1.52 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：98.0 %；観察質量：724.21；保持時間：1.95 分。

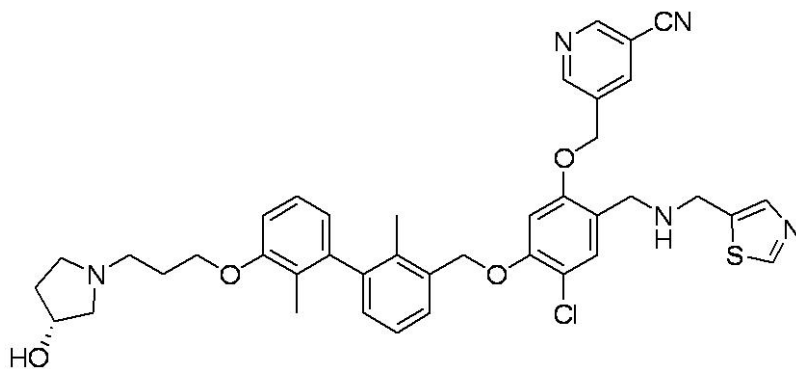
20

【0 2 9 5】

30

実施例 2531：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-((3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((チアゾール-5-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 1 7 8】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 20 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25 分間かけて 22～62 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望

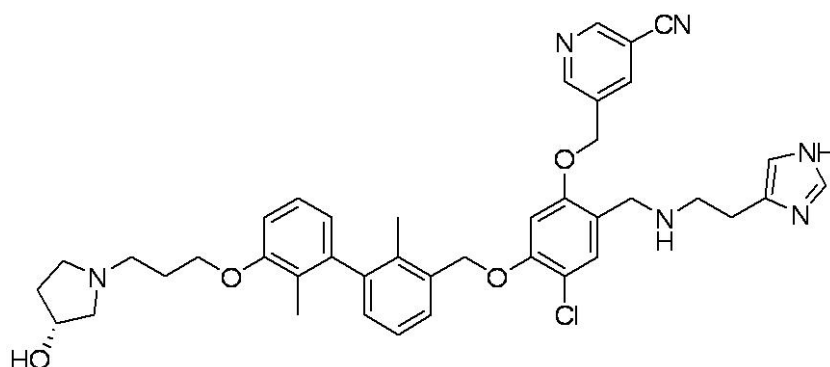
50

の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：97.0%；観察質量：724.15；保持時間：1.73分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：95.5%；観察質量：724.16；保持時間：1.43分。

【0296】

実施例2532：(R)-5-((2-(((2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化179】



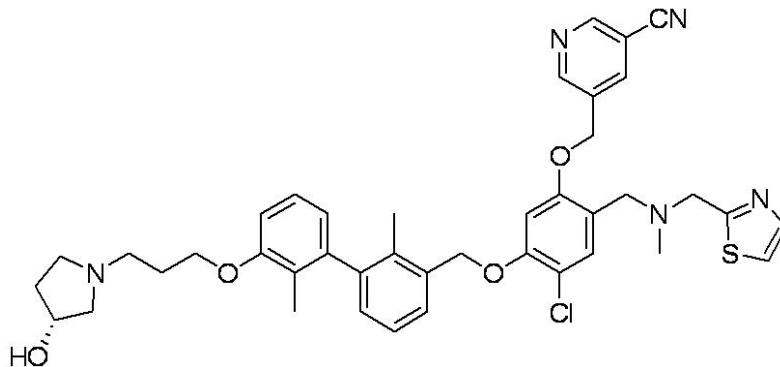
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、1.9×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて10～50%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は98%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：97.8%；観察質量：721.18；保持時間：1.3分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：99.2%；観察質量：721.21；保持時間：1.41分。

【0297】

実施例2533：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)

－ 2 － ((メチル(チアゾール－ 2 － イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノ
ニトリル

【化 1 8 0】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25 分間かけて 32 ～ 72 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 98 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ～ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：98.6 %；観察質量：738.2；保持時間：2.02 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ～ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：97.5 %；観察質量：738.19；保持時間：1.5 分。

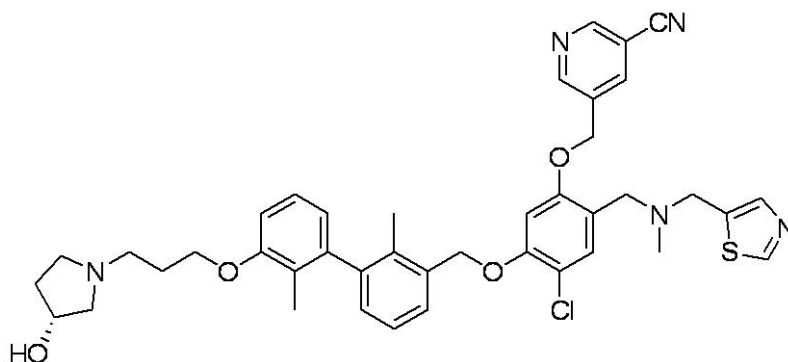
20

30

【 0 2 9 8】

実施例 2534：(R)－5－((4－クロロ－5－((3'－(3－(3－ヒドロキシピロリジン－1－イル)プロポキシ)－2,2'－ジメチル－[1,1'－ビフェニル]－3－イル)メトキシ)－2－((メチル(チアゾール－5－イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 1 8 1】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：2

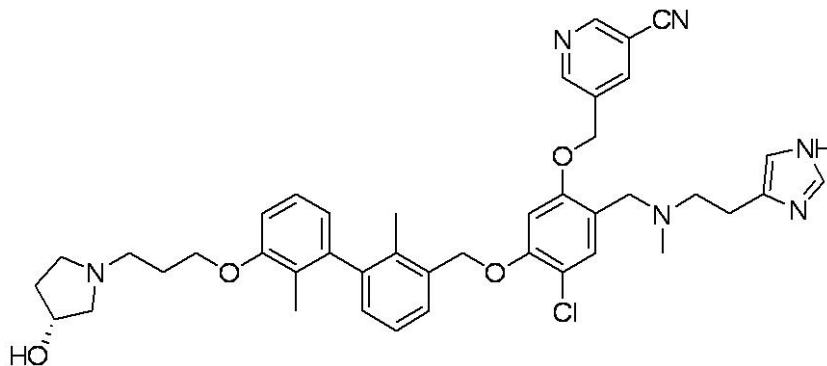
50

0 分間かけて 2 9 ~ 6 9 % B、次いで 5 分間 1 0 0 % B で保持；流速：2 0 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 9 7 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 5 0 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：9 5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：9 5：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：5 0 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 1 0 0 % B、次いで 0.7 5 分間 1 0 0 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (2 2 0 nm)。注入 1 結果：純度：9 7.4 %；観察質量：7 3 8.2 4；保持時間：1.4 8 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 5 0 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：9 5 アセトニトリル：1 0 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：9 5：5 アセトニトリル：1 0 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：5 0 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 1 0 0 % B、次いで 0.7 5 分間 1 0 0 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (2 2 0 nm)。注入 2 結果：純度：9 6.6 %；観察質量：7 3 8.1 9；保持時間：2.0 9 分。

【0 2 9 9】

実施例 2 5 3 5：(R)-5-((2-(((2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 1 8 2】

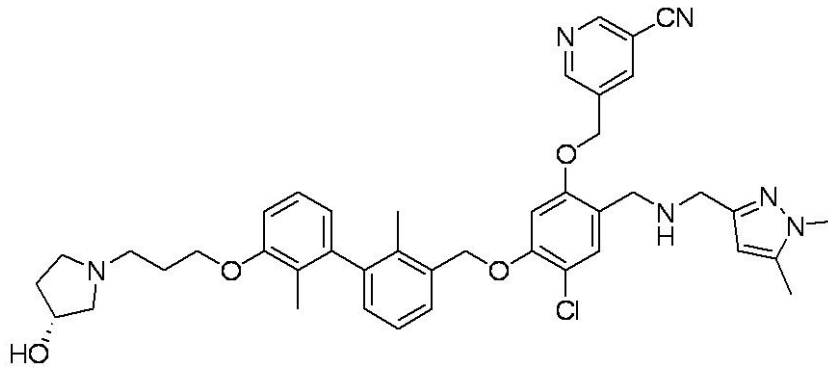


粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、1.9 × 2 0 0 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：9 5 アセトニトリル：1 0 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：9 5：5 アセトニトリル：1 0 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：2 5 分間かけて 1 2 ~ 5 2 % B、次いで 4 分間 1 0 0 % B で保持；流速：2 0 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 9 7 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 5 0 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：9 5 アセトニトリル：1 0 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：9 5：5 アセトニトリル：1 0 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：5 0 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 1 0 0 % B、次いで 0.7 5 分間 1 0 0 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (2 2 0 nm)。注入 1 結果：純度：9 6.6 %；観察質量：7 3 5.2 5；保持時間：1.4 4 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 5 0 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：9 5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：9 5：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：5 0 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 1 0 0 % B、次いで 0.7 5 分間 1 0 0 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (2 2 0 nm)。注入 2 結果：純度：9 6.6 %；観察質量：7 3 5.2 5；保持時間：1.3 分。

【0 3 0 0】

実施例 2 5 3 6：(R)-5-((4-クロロ-2-(((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール

ー3-イル)メチル)アミノ)メチル)ー5-((3'-((3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)ー2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]ー3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル
【化183】

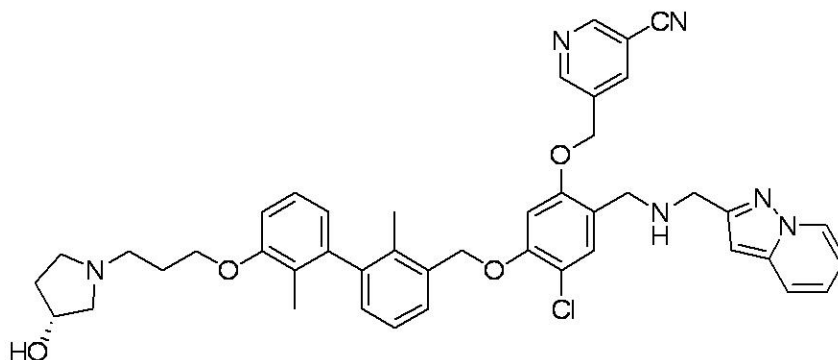


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて9～49% B、次いで5分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は97%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：98.5%；観察質量：735.27；保持時間：1.76分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：96.9%；観察質量：735.26；保持時間：1.53分。

【0301】

実施例2537：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-((3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)ー2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]ー3-イル)メトキシ)ー2-(((ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化184】



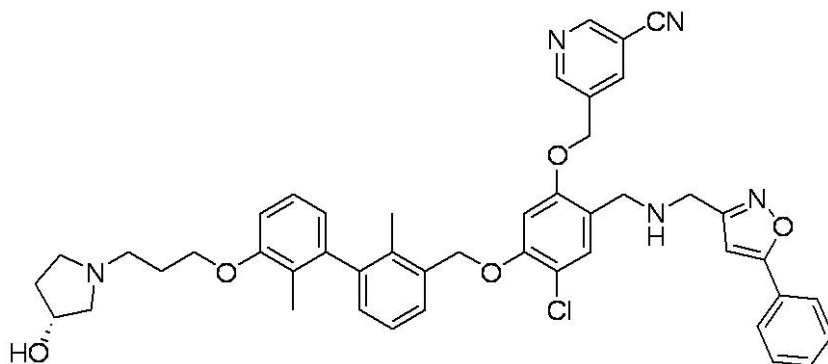
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含

有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 19～59 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 98 % であった。分析的 LC／MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL／分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：98.5 %；観察質量：757.24；保持時間：1.57 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL／分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：100.0 %；観察質量：757.25；保持時間：1.89 分。

【0302】

実施例 2538：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-((3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((5-フェニルイソキサゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化185】

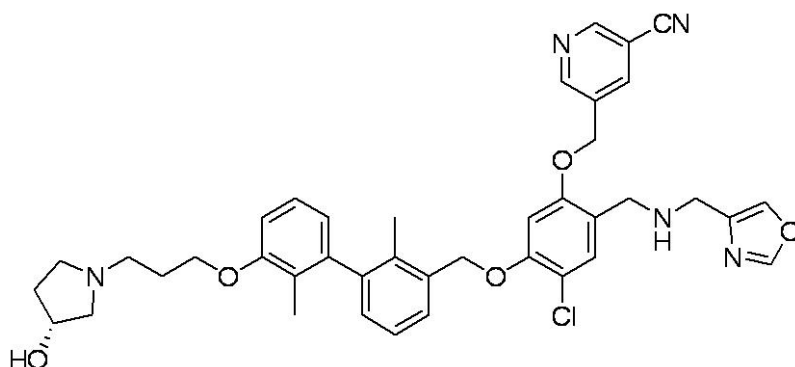


粗製物質を次の条件の分取 LC／MS で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 35～75 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 96 % であった。分析的 LC／MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL／分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：96.3 %；観察質量：784.27；保持時間：2.19 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL／分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：96.3 %；観察質量：784.26；保持時間：1.7 分。

【0303】

実施例 2539: (R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((オキサゾール-4-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化186】

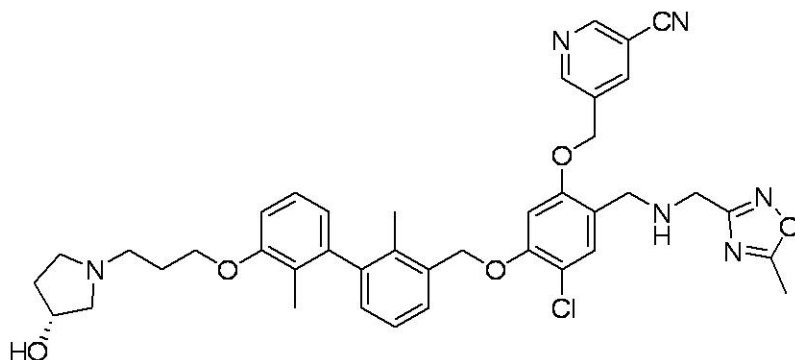


粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した: カラム: XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 勾配: 20 分間かけて 21~61% B、次いで 4 分間 100% B で保持; 流速: 20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析によるその推定純度は%であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件: カラム: Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:0.1% トリフルオロ酢酸含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:0.1% トリフルオロ酢酸含有水; 温度: 50℃; 勾配: 3 分間かけて 0% B~100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持; 流速: 1 mL/分; 注入 2 条件: カラム: Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 温度: 50℃; 勾配: 3 分間かけて 0% B~100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持; 流速: 1 mL/分; 検出: MS および UV (220 nm)。注入 2 結果: 純度: 98.3%; 観察質量: 708.27; 保持時間: 1.48 分。

【0304】

実施例 2540: (R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化187】



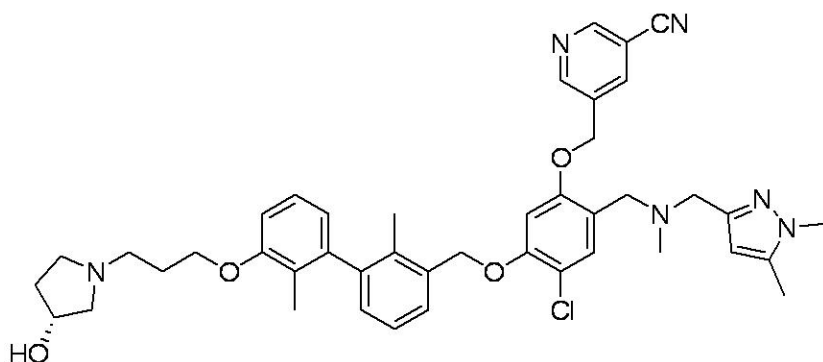
粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した: カラム: XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子; 移動相 A: 5:95 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 移動相 B: 95:5 アセトニトリル:10 mM 酢酸アンモニウム含有水; 勾配: 1

5分間かけて25～65%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は97%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：96.8%；観察質量：723.25；保持時間：1.5分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：723.25；保持時間：1.88分。

【0305】

実施例2541：(R)-5-((4-クロロ-2-(((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化188】



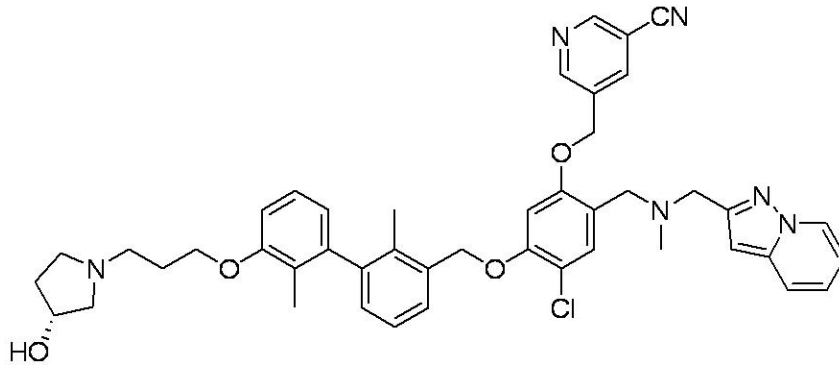
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、1.9×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて23～63%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：99.3%；観察質量：749.25；保持時間：1.91分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：95.7%；観察質量：749.26；保持時間：1.55分。

【0306】

実施例2542：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)

ー2-((メチル(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化189】

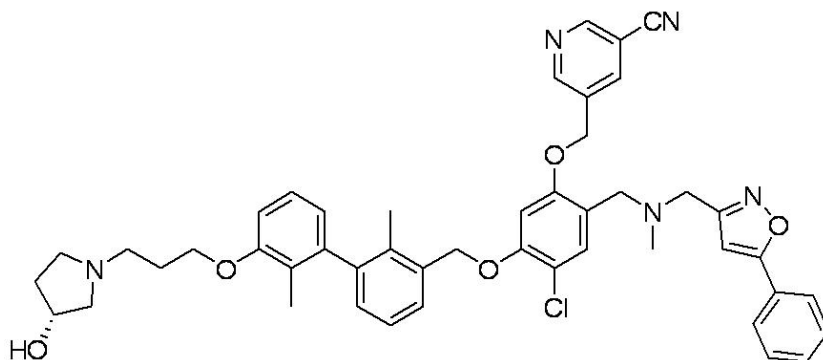


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて29～69% B、次いで5分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は98%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：98.3%；観察質量：771.25；保持時間：2.14分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：98.2%；観察質量：771.26；保持時間：1.6分。

【0307】

実施例2543：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル((5-フェニルイソキサゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化190】



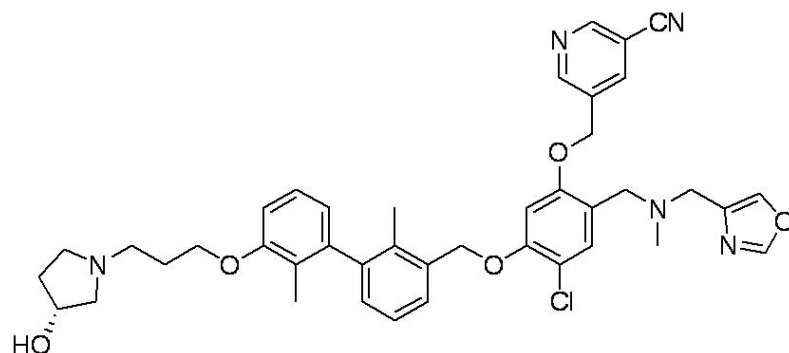
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：2

0分間かけて39～86%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は97%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：98.9%；観察質量：798.2；保持時間：2.42分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：96.8%；観察質量：798.23；保持時間：1.7分。

【0308】

実施例2544：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル(オキサゾール-4-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化191】



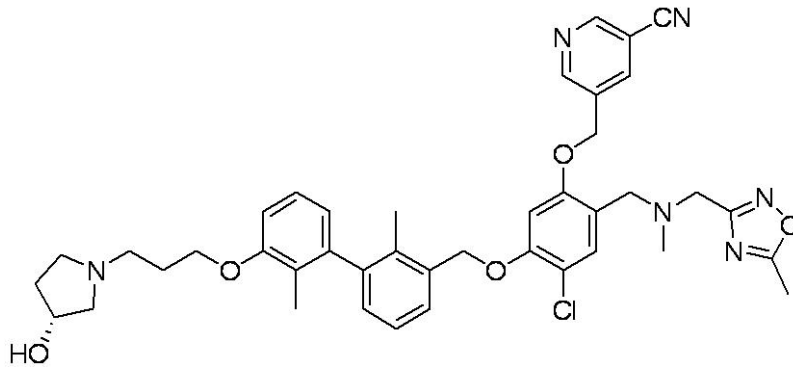
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、1.9×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて21～61%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は93%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：93.7%；観察質量：722.2；保持時間：1.48分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：92.9%；観察質量：722.25；保持時間：1.96分。

【0309】

実施例2545：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル(オキサゾール-4-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

－２－((メチル((５－メチル－１,２,４－オキサジアゾール－３－イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化１９２】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 31～80% B、次いで 4 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 93% であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：93.4%；観察質量：737.26；保持時間：1.51 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：96.9%；観察質量：737.25；保持時間：2.08 分。

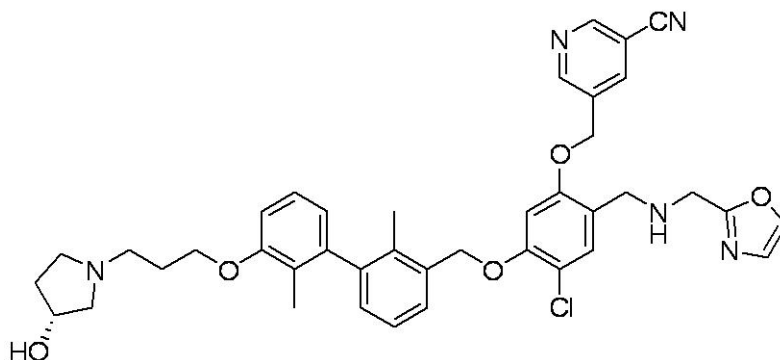
20

30

【0310】

実施例 2546：(R)－５－((４－クロロ－５－((３’－(３－(３－ヒドロキシピロリジン－１－イル)プロポキシ)－２,２’－ジメチル－[１,１’－ビフェニル]－３－イル)メトキシ)－２－((オキサゾール－２－イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化１９３】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：2

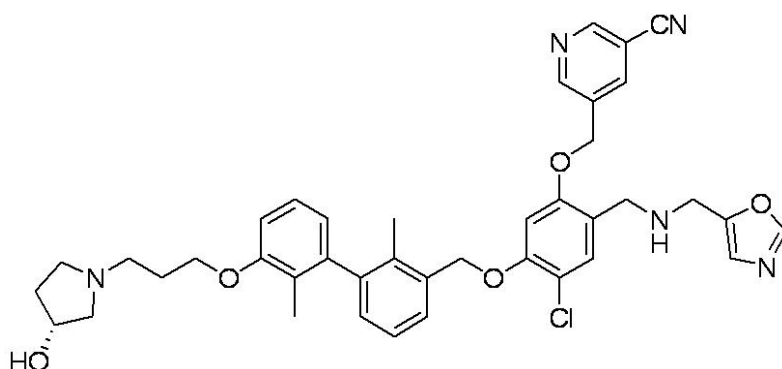
50

0分間かけて14～54%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は94%であった。2回の分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：94.0%；観察質量：708.27；保持時間：1.84分。

【0311】

実施例2547：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((オキサゾール-5-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化194】



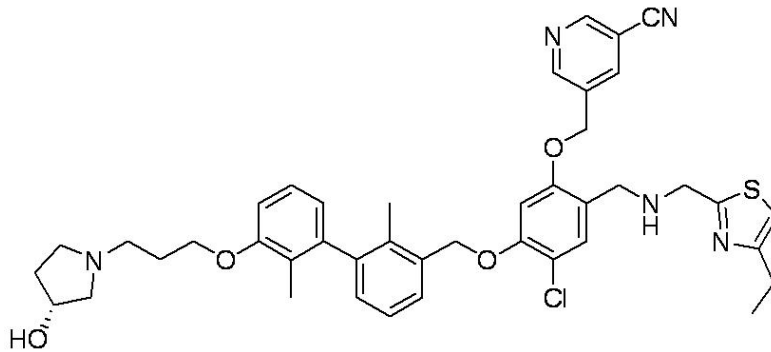
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、1.9×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて6～46%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は98%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：99.4%；観察質量：708.19；保持時間：1.8分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：97.8%；観察質量：708.17；保持時間：1.42分。

【0312】

実施例2548：(R)-5-((4-クロロ-2-(((4-エチルチアゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ

シ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化195】

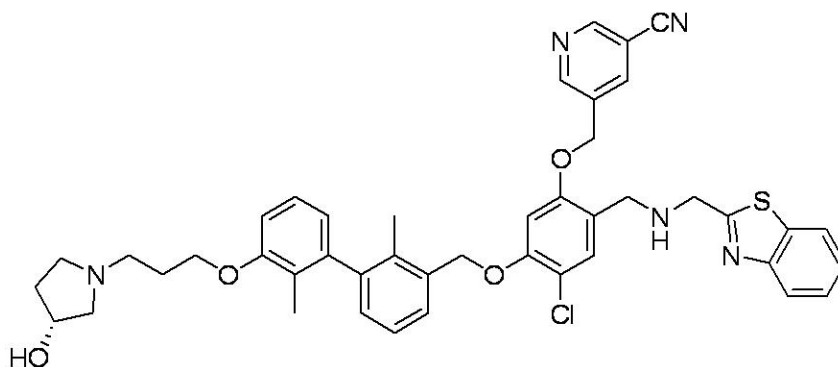


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて10～60% B、次いで5分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：96.2%；観察質量：752.16；保持時間：1.63分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：97.4%；観察質量：752.2；保持時間：2.14分。

【0313】

実施例2549：(R)-5-((2-(((ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化196】



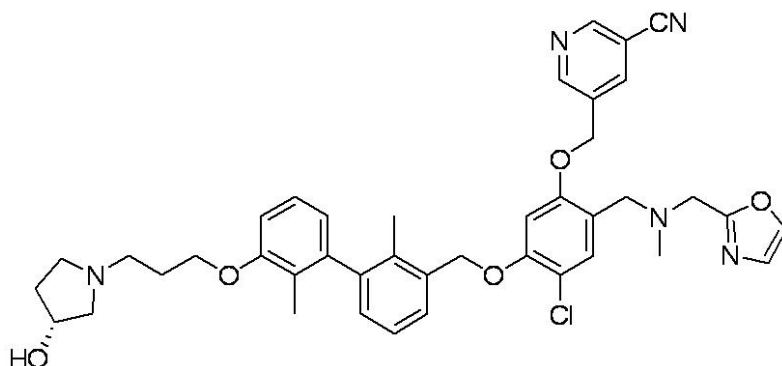
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：2

5分間かけて7～47%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は91%であった。分析的LC／MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：91.6%；観察質量：774.16；保持時間：2.21分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：91.3%；観察質量：774.15；保持時間：1.63分。

【0314】

実施例2550：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル(オキサゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化197】

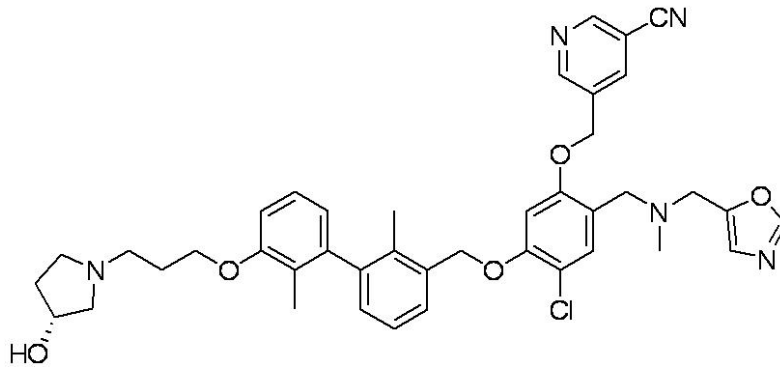


粗製物質を次の条件の分取LC／MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて7～47%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL／分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は92%であった。分析的LC／MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：95.1%；観察質量：722.22；保持時間：2.02分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL／分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：91.9%；観察質量：722.2；保持時間：1.48分。

【0315】

実施例2551：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン

－１－イル)プロポキシ)－２,２’－ジメチル－[１,１’－ビフェニル]－３－イル)メトキシ)
 －２－((メチル(オキサゾール－５－イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチ
 ノニトリル
 【化１９８】

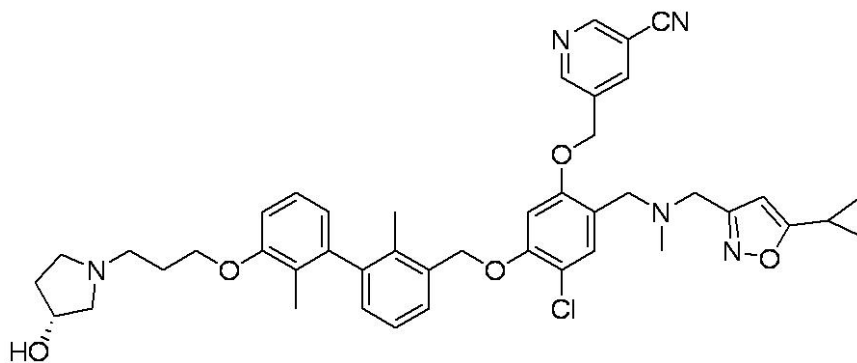


粗製物質を次の条件の分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：XBridge C18、１９×２０
 ０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：１０mM 酢酸アンモニウム含
 有水；移動相Ｂ：９５：５アセトニトリル：１０mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：２
 ０分間かけて２０～１００％Ｂ、次いで７分間１００％Ｂで保持；流速：２０mL／分。所
 望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、ＬＣＭＳ分析による
 推定純度は８８％であった。分析的ＬＣ／ＭＳを使用して、最終純度を決定した。注入１
 条件：カラム：Waters XBridge C18、２.１mm×５０mm、１.７μm粒子；移動相Ａ：
 ５：９５アセトニトリル：１０mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相Ｂ：９５：５アセト
 ニトリル：１０mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：５０℃；勾配：３分間かけて０％Ｂ
 ～１００％Ｂ、次いで０.７５分間１００％Ｂで保持；流速：１mL／分；検出：ＭＳおよ
 びＵＶ（２２０nm）。注入１結果：純度：９５.４％；観察質量：７２２.１９；保持時間：
 １.８４分。注入２条件：カラム：Waters XBridge C18、２.１mm×５０mm、１.７μ
 m粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：０.１％トリフルオロ酢酸含有水；移動相Ｂ
 ：９５：５アセトニトリル：０.１％トリフルオロ酢酸含有水；温度：５０℃；勾配：３分
 間かけて０％Ｂ～１００％Ｂ、次いで０.７５分間１００％Ｂで保持；流速：１mL／分；
 検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０nm）。注入２結果：純度：８８.０％；観察質量：７２２.１
 ７；保持時間：１.４３分。

【０３１６】

実施例２５５２：(R)－５－((４－クロロ－２－(((５－シクロプロピルイソキサゾール－
 ３－イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)－５－((３’－(３－(３－ヒドロキシピロリジン－
 １－イル)プロポキシ)－２,２’－ジメチル－[１,１’－ビフェニル]－３－イル)メトキシ)フ
 ェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化１９９】



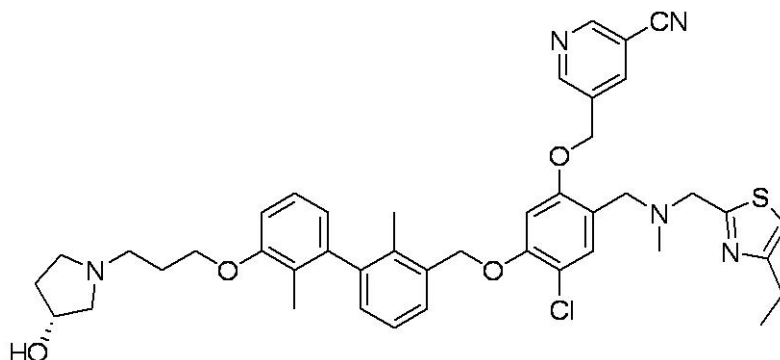
粗製物質を次の条件の分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：XBridge C18、１９×２０
 ０mm、５μm粒子；移動相Ａ：５：９５アセトニトリル：１０mM 酢酸アンモニウム含

有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 20～100% B、次いで 7 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 96% であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：95.6%；観察質量：762.21；保持時間：2.27 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：95.5%；観察質量：762.23；保持時間：1.63 分。

【0317】

実施例 2553：(R)-5-((4-クロロ-2-(((4-エチルチアゾール-2-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化200】

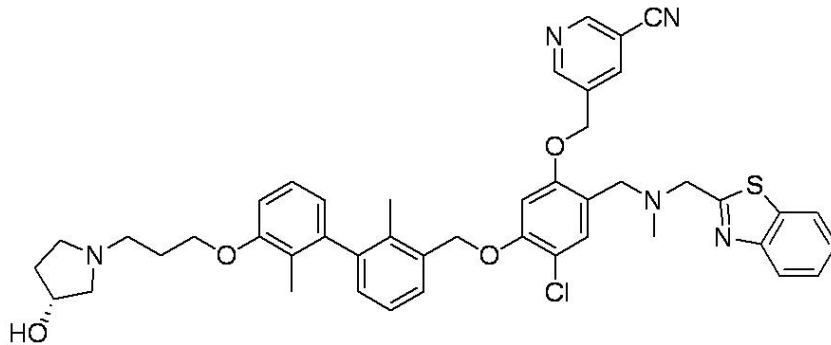


粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 20～100% B、次いで 7 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 88% であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：98.2%；観察質量：766.18；保持時間：2.18 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：88.3%；観察質量：766.19；保持時間：1.62 分。

【0318】

実施例 2554：(R)-5-((2-(((ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)(メチル)ア

ミノ)メチル)－４－クロロ－５－((３’－(３－(３－ヒドロキシピロリジン－１－イル)プロポキシ)－２,２’－ジメチル－[１,１’－ビフェニル]－３－イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル
【化２０１】

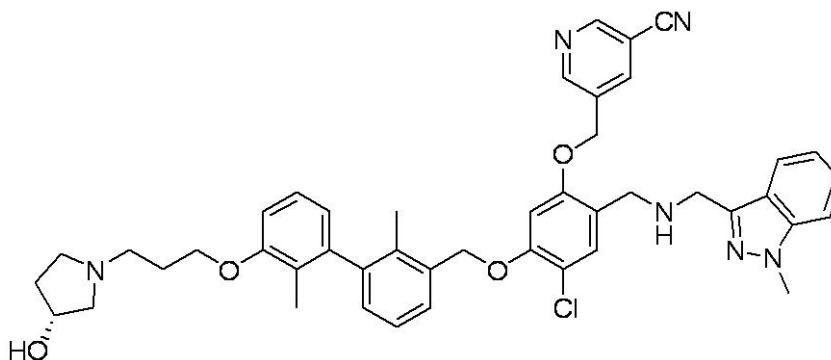


粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25 分間かけて 20～100 % B、次いで 6 分間 100 % B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 95 % であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0 %；観察質量：788.15；保持時間：2.25 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：94.8 %；観察質量：788.17；保持時間：1.63 分。

【0319】

実施例 2555：(R)－５－((４－クロロ－５－((３’－(３－(３－ヒドロキシピロリジン－１－イル)プロポキシ)－２,２’－ジメチル－[１,１’－ビフェニル]－３－イル)メトキシ)－２－(((１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化２０２】



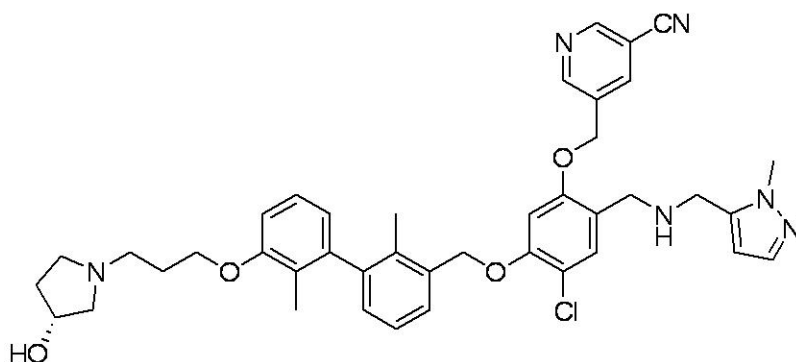
粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：2

0分間かけて22～62%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は87%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：86.8%；観察質量：771.25；保持時間：2.01分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：93.3%；観察質量：771.26；保持時間：1.64分。

【0320】

実施例2556：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化203】



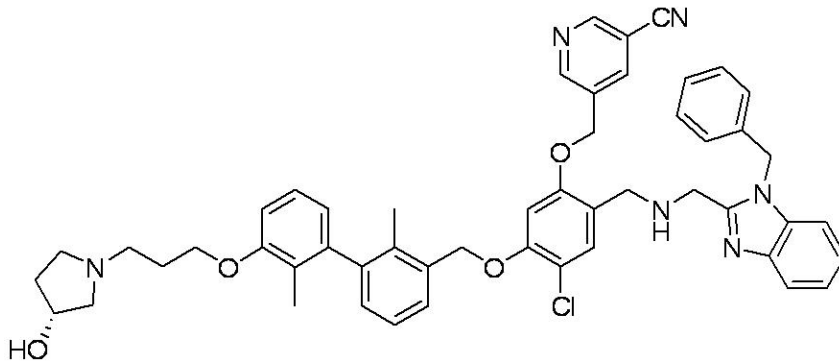
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、1.9×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて20～100%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は97%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：96.9%；観察質量：721.22；保持時間：1.47分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：98.0%；観察質量：721.27；保持時間：1.83分。

【0321】

実施例2557：(R)-5-((2-((((1-ベンジル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジ

ン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ
(フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化204】

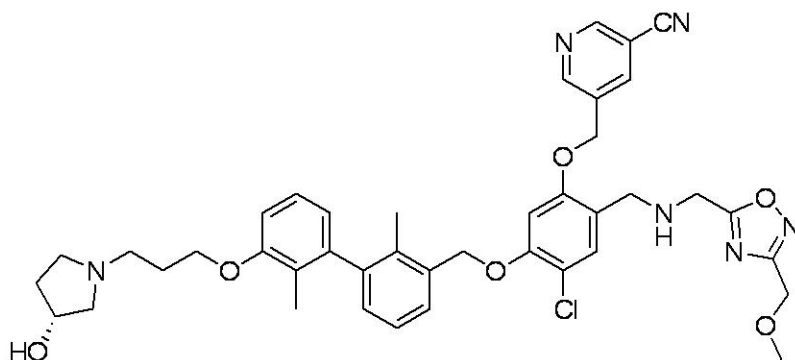


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて20～100% B、次いで5分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は99%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：847.25；保持時間：2.2分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：98.8%；観察質量：847.25；保持時間：1.78分。

【0322】

実施例2558：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((((3-(メトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化205】



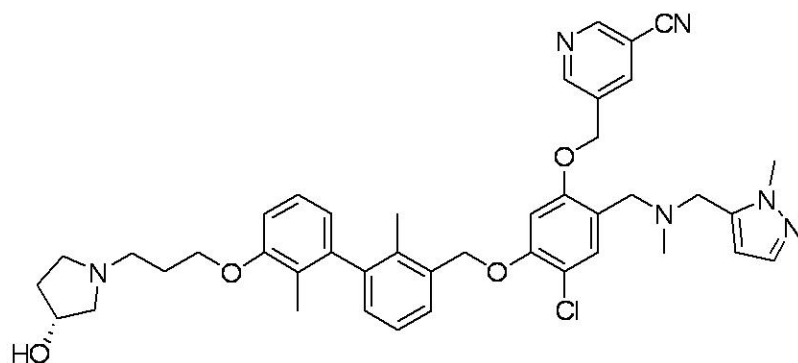
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：22分間かけて19～100% B、次いで4分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所

望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は89%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：90.6%；観察質量：753.19；保持時間：1.79分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：88.9%；観察質量：753.19；保持時間：1.49分。

【0323】

実施例2559：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化206】

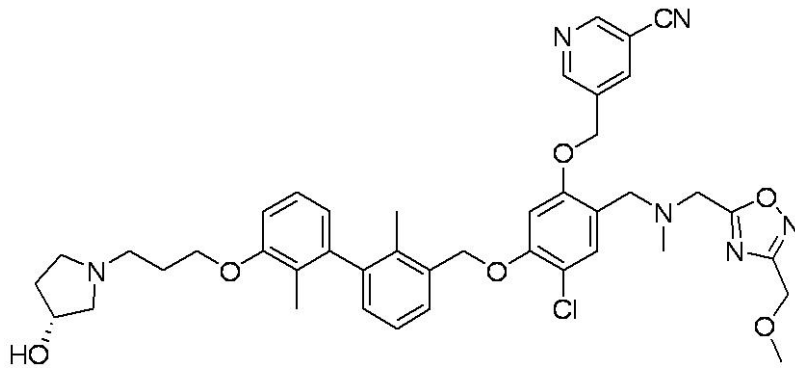


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて20～100%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は93%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：92.8%；観察質量：735.25；保持時間：1.99分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：92.7%；観察質量：735.29；保持時間：1.45分。

【0324】

実施例2560：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((3-(メトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)(メチル

)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル
【化207】



10

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて24～64% B、次いで4分間100% Bで保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は84%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：89.2%；観察質量：767.25；保持時間：2.07分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：84.4%；観察質量：767.24；保持時間：1.56分。

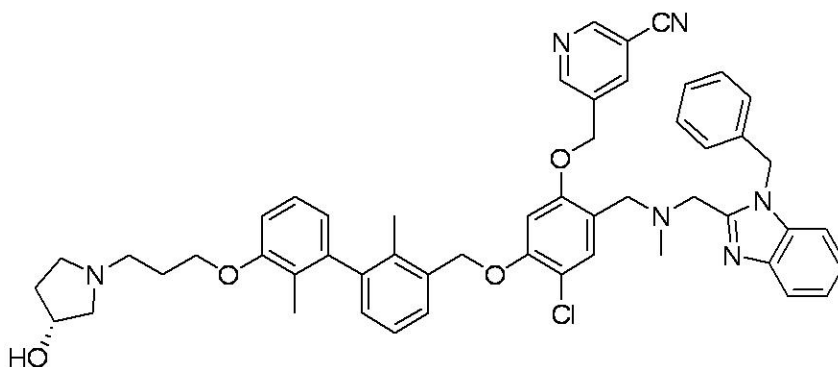
20

30

【0325】

実施例2561：(R)-5-((2-(((1-benzyl-1H-benzodazole-2-yl)methyl)(methyl)amino)methyl)-4-chloro-5-((3'-(3-hydroxypyrrolidin-1-yl)propoxy)-2,2'-dimethyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methoxy)nicotinonitrile

【化208】



40

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：2

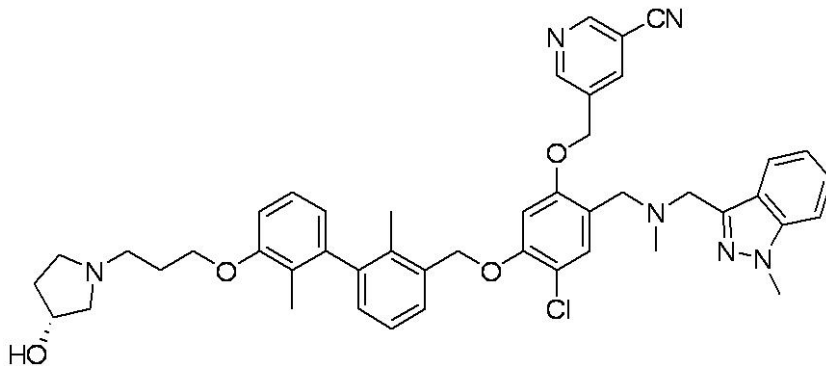
50

0分間かけて20～100%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は93%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：92.6%；観察質量：861.28；保持時間：1.78分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：93.4%；観察質量：861.29；保持時間：2.21分。

【0326】

実施例2562：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル((1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化209】



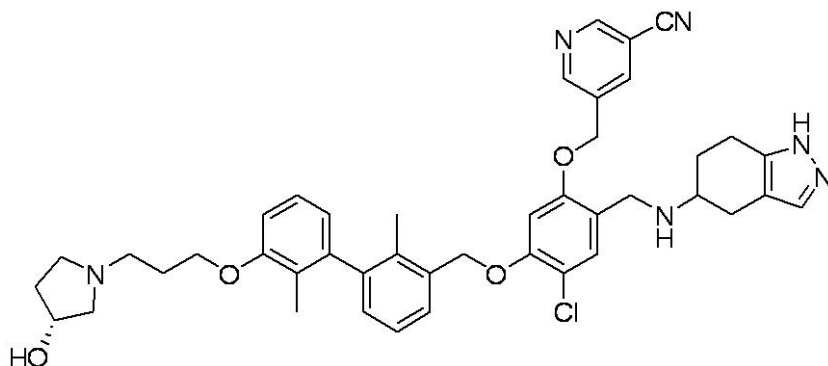
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；勾配：20分間かけて12～57%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件の分取LC/MSによりさらに精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて27～72%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は99%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：98.9%；観察質量：785.35；保持時間：1.64分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100

%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：785.28；保持時間：2.29分。

【0327】

実施例2563：5-((4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化210】



粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25分間かけて13～53%B、次いで6分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は95%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：96.1%；観察質量：747.21；保持時間：1.45分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：94.9%；観察質量：747.22；保持時間：1.39分。

【0328】

実施例2564：5-((4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((メチル(4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

20

30

40

50

CN1Cc2c3c(ccc2N1)C=CN3COc4cc(OCc5cc(C)c6cc(C)cc6cc5OCN7CCCC7)c(Cl)cc4Oc5ccc(C)c6cc(C)cc6c5[illegible]

粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、19×200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25 分間かけて 30～70% B、次いで 4 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 96% であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条

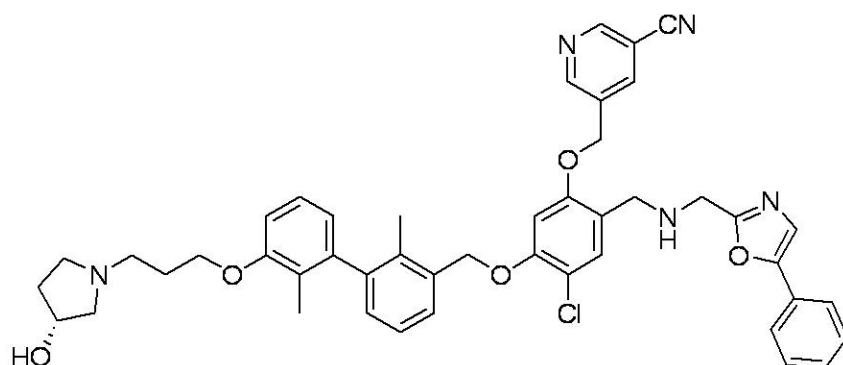
件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：96.1%；観察質量：757.17；保持時間：1.63分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：757.2；保持時間：1.75分。

10

【0330】

実施例2566：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((((5-フェニルオキサゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化213】



20

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて38～78%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は100%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：784.21；保持時間：1.99分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：784.22；保持時間：1.61分。

30

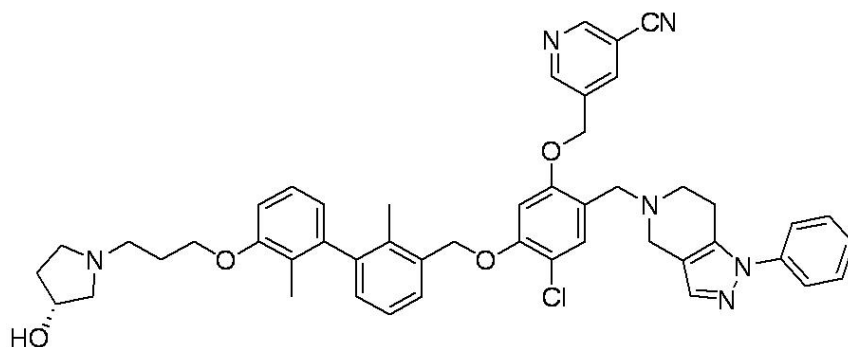
40

【0331】

実施例2567：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1-フェニル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

50

【化 2 1 4】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20 分間かけて 42～82 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 97 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：98.7 %；観察質量：809.26；保持時間：2.28 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：96.7 %；観察質量：809.27；保持時間：1.61 分。

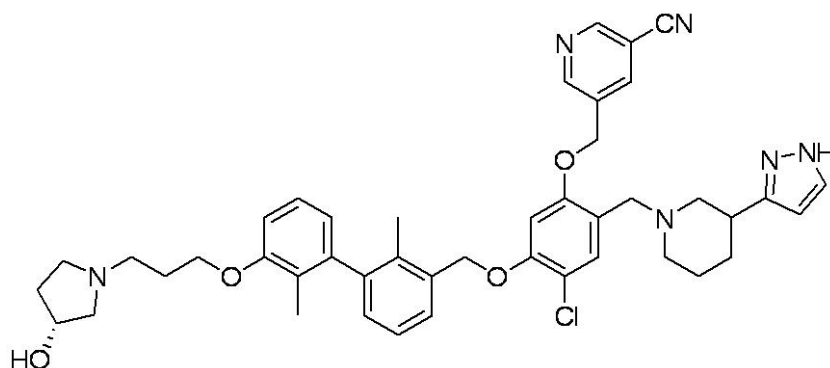
20

【0 3 3 2】

実施例 2568：5-((2-((3-(1H-ピラゾール-3-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((3'-(3-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

30

【化 2 1 5】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；勾配：20 分間かけて 8～48 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度

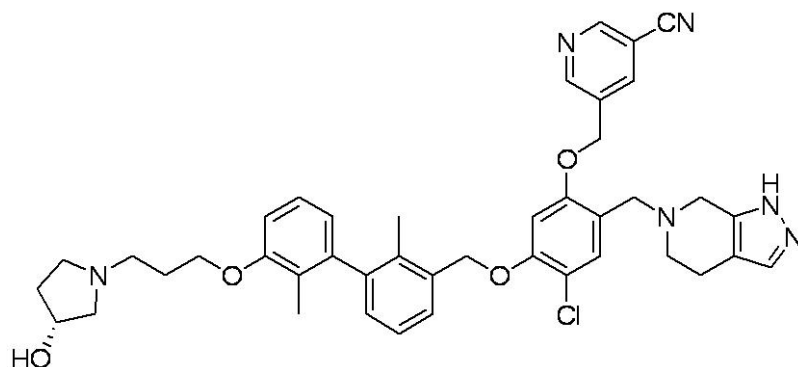
50

は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：95.7%；観察質量：761.23；保持時間：1.49分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：97.6%；観察質量：761.28；保持時間：1.91分。

【0333】

実施例2569：(R)-5-((4-クロロ-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化216】

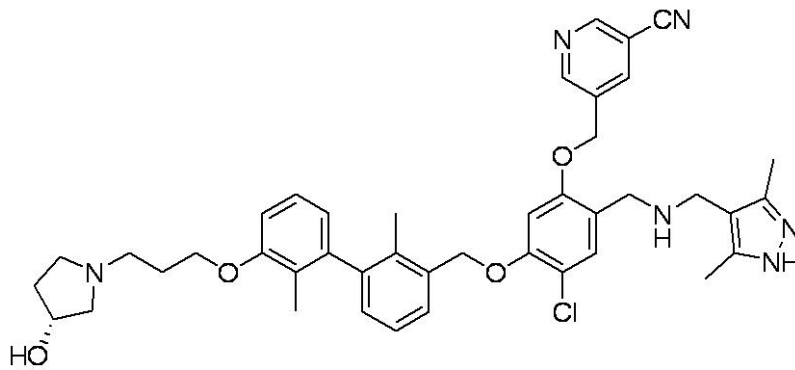


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、19×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；勾配：23分間かけて15～55%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は98%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：733.19；保持時間：1.93分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：98.1%；観察質量：733.22；保持時間：1.52分。

【0334】

実施例2570：(R)-5-((4-クロロ-2-(((3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノ

キシ)メチル)ニコチノニトリル
【化 2 1 7】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：25 分間かけて 8～48 % B、次いで 6 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 97 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：98.6 %；観察質量：735.25；保持時間：1.65 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B～100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：96.8 %；観察質量：735.28；保持時間：1.41 分。

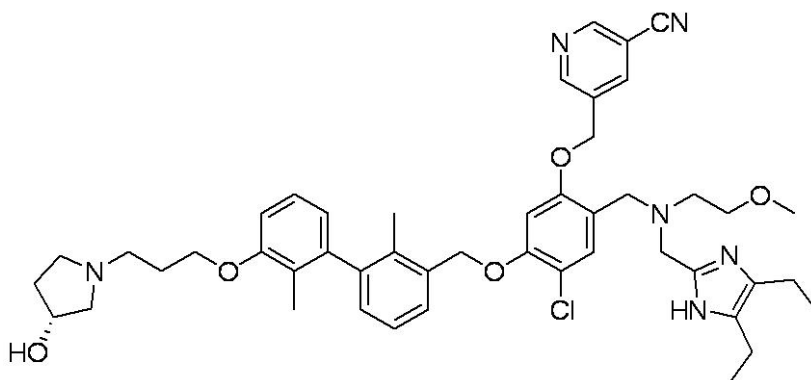
20

30

【0335】

実施例 2571：(R)-5-((4-クロロ-2-(((4,5-ジエチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)(2-メトキシエチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 2 1 8】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、19 × 200 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：2

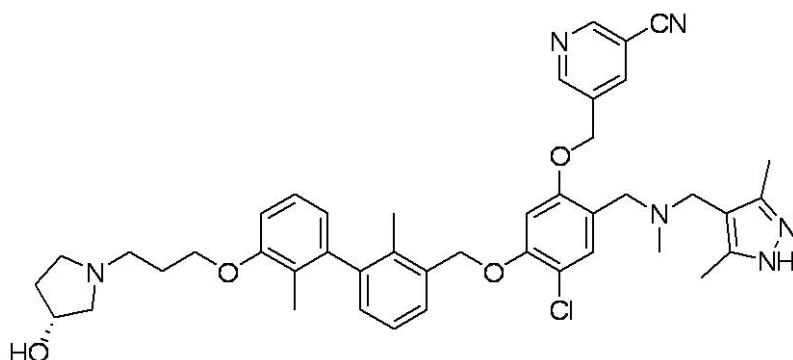
50

5分間かけて23～63%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は94%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：95.6%；観察質量：821.38；保持時間：1.69分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：94.5%；観察質量：821.35；保持時間：1.99分。

【0336】

実施例2572：(R)-5-((4-クロロ-2-(((3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)プロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化219】



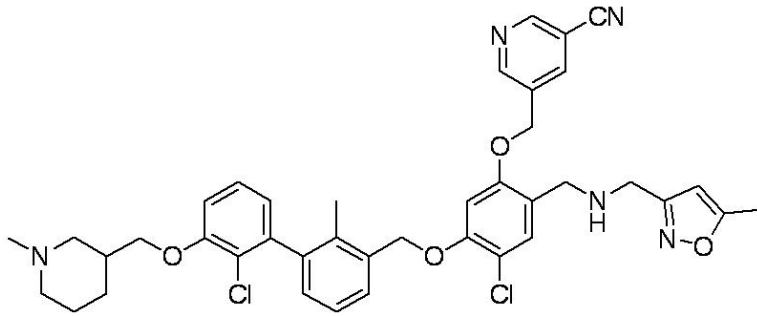
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、1.9×200mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：20分間かけて19～64%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は92%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：92.3%；観察質量：749.22；保持時間：1.43分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：94.8%；観察質量：749.3；保持時間：1.78分。

【0337】

実施例2575：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((

5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノ
ニトリル

【化220】

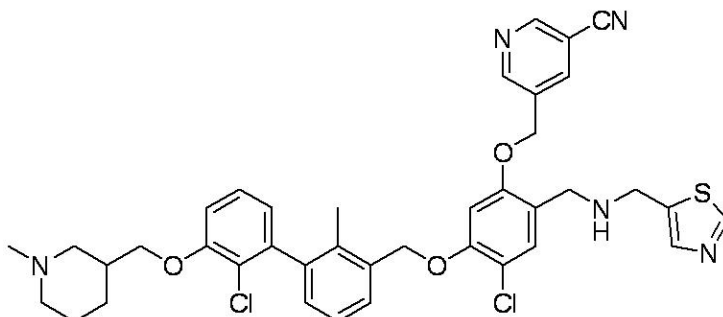


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間40%Bで保持、20分間かけて40～80%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は100%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：726.2；保持時間：1.56分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：726.17；保持時間：2.08分。

【0338】

実施例2576：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((チアゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化221】



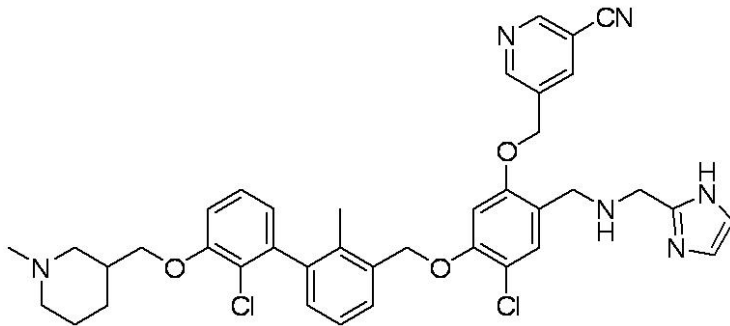
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間32%Bで保持、22分間かけて32～72%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥さ

せ、LCMS分析による推定純度は95%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：95.4%；観察質量：728.14；保持時間：1.48分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：98.4%；観察質量：728.13；保持時間：2.02分。

【0339】

実施例2577：5-((2-(((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化222】

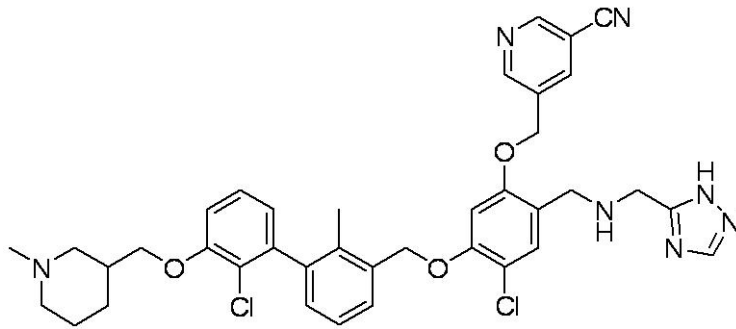


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間21%Bで保持、25分間かけて21～61%B、次いで5分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は95%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：94.7%；観察質量：711.19；保持時間：1.38分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：97.8%；観察質量：711.17；保持時間：1.8分。

【0340】

実施例2578：5-((2-(((1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコ

チノニトリル
【化 2 2 3】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 20 % B で保持、20 分間かけて 20 ~ 60 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：2.0 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 95 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：98.0 %；観察質量：712.16；保持時間：1.74 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：95.1 %；観察質量：712.14；保持時間：1.43 分。

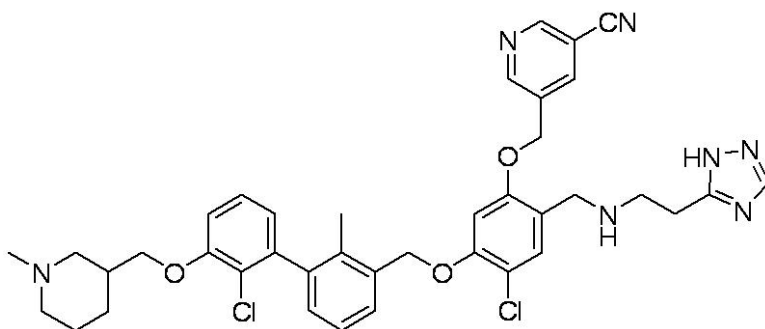
20

30

【0341】

実施例 2579：5 - ((2 - (((2 - (1H - 1,2,4 - トリアゾール - 5 - イル) エチル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 5 - ((2' - クロロ - 2 - メチル - 3' - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メトキシ) - [1,1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル

【化 2 2 4】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 20 % B で保持、20 分間かけて 20 ~ 60 % B、次いで 5 分間 100 % B で保

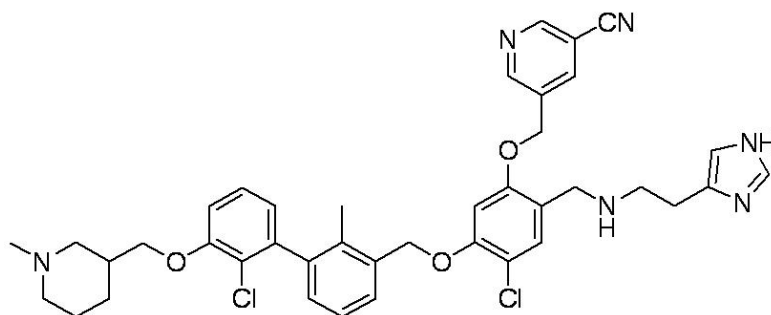
50

持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は98%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：726.2；保持時間：1.76分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：98.0%；観察質量：726.16；保持時間：1.43分。

【0342】

実施例2580：5-((2-(((2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチンニトリル

【化225】



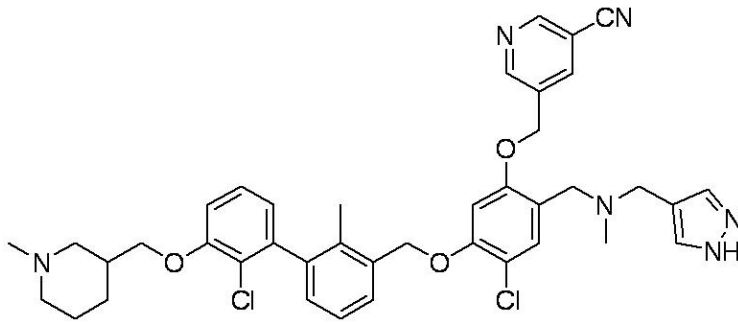
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200 mm×19 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間20% Bで保持、20分間かけて20～60% B、次いで5分間100% Bで保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は99%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：725.2；保持時間：1.83分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：98.9%；観察質量：725.25；保持時間：1.34分。

【0343】

実施例2581：5-((2-(((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3

－イル)メトキシ)－[1,1'－ビフェニル]－3－イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチ
ノニトリル

【化226】



10

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 22 % B で保持、25 分間かけて 22 ~ 62 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 97 % であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：97.4 %；観察質量：725.19；保持時間：1.85 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：97.0 %；観察質量：725.19；保持時間：1.46 分。

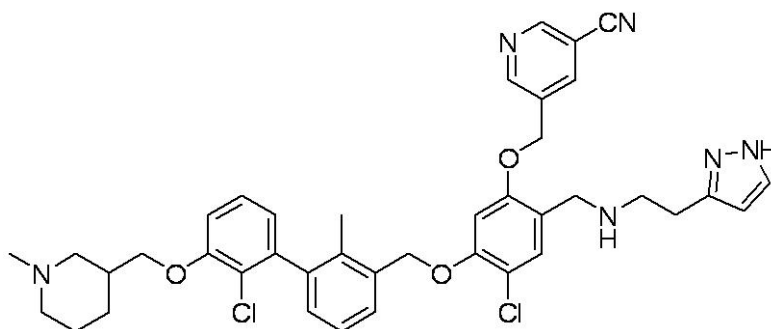
20

30

【0344】

実施例 2582：5－((2－(((2－(1H－ピラゾール－3－イル)エチル)アミノ)メチル)－4－クロロ－5－((2'－クロロ－2－メチル－3'－((1－メチルピペリジン－3－イル)メトキシ)－[1,1'－ビフェニル]－3－イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化227】



40

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配

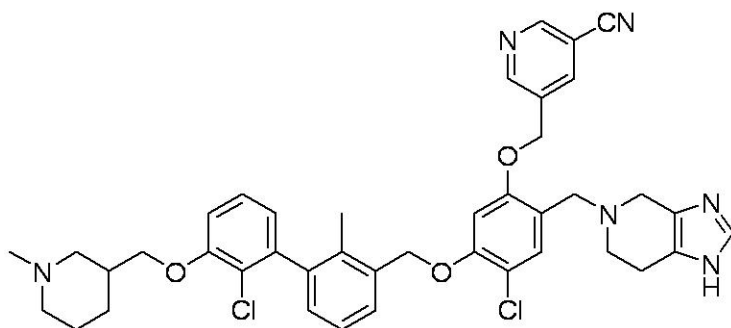
50

：0分間26%Bで保持、20分間かけて26～66%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は97%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：97.1%；観察質量：725.2；保持時間：1.49分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：96.7%；観察質量：725.2；保持時間：1.88分。

【0345】

実施例2583：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

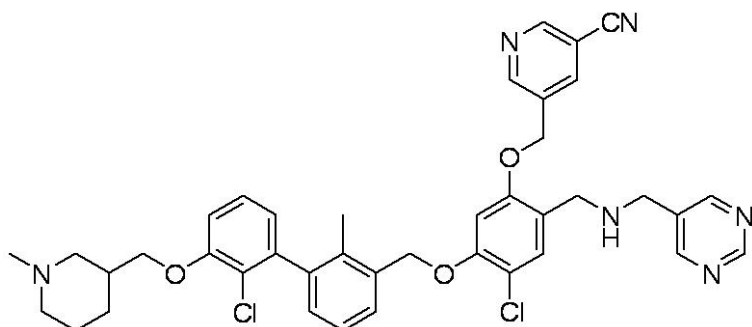
【化228】



粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間25%Bで保持、25分間かけて25～65%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：95.6%；観察質量：737.18；保持時間：1.89分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：97.4%；観察質量：737.2；保持時間：1.34分。

【0346】

実施例 2584：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((ピリミジン-5-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル
【化229】

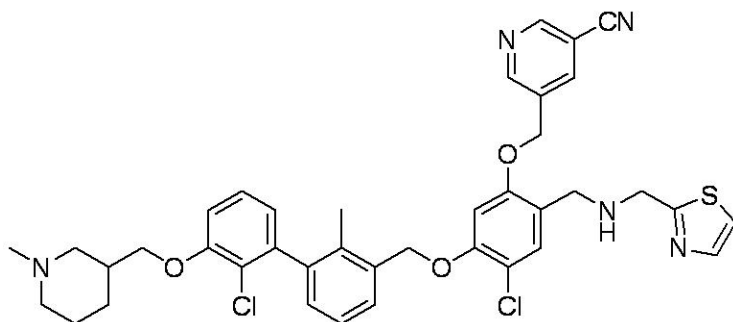


粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0 分間 16% B で保持、23 分間かけて 16～56% B、次いで 4 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 99% であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B ～ 100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0%；観察質量：723.16；保持時間：1.45 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B ～ 100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：99.4%；観察質量：723.22；保持時間：1.77 分。

【0347】

実施例 2585：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((チアゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化230】



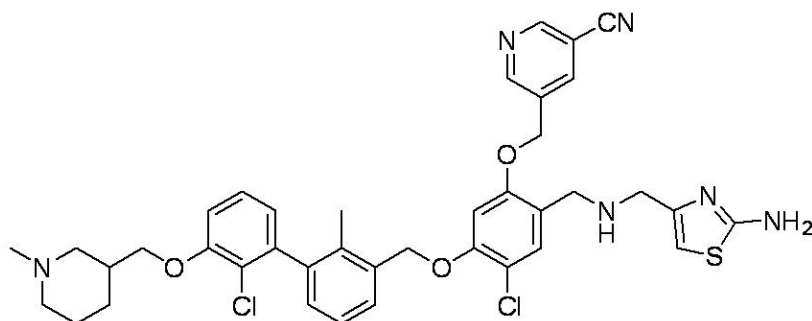
粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 33% B で保持、25 分間かけて 33～73% B、次いで 4 分間 100% B で保

持；流速：20 mL／分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は99%であった。分析的LC／MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL／分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：728.14；保持時間：2.11分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL／分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：98.7%；観察質量：728.11；保持時間：1.52分。

【0348】

実施例2586：5-((2-(((2-アミノチアゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化231】

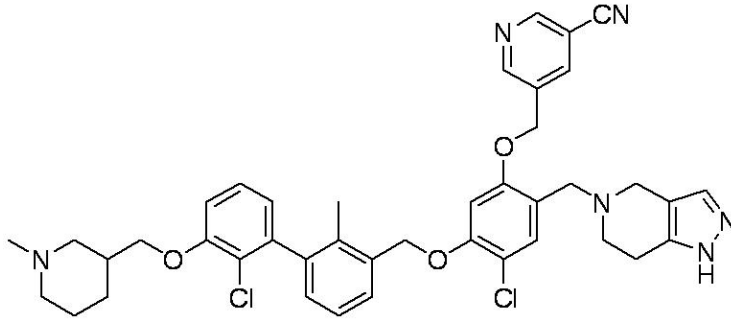


粗製物質を次の条件の分取LC／MSで精製した：カラム：XBridge C18、200 mm×19 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間29% Bで保持、20分間かけて29～69% B、次いで4分間100% Bで保持；流速：20 mL／分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は95%であった。分析的LC／MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL／分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：95.4%；観察質量：743.18；保持時間：1.46分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL／分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：97.2%；観察質量：743.18；保持時間：1.87分。

【0349】

実施例2587：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,

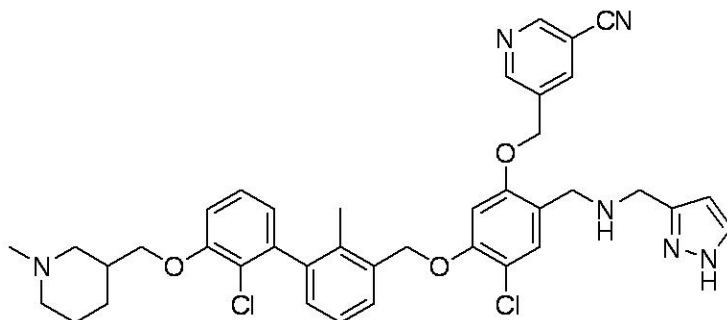
4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル
【化232】



粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0分間18%Bで保持、23分間かけて18～58%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は88%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：98.8%；観察質量：737.21；保持時間：1.46分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：88.4%；観察質量：737.19；保持時間：1.98分。

【0350】

実施例2588：5-((2-(((1H-ピラゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル
【化233】



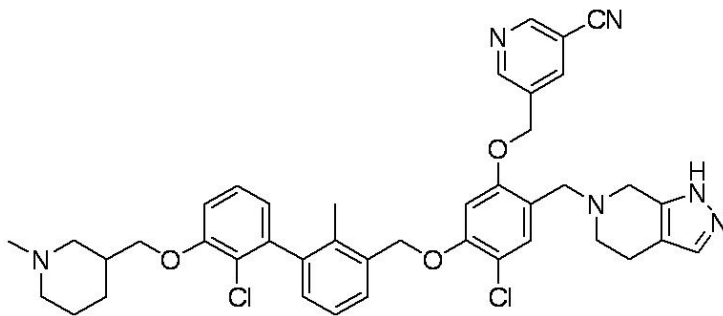
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間28%Bで保持、20分間かけて28～69%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクシ

ン回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は98%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：97.7%；観察質量：711.19；保持時間：1.47分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：98.8%；観察質量：711.18；保持時間：1.8分。

【0351】

実施例2589：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1,4,5,7-テトラヒドロ-6H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-6-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化234】

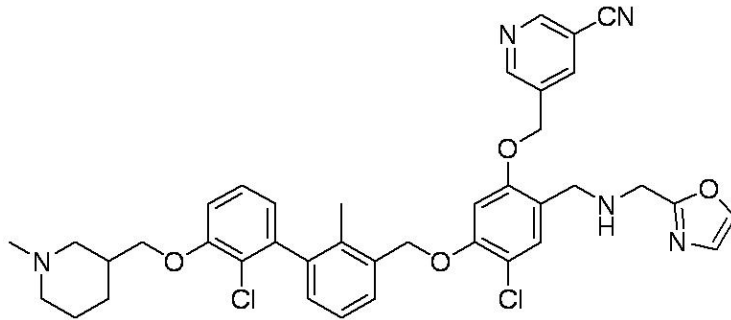


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間42%Bで保持、23分間かけて42～83%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は98%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：98.0%；観察質量：737.2；保持時間：2.1分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：98.6%；観察質量：737.22；保持時間：1.57分。

【0352】

実施例2590：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((オキサゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 2 3 5】



10

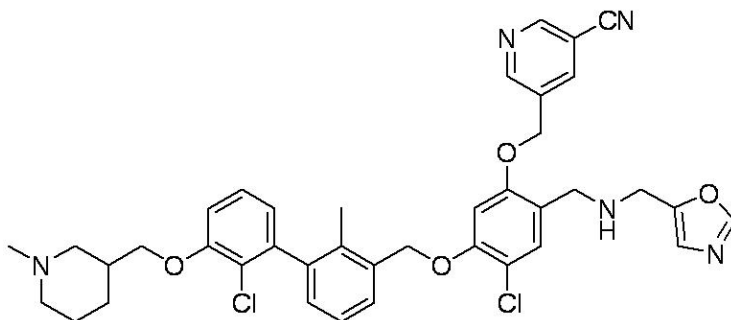
粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 35 % B で保持、20 分間かけて 35 ~ 75 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 95 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：95.4 %；観察質量：712.16；保持時間：1.49 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：98.3 %；観察質量：712.17；保持時間：1.98 分。

20

【0 3 5 3】

実施例 2591：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-(1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((オキサゾール-5-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 2 3 6】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 34 % B で保持、20 分間かけて 34 ~ 74 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 96 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終

50

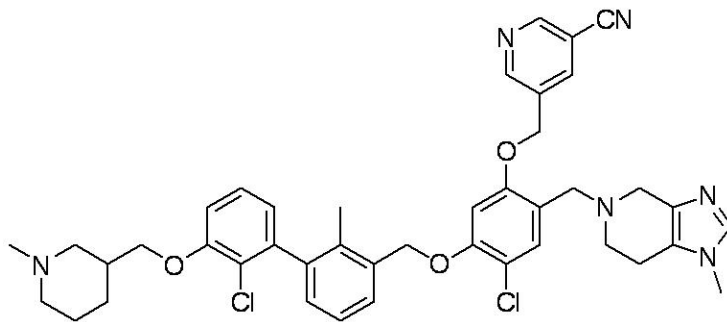
純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：712.23；保持時間：1.8分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：96.5%；観察質量：712.22；保持時間：1.44分。

10

【0354】

実施例2592：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((1-メチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-5-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化237】



20

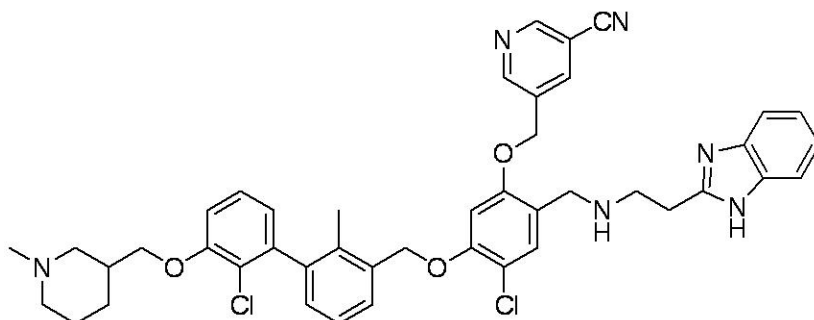
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200 mm×19 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0分間16%Bで保持、22分間かけて16～56%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件の分取LC/MSによりさらに精製した：カラム：XBridge C18、200 mm×19 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間26%Bで保持、25分間かけて26～66%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は95%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：751.19；保持時間：1.99分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：95.4%；観察質量：751.22；保持時間：1.35分。

30

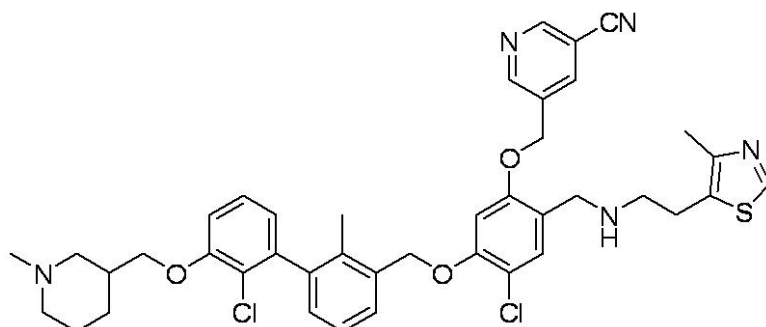
40

50

【化 2 3 8】



【化 2 3 9】

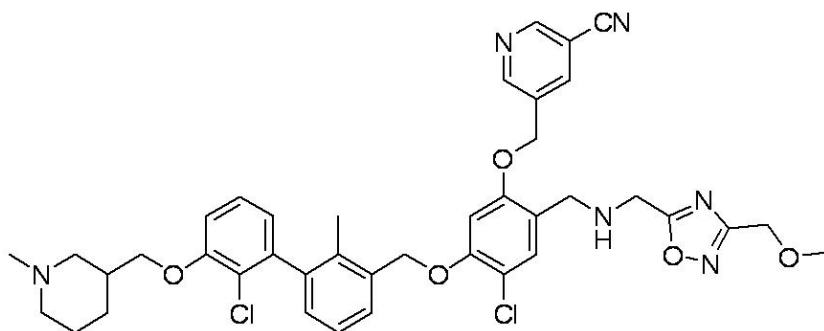


粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 35 % B で保持、20 分間かけて 35 ~ 75 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 97 % であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：98.4 %；観察質量：756.18；保持時間：2.04 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：97.1 %；観察質量：756.14；保持時間：1.48 分。

【0357】

実施例 2595：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((3-(メトキシメチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 240】



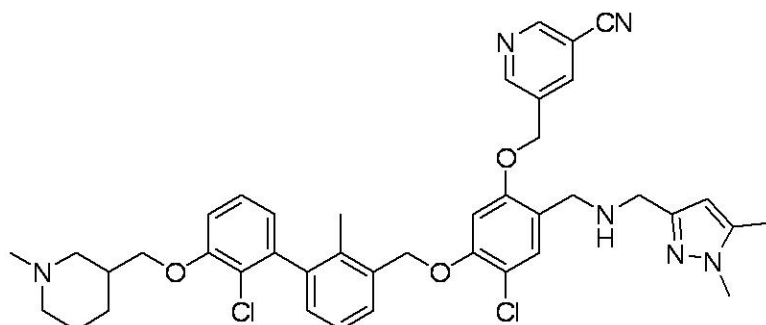
粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 35 % B で保持、20 分間かけて 35 ~ 75 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 100 % であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0 %；観察質量：757.18；保持時間：2.03 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B

で保持；流速：1 mL／分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：757.21；保持時間：1.53分。

【0358】

実施例2596：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化241】



粗製物質を次の条件の分取LC／MSで精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間30%Bで保持、25分間かけて30～70%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20 mL／分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は98%であった。分析的LC／MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL／分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：97.5%；観察質量：739.19；保持時間：1.55分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL／分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：98.2%；観察質量：739.22；保持時間：1.93分。

【0359】

実施例2597：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

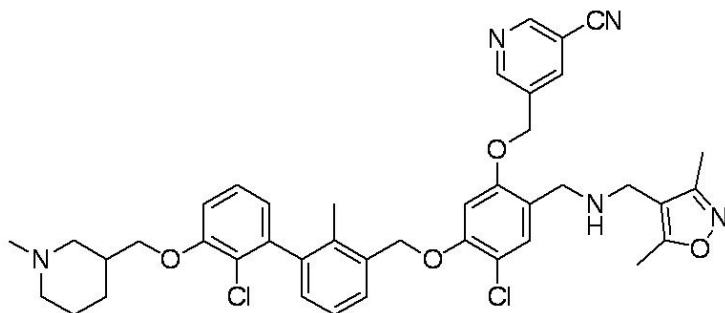
20

30

40

50

【化 2 4 2】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 37 % B で保持、20 分間かけて 37 ~ 77 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 99 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：99.3 %；観察質量：740.22；保持時間：2.1 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：99.4 %；観察質量：740.23；保持時間：1.53 分。

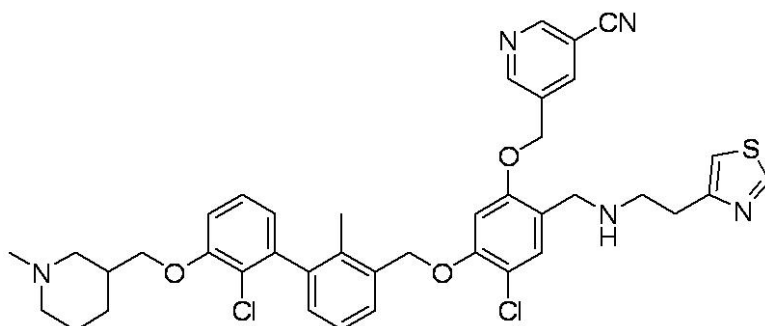
20

【0360】

実施例 2598：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-(チアゾール-4-イル)エチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

30

【化 2 4 3】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 30 % B で保持、20 分間かけて 30 ~ 70 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 98 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終

50

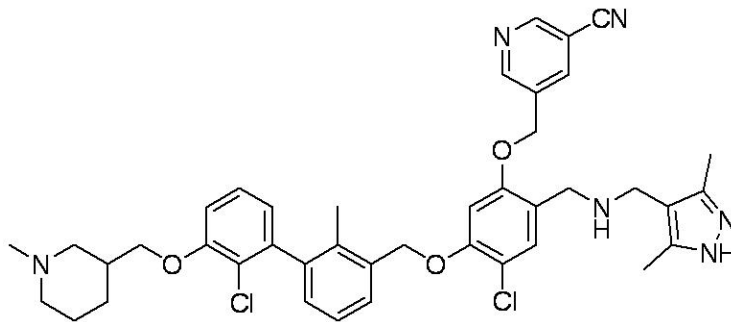
純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：98.3%；観察質量：742.2；保持時間：1.95分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：99.3%；観察質量：742.18；保持時間：1.55分。

10

【0361】

実施例2599：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化244】



20

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200 mm×19 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間27%Bで保持、20分間かけて27～67%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は97%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：99.0%；観察質量：739.25；保持時間：1.82分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：97.2%；観察質量：739.26；保持時間：1.46分。

30

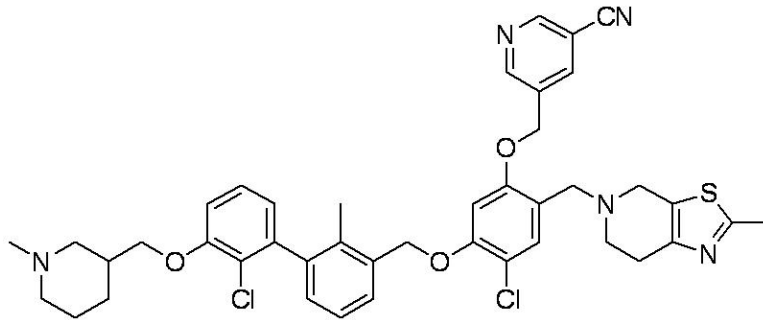
40

【0362】

実施例2600：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-メチル-6,7-ジヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-5(4H)-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

50

【化 2 4 5】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 45 % B で保持、22 分間かけて 45 ~ 85 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 95 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：94.9 %；観察質量：768.19；保持時間：2.19 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：97.5 %；観察質量：768.22；保持時間：1.51 分。

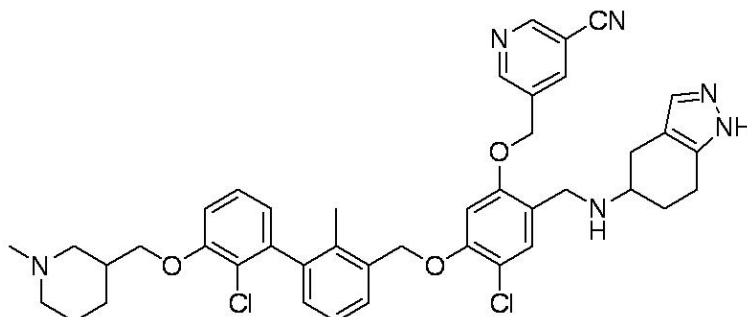
20

【0363】

実施例 2601：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-(1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インダゾール-5-イル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

30

【化 2 4 6】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 25 % B で保持、22 分間かけて 25 ~ 65 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥さ

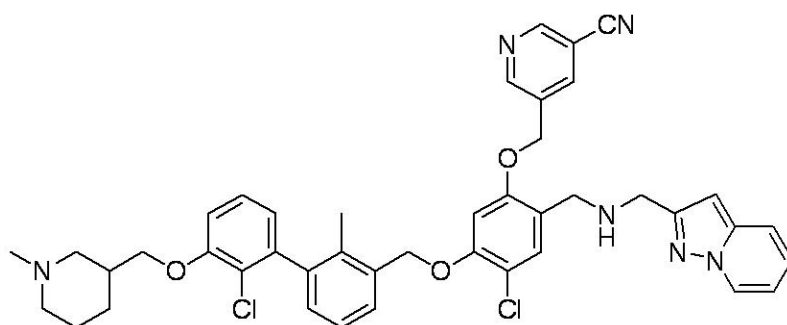
50

せ、LCMS分析による推定純度は97%であった。2回の分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：220nmのUV。注入2条件：カラム：Waters Acquity UPLC BEH C18、2.1×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1.0mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：97.0%；観察質量：751.3；保持時間：1.77分。

【0364】

実施例2602：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルメチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化247】



粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間39%Bで保持、20分間かけて39～79%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は99%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：761.22；保持時間：1.95分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：99.3%；観察質量：761.23；保持時間：1.57分。

【0365】

実施例2603：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((5-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

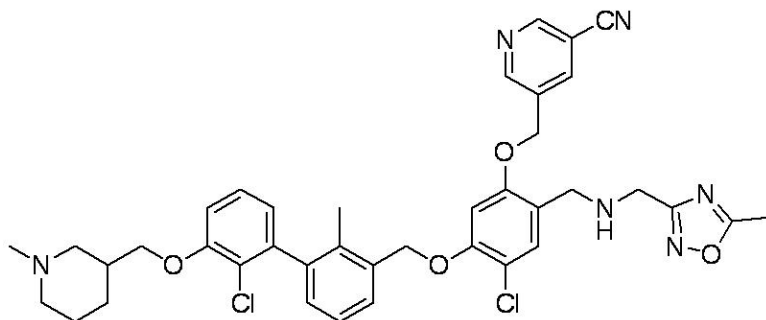
20

30

40

50

【化 2 4 8】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 38 % B で保持、20 分間かけて 38 ~ 78 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 99 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：98.9 %；観察質量：727.19；保持時間：1.53 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：99.0 %；観察質量：727.18；保持時間：1.9 分

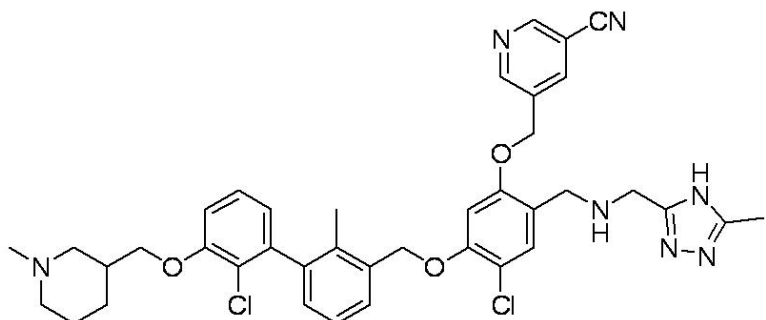
20

【0366】

30

実施例 2604：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-(1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((5-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 2 4 9】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 29 % B で保持、20 分間かけて 29 ~ 69 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥さ

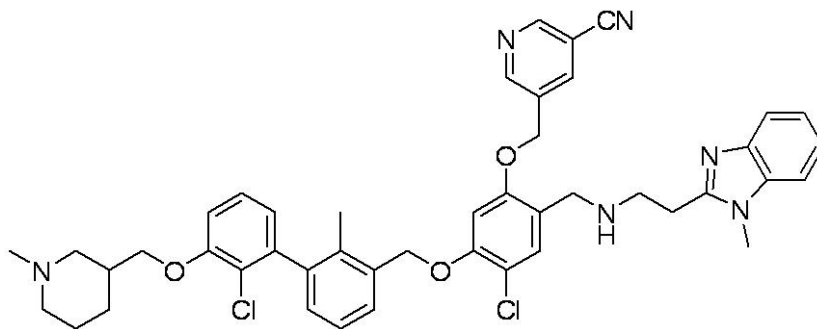
50

せ、LCMS分析による推定純度は93%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：93.7%；観察質量：726.2；保持時間：1.78分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：92.7%；観察質量：726.24；保持時間：1.46分。

【0367】

実施例2605：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((2-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)エチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化250】

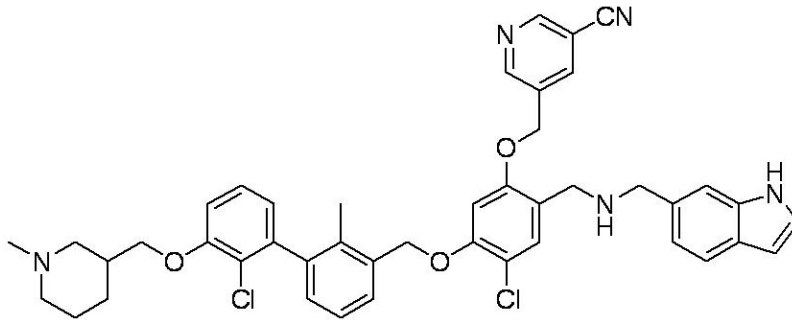


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間36%Bで保持、20分間かけて36～76%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は99%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：99.2%；観察質量：789.19；保持時間：1.47分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：789.24；保持時間：1.87分。

【0368】

実施例2606：5-((2-(((1H-インドール-6-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 2 5 1】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 32 % B で保持、24 分間かけて 32 ~ 74 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件の分取 LC / MS によりさらに精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0 分間 10 % B で保持、27 分間かけて 10 ~ 52 % B、次いで 5 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 100 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0 %；観察質量：760.21；保持時間：1.65 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：100.0 %；観察質量：760.21；保持時間：2.1 分。

20

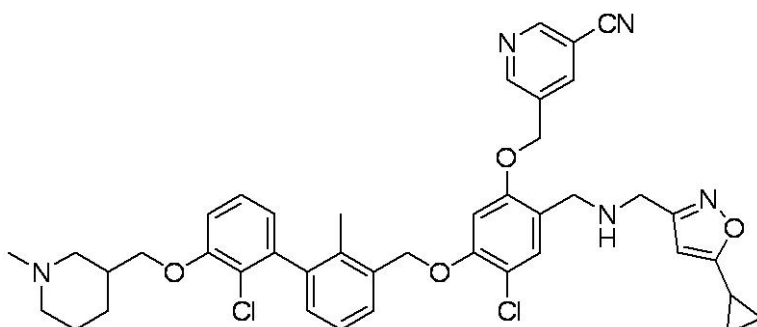
30

【0369】

実施例 2607：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((5-シクロプロピルイソキサゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

40

【化 2 5 2】



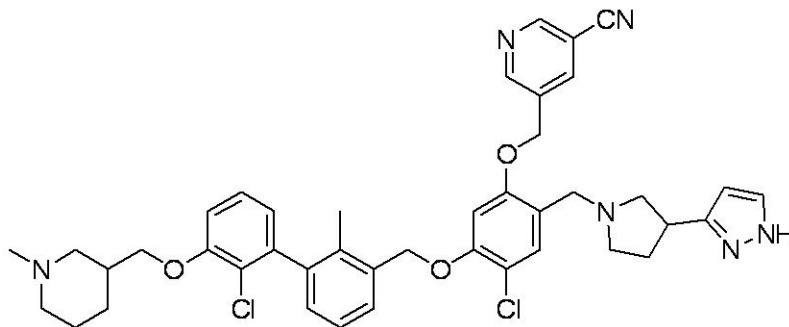
50

粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 43% B で保持、20 分間かけて 43～83% B、次いで 4 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 97% であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B ～ 100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：97.3%；観察質量：752.2；保持時間：1.6 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B ～ 100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：100.0%；観察質量：752.2；保持時間：2.17 分。

【0370】

実施例 2608：5-((2-((3-(1H-ピラゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 253】



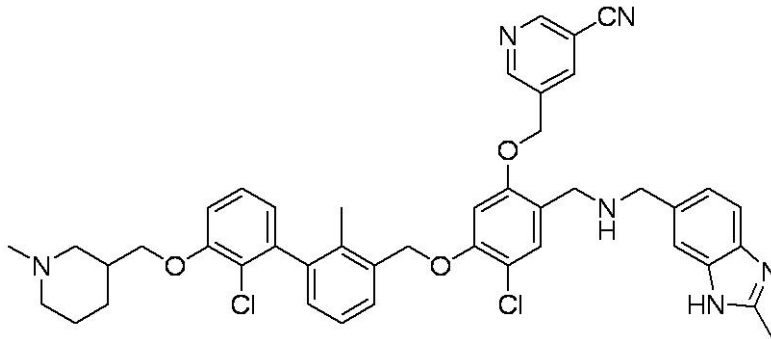
粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0 分間 20% B で保持、20 分間かけて 20～60% B、次いで 5 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 100% であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B ～ 100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：100.0%；観察質量：751.22；保持時間：1.49 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B ～ 100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：

1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：751.22；保持時間：1.89分。

【0371】

実施例2609：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((2-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化254】



粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間30%Bで保持、23分間かけて30～70%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は99%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：99.1%；観察質量：775.18；保持時間：1.33分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：775.22；保持時間：1.8分。

【0372】

実施例2610：5-((2-(((3-アミノ-1H-インダゾール-6-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

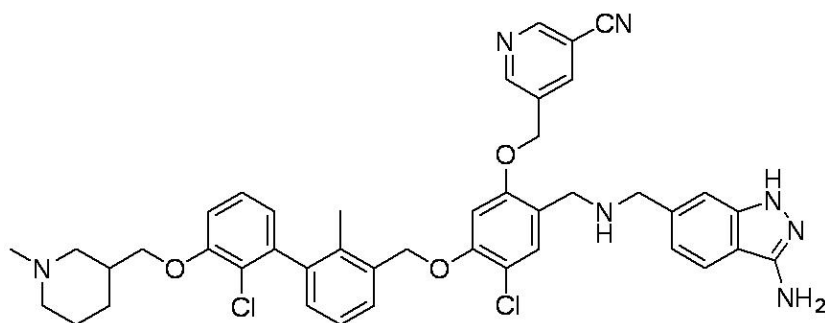
20

30

40

50

【化 2 5 5】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 27 % B で保持、25 分間かけて 27 ~ 67 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 98 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：99.1 %；観察質量：776.2；保持時間：1.84 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：97.9 %；観察質量：776.24；保持時間：1.38 分。

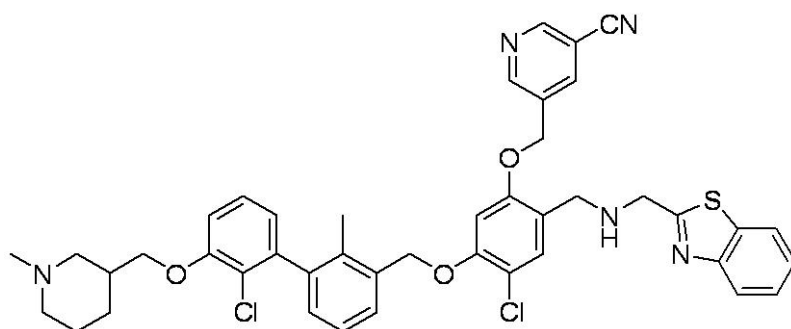
20

【0373】

実施例 2611：5-((2-(((ベンゾ[d]チアゾール-2-イルメチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

30

【化 2 5 6】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 48 % B で保持、23 分間かけて 48 ~ 88 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクシ

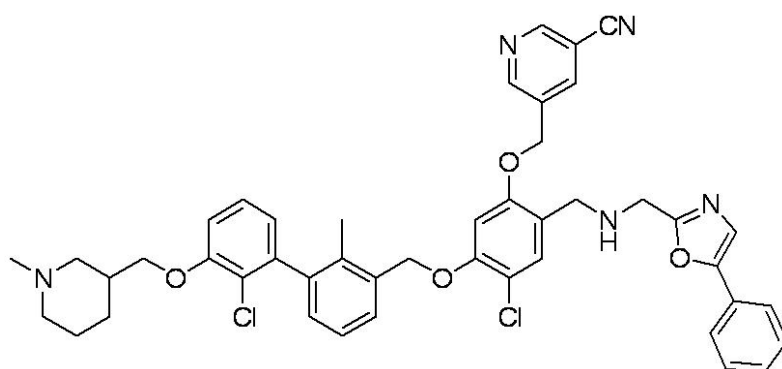
50

ン回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は95%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：99.5%；観察質量：778.17；保持時間：2.34分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：94.6%；観察質量：778.15；保持時間：1.62分。

【 0 3 7 4 】

実施例 2612: 5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチル
 ピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((
 5-フェニルオキサゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノ
 ニトリル

【化 2 5 7】



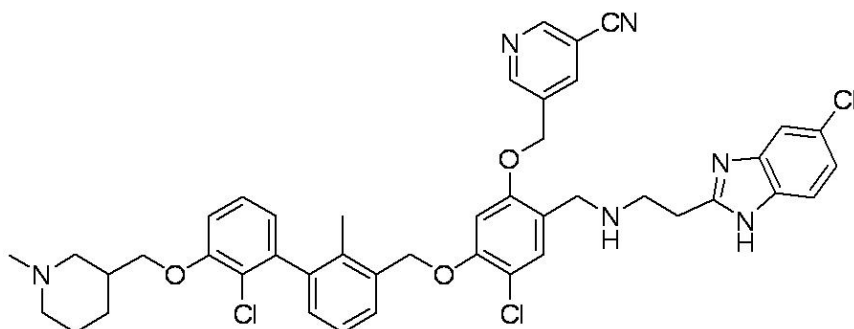
粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 46 % B で保持、20 分間かけて 46 ~ 86 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 96 % であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：96.5 %；観察質量：788.21；保持時間：1.64 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：97.7 %；観察質量：788.22；保持時間：2.1 分。

【0375】

実施例 2613 : 5-((4-クロロ-2-(((2-(5-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾ

ール-2-イル)エチル)アミノ)メチル)-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化258】

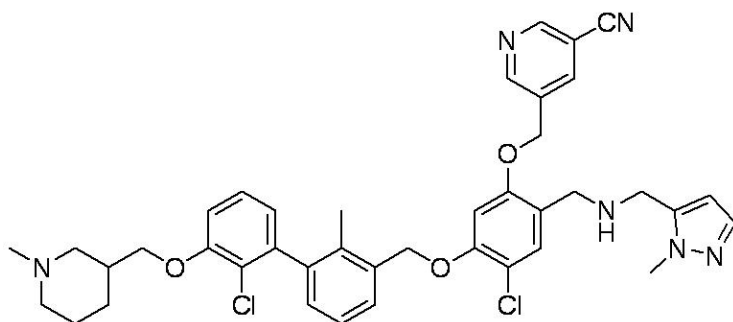


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間37% Bで保持、22分間かけて37～77% B、次いで4分間100% Bで保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は98%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：809.22；保持時間：1.57分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：98.0%；観察質量：809.2；保持時間：2.26分。

【0376】

実施例2614：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化259】



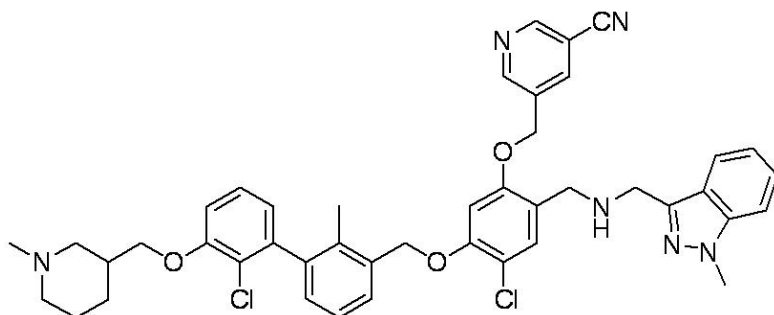
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配

：0分間37%Bで保持、20分間かけて37～77%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：98.8%；観察質量：725.22；保持時間：1.97分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：96.1%；観察質量：725.24；保持時間：1.45分。

【0377】

実施例2615：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化260】



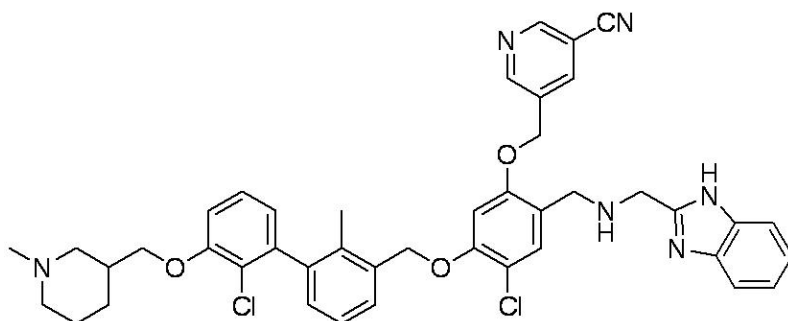
粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間45%Bで保持、25分間かけて45～90%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させた。物質を次の条件の分取LC/MSによりさらに精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0分間18%Bで保持、22分間かけて18～58%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションをし、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は100%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：775.22；保持時間：1.61分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アン

モニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：100.0%；観察質量：775.24；保持時間：1.98 分。

【0378】

実施例 2616：5-((2-(((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 261】



粗製物質を次の条件の分取 LC/MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 36% B で保持、23 分間かけて 36～76% B、次いで 4 分間 100% B で保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 99% であった。分析的 LC/MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1% トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：99.2%；観察質量：761.2；保持時間：1.52 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3 分間かけて 0% B～100% B、次いで 0.75 分間 100% B で保持；流速：1 mL/分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：98.9%；観察質量：761.22；保持時間：2 分。

【0379】

実施例 2617：5-((2-(((2-アミノチアゾール-4-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

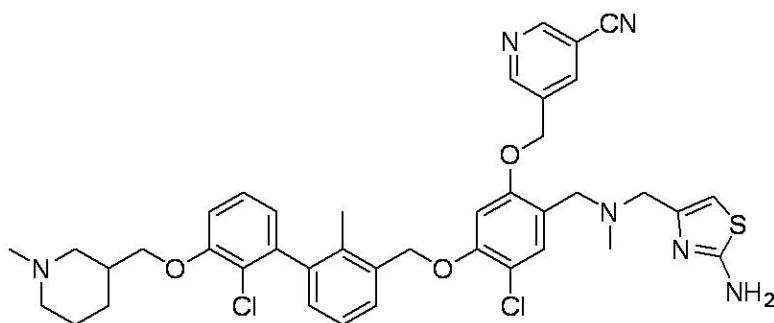
20

30

40

50

【化 2 6 2】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 30 % B で保持、20 分間かけて 30 ~ 70 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 96 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：99.2 %；観察質量：757.16；保持時間：1.99 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：96.4 %；観察質量：757.16；保持時間：1.46 分。

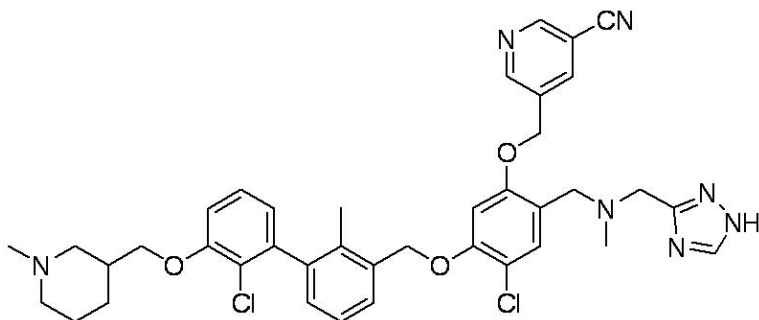
20

【0380】

30

実施例 2618：5-((2-(((1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)メチル)(メチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 2 6 3】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 34 % B で保持、20 分間かけて 34 ~ 74 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥さ

50

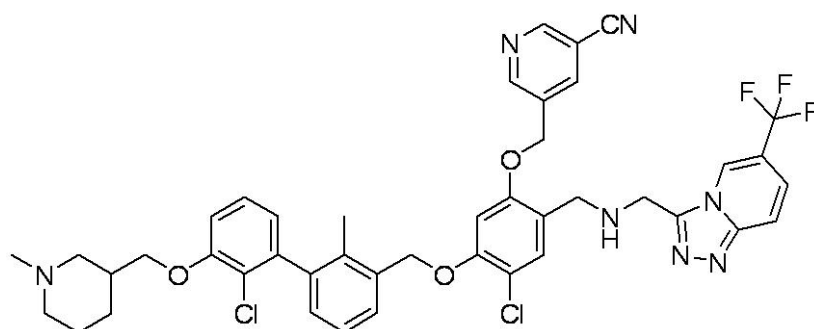
せ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：95.6%；観察質量：726.21；保持時間：1.42分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：726.22；保持時間：1.84分。

10

【0381】

実施例2619：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((6-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化264】



20

粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0分間16%Bで保持、22分間かけて16～56%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は100%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：830.19；保持時間：1.92分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：830.2；保持時間：1.63分。

30

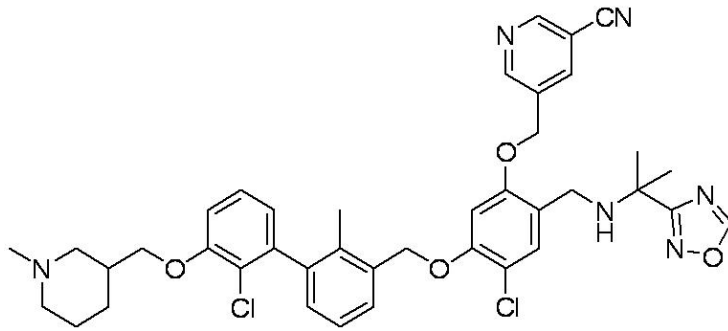
40

【0382】

実施例2620：5-((2-(((2-((1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)プロパン-2-イル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)

50

メチル)ニコチノニトリル
【化 2 6 5】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 39 % B で保持、20 分間かけて 39 ~ 79 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 96 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：98.1 %；観察質量：741.3；保持時間：2.24 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：95.5 %；観察質量：741.33；保持時間：1.54 分。

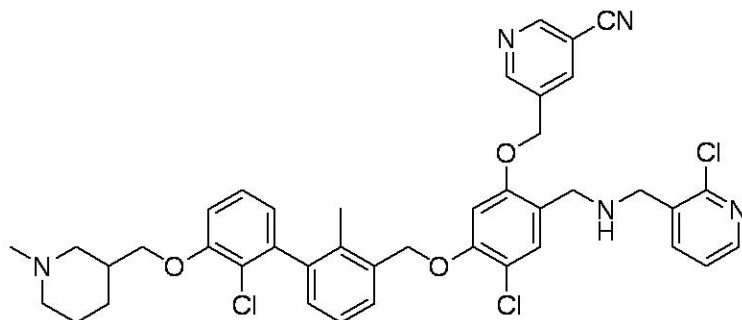
20

30

【0383】

実施例 2621：5 - ((4 - クロロ - 5 - ((2' - クロロ - 2 - メチル - 3' - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル)メトキシ) - [1,1' - ビフェニル] - 3 - イル)メトキシ) - 2 - (((2 - クロロピリジン - 3 - イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 2 6 6】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0 分間 16 % B で保持、20 分間かけて 16 ~ 56 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：20 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回

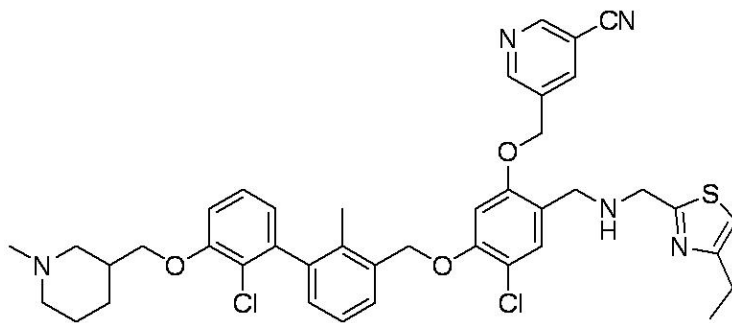
50

収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は100%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：756.29；保持時間：2.21分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：100.0%；観察質量：756.01；保持時間：1.56分。

【0384】

実施例2622：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((4-エチルチアゾール-2-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化267】

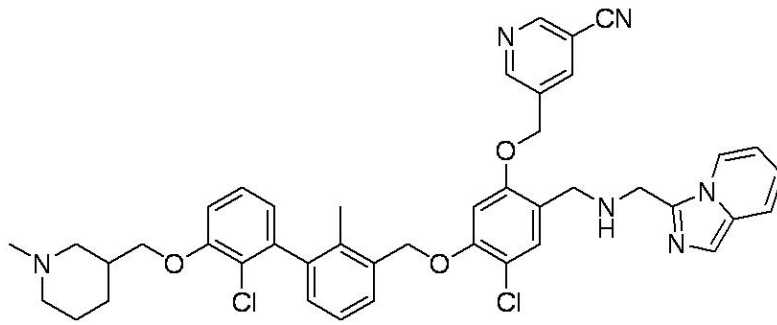


粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200mm×19mm、5μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；勾配：0分間19%Bで保持、20分間かけて19～59%B、次いで4分間100%Bで保持；流速：20mL/分；カラム温度：25℃。UVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：10mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：756.43；保持時間：2.22分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1mm×50mm、1.7μm粒子；移動相A：5：95アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0%B～100%B、次いで0.75分間100%Bで保持；流速：1mL/分；検出：MSおよびUV(220nm)。注入2結果：純度：95.7%；観察質量：756.44；保持時間：1.62分。

【0385】

実施例2623：5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((イミダゾ[1,5-a]ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノ

ニトリル
【化 2 6 8】



10

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 34 % B で保持、20 分間かけて 34 ~ 74 % B、次いで 4 分間 100 % B で保持；流速：2.0 mL / 分；カラム温度：25 °C。MS および UV シグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS 分析による推定純度は 96 % であった。分析的 LC / MS を使用して、最終純度を決定した。注入 1 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 1 結果：純度：98.5 %；観察質量：761.48；保持時間：1.97 分。注入 2 条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm × 50 mm、1.7 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：0.1 % トリフルオロ酢酸含有水；温度：50 °C；勾配：3 分間かけて 0 % B ~ 100 % B、次いで 0.75 分間 100 % B で保持；流速：1 mL / 分；検出：MS および UV (220 nm)。注入 2 結果：純度：96.2 %；観察質量：761.13；保持時間：1.62 分。

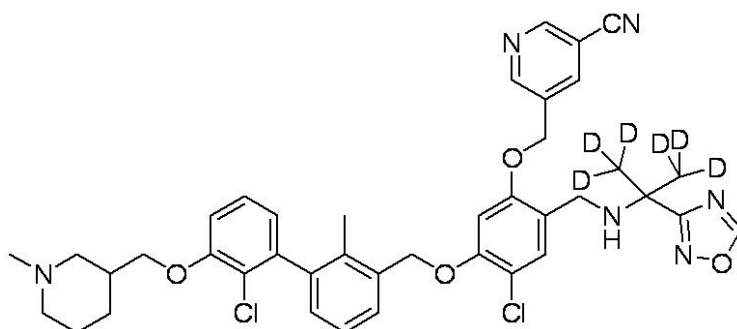
20

30

【0386】

実施例 2624：5 - ((2 - (((2 - (1,2,4 - オキサジアゾール - 3 - イル) プロパン - 2 - イル - 1,1,1,3,3,3 - d6) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 5 - ((2' - クロロ - 2 - メチル - 3' - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル) メトキシ) - [1,1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル

【化 2 6 9】



40

粗製物質を次の条件の分取 LC / MS で精製した：カラム：XBridge C18、200 mm × 19 mm、5 μm 粒子；移動相 A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相 B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0 分間 39 % B で保持、20 分間かけて 39 ~ 79 % B、次いで 4 分間 100 % B で保

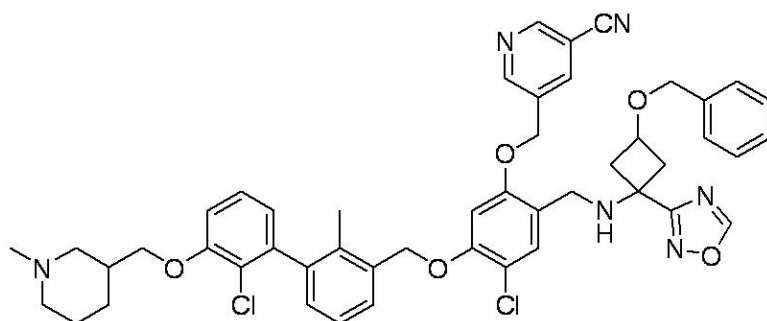
50

持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は97%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：100.0%；観察質量：747.09；保持時間：2.24分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：96.7%；観察質量：747.11；保持時間：1.54分。

【0387】

実施例2625：5-((2-(((3-(ベンジルオキシ)-1-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)シクロブチル)アミノ)メチル)-4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-3'-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化270】



粗製物質を次の条件の分取LC/MSで精製した：カラム：XBridge C18、200 mm×19 mm、5 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；勾配：0分間48% Bで保持、20分間かけて48～88% B、次いで4分間100% Bで保持；流速：20 mL/分；カラム温度：25℃。MSおよびUVシグナルによりフラクション回収を駆動させた。所望の生成物を含むフラクションを合併し、遠心蒸発により乾燥させ、LCMS分析による推定純度は96%であった。分析的LC/MSを使用して、最終純度を決定した。注入1条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：10 mM 酢酸アンモニウム含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入1結果：純度：98.7%；観察質量：859.04；保持時間：2.49分。注入2条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm×50 mm、1.7 μm粒子；移動相A：5：95 アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；移動相B：95：5 アセトニトリル：0.1%トリフルオロ酢酸含有水；温度：50℃；勾配：3分間かけて0% B～100% B、次いで0.75分間100% Bで保持；流速：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。注入2結果：純度：95.8%；観察質量：859.32；保持時間：1.8分。

【0388】

生物学的アッセイ

本発明の化合物がPD-L1に結合する能力を、PD-1/PD-L1均一時間分解蛍

光(H T R F)結合アッセイを使用して調査した。

【0389】

均一時間分解蛍光(H T R F)結合アッセイ。

P D - 1 と P D - L 1 の相互作用は、これら 2 個のタンパク質の細胞外ドメインの可溶性、精製調製物を使用して評価できる。P D - 1 および P D - L 1 タンパク質細胞外ドメインを、検出タグを有する融合タンパク質として発現させ、P D - 1 について、タグは免疫グロブリン(P D - 1 - I g)の F c 部分であり、P D - L 1 についてタグは 6 ヒスチジンモチーフ(P D - L 1 - H i s)であった。全結合試験を、0.1%ウシ血清アルブミンおよび 0.05%(v/v)T w e e n - 2 0 添加 d P B S からなる H T R F アッセイ緩衝液で実施した。h/P D - L 1 - H i s 結合アッセイについて、阻害剤を P D - L 1 - H i s (10 nM 最終)と 15 分間、4 μL のアッセイ緩衝液とプレインキュベートし、続いて 1 μL のアッセイ緩衝液中の P D - 1 - I g (20 nM 最終)を加え、さらに 15 分間インキュベートした。H T R F 検出を、ユウロピウムクリプテート標識抗 I g (1 nM 最終)およびアロフィコシアニン(A P C)標識抗 H i s (20 nM 最終)を使用して達成した。抗体を H T R F 検出緩衝液で希釈し、5 μL を結合反応の上部に分配した。反応混合物を 30 分間平衡化させ、もたらされるシグナル(665 nm/620 nm 比)を、EnVisionフルオロメーターを使用して得た。さらなる結合アッセイを、ヒトタンパク質 P D - 1 - I g/P D - L 2 - H i s (それぞれ 20 nM および 5 nM) および C D 8 0 - H i s/P D - L 1 - I g (それぞれ 100 nM および 10 nM) で確立した。

【0390】

組み換えタンパク質：免疫グロブリン G (I g) エピトープタグの C 末端ヒト F c ドメインを有するヒト P D - 1 (25-167)[h P D - 1 (25-167)-3 S - I G] および C 末端 H i s エピトープタグを有するヒト P D - L 1 (18-239)[h P D - L 1 (18-239)-T V M V - H i s] を、H E K 2 9 3 T 細胞で発現させ、プロテイン A 親和性クロマトグラフィーおよびサイズ排除クロマトグラフィーで連続的に精製した。ヒト P D - L 2 - H i s および C D 8 0 - H i s は商業的供給源から得た。

【0391】

下表は、P D - 1/P D - L 1 均一時間分解蛍光(H T R F)結合アッセイで測定した本発明の代表的例示化合物の I C₅₀ 値を挙げる。

【表 1 - 1】

実施例番号	I C ₅₀ (μM)
1 0 0 1	0.0049
1 0 0 2	0.0029
1 0 0 3	0.0014
1 0 0 4	0.0011
1 0 0 5	0.0023
1 0 0 6	0.0027
1 0 0 7	0.0030
1 0 0 8	0.0042
1 0 0 9	0.0005
1 0 1 0	0.0053
1 0 1 1	0.0175
1 0 1 2	0.0007
1 0 1 3	0.0032
1 0 1 4	0.0029
1 0 1 5	0.0029
1 0 1 6	0.0019
1 0 1 7	0.0019
1 0 1 8	0.0005
1 0 2 0	0.0028
1 0 2 1	0.0018
1 0 2 2	0.0013
1 0 2 3	0.0002
1 0 2 4	0.0007
1 0 2 5	0.0005
1 0 2 6	0.0015
1 0 2 7	0.0011
1 0 2 8	0.0019
1 0 2 9	0.0020
1 0 3 0	0.0002
1 0 3 1	
1 0 3 2	0.0008
1 0 3 3	0.0021
1 0 3 4	0.0004
1 0 3 5	0.0013

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例番号	I C ₅₀ (μM)
1 0 3 6	0.0042
1 0 3 7	0.0028
1 0 3 8	0.0037
1 0 3 9	0.0027
1 0 4 0	0.0023
1 0 4 1	0.0005
1 0 4 2	0.0002
1 0 4 3	0.0031
1 0 4 4	0.0005
1 0 4 5	0.0038
1 0 4 6	0.0019
1 0 4 7	0.0024
1 0 4 8	0.0005
1 0 4 9	0.0025
1 0 5 0	0.0007
1 0 5 1	0.0021
1 0 5 2	0.0034
1 0 5 3	0.0076
1 0 5 4	0.0030
1 0 5 5	0.0012
1 0 5 6	0.0018
1 0 5 7	0.0007
1 0 5 8	0.0019
1 0 5 9	0.0036
2 0 0 1	0.0002
2 0 0 2	0.0093
2 0 0 3	0.0072
2 0 0 4	0.0041
2 0 0 5	0.0025
2 0 0 6	0.0002
2 0 0 7	0.0006
2 0 0 8	0.0005
2 0 0 9	0.0021
2 0 1 0	0.0021

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

実施例番号	I C ₅₀ (μM)
2011	0.0028
2012	0.0026
2013	0.0011
2014	0.0005
2015	0.0031
2016	0.0002
2017	0.0021
2018	0.0008
2019	0.0041
2020	0.0027
2021	0.0060
2022	0.0008
2023	0.0088
2024	0.0006
2025	0.0016
2026	0.0019
2027	0.0023
2028	0.0002
2029	0.0041
2030	0.0011
2031	0.0002
2032	0.0025
2033	0.0029
2040	0.0082
2041	0.0019
2042	0.0895
2043	> 10
2044	0.0014
2045	0.0164
2046	0.0323
2047	0.0035
2048	0.3547
2049	0.0016
2050	0.0017
2051	0.0020
2052	0.0096

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

実施例番号	I C ₅₀ (μM)
2053	0.0029
2054	0.0056
2055	0.0031
2056	0.0035
2057	0.0063
2058	0.0039
2059	0.0044
2060	0.0019
2061	0.0169
2062	0.0076
2063	0.0285
2064	0.1788
2065	0.0280
2066	0.0759
2067	0.0531
2068	0.0896
2501	0.0023
2502	0.0009
2503	0.0039
2504	0.0018
2505	0.0067
2506	0.0004
2507	0.0017
2508	0.0062
2509	0.0002
2510	0.0033
2511	0.0033
2512	0.0039
2513	0.0036
2514	0.0019
2515	0.0038
2516	0.0045
2517	0.0124
2518	0.0044

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

実施例番号	I C ₅₀ (μM)
2 5 1 9	0.0010
2 5 2 0	0.0031
2 5 2 1	0.0007
2 5 2 2	0.0232
2 5 2 3	0.1783
2 5 2 4	0.0055
2 5 2 5	0.0022
2 5 2 6	0.0030
2 5 2 7	0.0054
2 5 2 8	0.0031
2 5 2 9	0.0011
2 5 3 0	0.0062
2 5 3 1	0.0034
2 5 3 2	0.0048
2 5 3 3	0.0027
2 5 3 4	0.0034
2 5 3 5	0.0039
2 5 3 6	0.0074
2 5 3 7	0.0065
2 5 3 8	0.0438
2 5 3 9	0.0007
2 5 4 0	0.0031
2 5 4 1	0.0039
2 5 4 2	0.0039
2 5 4 3	0.1917
2 5 4 4	0.0016
2 5 4 5	0.0119
2 5 4 6	0.0018
2 5 4 7	0.0025
2 5 4 8	<0.000038
2 5 4 9	0.0332
2 5 5 0	0.0005
2 5 5 1	0.0027

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

実施例番号	I C ₅₀ (μM)
2 5 5 2	0.0073
2 5 5 3	0.0301
2 5 5 4	0.2581
2 5 5 5	0.0004
2 5 5 6	0.0008
2 5 5 7	0.0733
2 5 5 8	0.0064
2 5 5 9	0.0041
2 5 6 0	0.0045
2 5 6 1	0.7464
2 5 6 2	0.0095
2 5 6 3	0.0005
2 5 6 4	0.0027
2 5 6 5	0.0047
2 5 6 6	0.0486
2 5 6 7	0.0228
2 5 6 8	0.0025
2 5 6 9	0.0055
2 5 7 0	0.0015
2 5 7 1	0.0038
2 5 9 3	0.0030
2 5 9 4	0.0007
2 5 9 5	0.0020
2 5 9 6	0.0029
2 5 9 7	0.0029
2 5 9 8	0.0010

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

実施例番号	IC ₅₀ (μM)
2599	0.0017
2600	0.0072
2601	0.0006
2602	0.0016
2603	0.0009
2604	0.0023
2605	0.0006
2606	0.0014
2607	0.0042
2608	0.0023
2609	0.0011
2610	0.0008
2611	0.0059
2612	0.0073
2613	0.0022
2614	0.0017
2615	
2616	0.0019
2617	0.0018
2618	0.0007
2619	0.0031
2620	0.0047
2621	0.0089
2622	0.0083
2623	0.0061
2624	0.0030
2625	0.0353

10

20

30

【0392】

式(I)の化合物は、PD-1/PD-L1相互作用の阻害剤として活性を有し、従って、PD-1/PD-L1相互作用と関連する疾患または欠損症の処置に使用され得る。PD-1/PD-L1相互作用の阻害を介して、本発明の化合物は、HIV、敗血症性ショック、A型、B型、C型またはD型肝炎などの感染症および癌の処置に使用され得る。

【0393】

上の具体的実施態様の記載は、他者が、当分野の技術範囲内の知識を応用することにより、過度の実験なく、本発明の一般的概念から逸脱することなく、このような具体的実施態様を種々の適用に容易に修飾および／または適応できるように、本発明の一般的性質を十分に明らかにする。従って、このような適応および修飾は、ここに提示する教示および指針に基づき、本発明の実施態様の等価の意味および範囲内であることが意図される。ここでの表現および用語は説明の目的のためであり、限定のためではなく、よって、本明細書の用語または表現が、教示および指針に照らして当業者に解釈されるべきであると理解されるべきである。

40

【0394】

本発明の他の実施態様は、ここに開示する本発明の明細および実施の考察から当業者に明らかである。本明細書および実施例は例示としてのみ考慮されることが意図され、本発

50

明の真の範囲および精神は次の特許請求の範囲に示される。

【 0 3 9 5 】

ここに開示する全ての刊行物、特許および特許出願は、各個々の刊行物、特許および特許出願が具体的にかつ個々に引用により包含させると示されると同程度に引用により包含される。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497
A 6 1 K	31/501 (2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 P	37/04 (2006.01)	A 6 1 P	37/04
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04
C 0 7 D	513/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04
		C 0 7 D	471/04
		C 0 7 D	471/04
		C 0 7 D	471/04
		C 0 7 D	471/04
		C 0 7 D	471/04
		C 0 7 D	471/04
		C 0 7 D	513/04

1 0 1
1 0 6 A
1 0 6 H
1 0 6 Z
1 0 7 Z
1 0 8 X
3 0 1

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 イェウン, カプースン

アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート 1 0 0、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 サン ローラン, デニス アール

アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート 1 0 0、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 スン, リーチアン

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 イン, ジーウェイ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 グラントーヤング, キャサリン エイ

アメリカ合衆国 0 0 7 6 5 プエルトリコ、ビエケス、ノース・ショア・ロード 3 6 5

(72)発明者 スコラ, ポール マイケル

アメリカ合衆国 0 2 1 4 2 マサチューセッツ州ケンブリッジ、ビニー・ストリート 1 0 0、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 中村 政彦

(56)参考文献 特表 2 0 1 8 - 5 3 4 2 8 2 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 9 / 1 9 1 6 2 4 (W O, A 1)

特表 2 0 1 7 - 5 1 8 9 6 1 (J P, A)

特表 2 0 1 6 - 5 3 6 3 3 3 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 9 / 1 7 4 5 3 3 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 0 4 4 9 6 3 (W O, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 4 0 1 / 0 0

C 0 7 D 4 1 3 / 0 0

C 0 7 D 4 1 7 / 0 0

C 0 7 D 4 7 1 / 0 0

C 0 7 D 5 1 3 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 7 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)