

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-37584

(P2020-37584A)

(43) 公開日 令和2年3月12日 (2020.3.12)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 491/052 (2006.01)	C07D 491/052	4C050
C07D 405/14 (2006.01)	C07D 405/14 C S P	4C063
A61K 31/4178 (2006.01)	A61K 31/4178	4C071
C07D 493/04 (2006.01)	C07D 493/04 I O 6 A	4C072
A61K 31/498 (2006.01)	A61K 31/498	4C076
審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 1455 頁) 最終頁に続く		

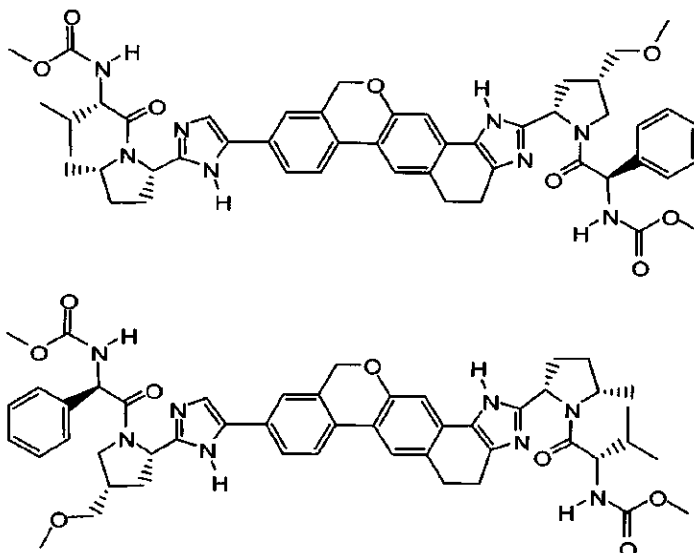
(21) 出願番号	特願2019-206819 (P2019-206819)	(71) 出願人	505442842
(22) 出願日	令和1年11月15日 (2019.11.15)		ギリアド ファーマセツト エルエルシー
(62) 分割の表示	特願2017-240524 (P2017-240524) の分割		アメリカ合衆国 カリフォルニア 944 04, フォスターシティ レイクサイド ドライブ 333
原出願日	平成23年11月16日 (2011.11.16)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	61/414, 818		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成22年11月17日 (2010.11.17)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	61/504, 924	(74) 代理人	100181674
(32) 優先日	平成23年7月6日 (2011.7.6)		弁理士 飯田 貴敏
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		(74) 代理人	230113332
			弁理士 山本 健策
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 抗ウイルス化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 抗ウイルス化合物、特にC型肝炎ウイルス (HCV) 活性を阻害する化合物、それを含有する組成物、及び前記化合物の投与を包含する治療方法の提供。

【解決手段】 例えば、下記式の化合物で代表される特定の化学構造を有する化合物。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

H C V 治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の優先権)

本願は、米国仮出願番号 61 / 414, 818 (2010 年 11 月 17 日出願) および同 61 / 504, 924 (2011 年 7 月 06 日出願) に対する優先権を主張する。これらの出願の各々の全内容は、本明細書中に参考として援用される。 10

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

C 型肝炎は、肝臓疾患により特徴付けられる、肝臓の慢性ウイルス性疾患として認識されている。肝臓を標的とする薬物が広く使用されており、有効性が示されているが、毒性および他の副作用が、これらの薬物の有用性を制限している。C 型肝炎ウイルス (H C V) のインヒビターは、H C V による感染の確立および伝播を制限するため、ならびに H C V に対する診断アッセイにおいて、有用である。

【0003】

新規な H C V 治療剤が必要とされている。具体的には、H C V 遺伝子型 (例えば、遺伝子型 1 a、1 b、2 a、3 a、4 a) に対して広い活性を有する H C V 治療剤が必要とされている。ウイルス抵抗をさほど受けやすすくない剤もまた、特に必要とされている。インヒビターに対する抵抗性変異は、遺伝子型 1 a および 1 b に関し、H C V NS5A について非特許文献 1 に記載されている。 20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献 1】Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2010 年 9 月, 第 54 巻, p. 3641-3650 30

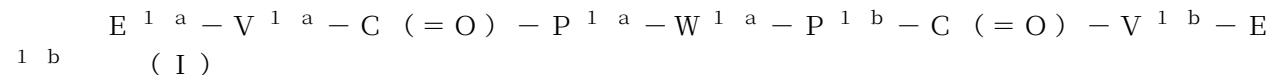
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0005】

(発明の要旨)

1 つの実施形態において、本発明は、式 (I) :



の化合物; またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供し、式 (I) において:

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり; 40

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり;

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり;

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり;

P^{1a} は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され;

P^{1b} は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され;

各 E^0 は独立して、 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ であり、ここで R^{Ec} および R^{Ed} は各々独立し 50

て、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-NHR^{E^f}$ であり、ここで R^{E^f} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、

10

20

30

40

50

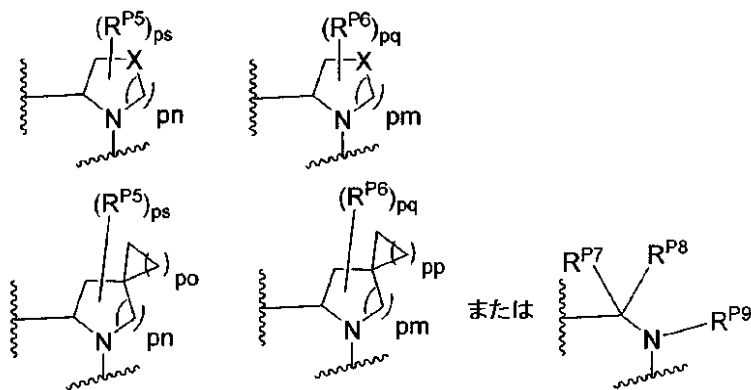
第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；このアリールカルボニルのアリール部分、この第二のヘテロシクリル基、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

10

各 P^0 は独立して：

【0006】

【化1】



20

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

30

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^P a R^P b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^P a R^P b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a}およびR^{P b}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{P a}およびR^{P b}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

40

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

R^{P7}およびR^{P8}は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および $(NR^P a R^P b)$ アルキルから選択されるか；またはR^{P7}およびR^{P8}は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、NR^{P z}、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここでR^{P z}は、水素およびアルキルから選択され；

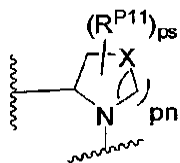
50

R^{P^9} は、水素およびアルキルから選択され；

各 P^1 は独立して；

【0007】

【化2】



10

であり、ここで；

X は、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 CH_2 、 $CHR^{P^{10}}$ 、および $C(R^{P^{10}})_2$ から選択され；ただし、 pn が 0 である場合、 X は、 CH_2 、 $CHR^{P^{10}}$ 、および $C(R^{P^{10}})_2$ から選択され；

各 $R^{P^{10}}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

少なくとも 1 つの $R^{P^{11}}$ は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの $R^{P^{11}}$ は独立して、 R^{P^5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

30

40

50

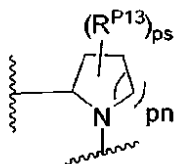
p_s は、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【0008】

【化3】



10

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキシ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

20

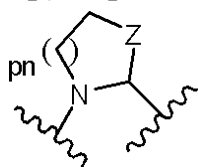
p_s は、0、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【0009】

【化4】



30

【0010】

の環であり、この環において：

40

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

50

p_n は、0、1、または2であり；

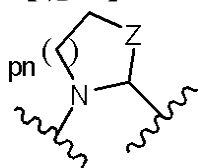
Z は、O、S、S (=O)、S (=O)₂、またはNR^f であり；

各R^f は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、-S (=O)₂NR^hR^h、-S (=O)₂R^h、C (=O)R^h、C (=O)OR^h、-C (=O)NR^hR^h であり；各R^h は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個のR^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各P⁶ は独立して、式：

【0011】

【化5】



10

20

【0012】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb} から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} およびR^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa} およびR^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

30

Z は、O、S、S (=O)、S (=O)₂、またはNR^f であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各R^f は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、-S (=O)₂NR^hR^h、-S (=O)₂R^h、C (=O)R^h、C (=O)OR^h、-C (=O)NR^hR^h であり；各R^h は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個のR^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

40

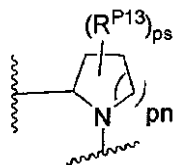
各P⁷ は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、R^{P6} およびR^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各P⁸ は独立して、式：

【0013】

50

【化 6】



10

の環であり、この環において：

p_s は、2、3、4、5、または6であり；

p_n は、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

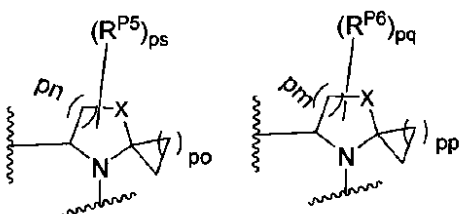
20

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【0014】

【化 7】



30

であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 p_n または p_m が0である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

40

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

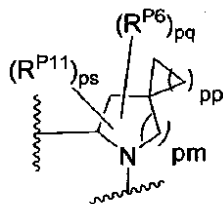
R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

50

p q および p s は独立して、0、1、2、3、または4であり；
 p m および p n は独立して、0、1、または2であり；
 p o および p p は独立して、1、2、または3であり；
 各 P^{12} は独立して；

【0015】

【化8】



10

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p q は独立して、0、1、2、3、または4であり；
 p m は独立して、0、1、または2であり；
 p p は独立して、1、2、または3であり；
 p s は、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアル

30

40

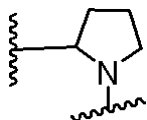
50

キルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は

【0016】

【化9】



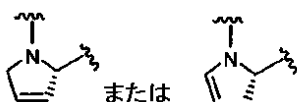
【0017】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【0018】

【化10】

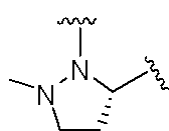


であり、これは、必要に応じて置換された、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルであり； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニルから選択され、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個以上の基を有し；

各 P^{19} は：

【0019】

【化11】



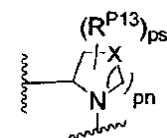
【0020】

であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【0021】

【化12】



10

20

30

40

50

の環であり、

p は 2 であり、

n は、0、1 または 2 であり；

X は、O、S、S(O)、SO₂、または CH₂ から選択され；ただし、 n が 0 である場合、 X は CH₂ であり、

各 R^{1-3} は独立して、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合した 2 個の基 R^{1-3} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

10

各 R^a は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および (NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、-C(NCN)OR[']、および -C(NCN)NR^xR^y から選択され、ここで R['] は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の -NR^eR^f 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、-(NR^xR^y)アルキル、および -(NR^xR^y)カルボニルから選択され；R^x および R^y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および (NR^{x'}R^{y'})カルボニルから選択され、ここで R^{x'} および R^{y'} は独立して、水素およびアルキルから選択され；

20

30

40

各 R^b は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シク

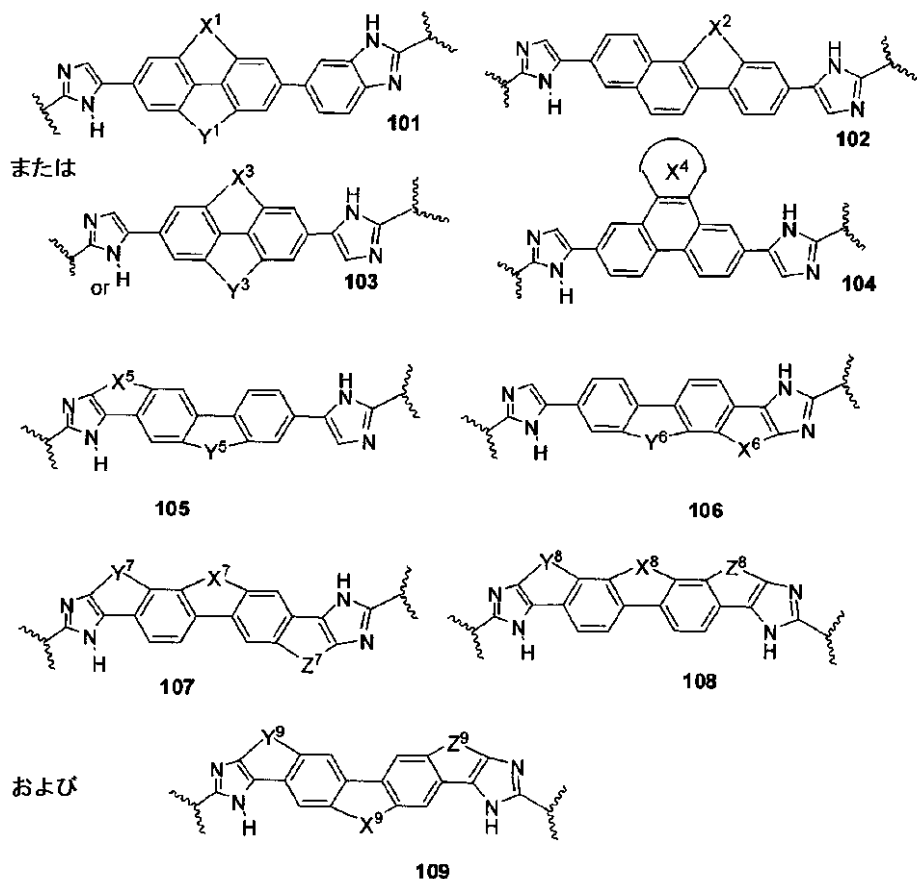
50

ロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル
 キルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ
 ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、
 および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アル
 ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル
 キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボ
 ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリール
 オキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル
 カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f)
 アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、
 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から
 選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、
 このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、
 およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$
 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのア
 リールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、
 このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホ
 ニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘ
 テロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル
 部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、
 およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置
 換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換ア
 リールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘ
 テロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^XR^Y)$ アルキル、および $-(NR^XR^Y)$
 カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカル
 ボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシ
 カルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、
 および $(NR^{X'}R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立し
 て、水素およびアルキルから選択され；そして

W^{1a} は：

【0022】

【化 1 3】



10

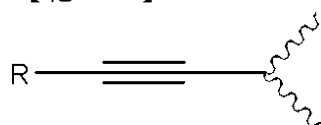
20

から選択され、ここで各 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【0023】

30

【化 1 4】



【0024】

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

X^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

40

Y^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

X^2 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

50

X^3 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

Y^3 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

X^4 は、六員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環、または五員ヘテロ芳香族環であり；

X^5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

10

Y^5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

X^6 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

20

Y^6 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

X^7 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

Y^7 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

30

Z^7 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

X^8 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

40

Y^8 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

Z^8 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

X^9 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

50

S-CH₂-, -CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO-, または-CH=CH-
-であり;

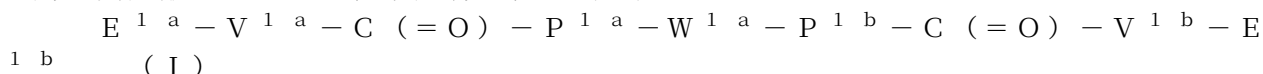
Y⁹ は、-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO-, または-CH=CH-
-であり;そして

Z⁹ は、-CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH₂-O-, -O-CH₂-, -CH₂-O-CH₂-, -S-, -S(O)₂-, -C(O)-, -CF₂-, --O-, -S-CH₂-, -CH₂-S-, -OC(O)-, -(O)CO-, または-CH=CH-
-である。

10

【0025】

別の実施形態において、本発明は、式 (I) :



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供し、式 (I) において:

E^{1a} は、E⁰、E¹、もしくはE²であるか、またはE^{1a}-V^{1a}が一緒になったものは、R^{9a}であり;

E^{1b} は、E⁰、E¹、もしくはE²であるか、またはE^{1b}-V^{1b}が一緒になったものは、R^{9b}であり;

20

V^{1a} はV⁰であるか、またはE^{1a}-V^{1a}が一緒になったものは、R^{9a}であり;

V^{1b} はV⁰であるか、またはE^{1b}-V^{1b}が一緒になったものは、R^{9b}であり;

P^{1a}およびP^{1b}のうちの一方は、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P¹⁰、P¹²、P¹⁵、P¹⁸、P¹⁹およびP³⁰から選択され;そしてP^{1a}およびP^{1b}の他方は、P⁰、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P¹⁰、P¹²、P¹⁵、P¹⁸、P¹⁹およびP³⁰から選択され;

各E⁰は独立して、-NR^{Ec}R^{Ed}であり、ここでR^{Ec}およびR^{Ed}は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、-C(NCN)OR', および-C(NCN)NR^xR^yから選択され、ここでR'は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の-NR^eR^f基で必要に応じて置換されており;そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

30

40

各E¹は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、-NHハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され;

50

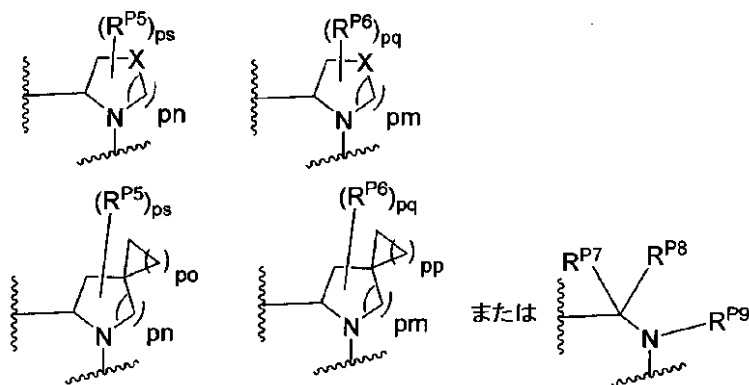
各 E^2 は独立して、 $-NHR^{E^f}$ であり、ここで R^{E^f} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；このアリールカルボニルのアリール部分、この第二のヘテロシクリル基、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 P^0 は独立して：

【0026】

【化15】



10

20

30

40

50

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；

各R^{P 1 0}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P 5}およびR^{P 6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a}およびR^{P b}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{P a}およびR^{P b}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p qおよびp sは独立して、0、1、2、3、または4であり；

p mおよびp nは独立して、0、1、または2であり；

p oおよびp pは独立して、1、2、または3であり；

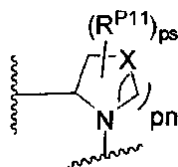
R^{P 7}およびR^{P 8}は各々独立して、水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および(NR^{P a}R^{P b})アルキルから選択されるか；またはR^{P 7}およびR^{P 8}は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、NR^{P z}、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここでR^{P z}は、水素およびアルキルから選択され；

R^{P 9}は、水素およびアルキルから選択され；

各P¹は独立して：

【0 0 2 7】

【化16】



であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；

各R^{P 1 0}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

少なくとも1つのR^{P 1 1}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキ

シアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^{hh} R^h$ 、 $(NR^{hh} R^h)$ アルキル、 $(NR^{hh} R^h)$ カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；そして残りの R^{p11} は独立して、 R^{p5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

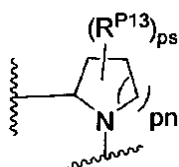
p_s は、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【0028】

【化17】



の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{p13} は独立して、 R^{p5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオ

キシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

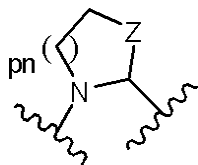
p_s は、0、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【0029】

【化18】



10

【0030】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

20

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p_n は、0、1、または2であり；

Zは、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

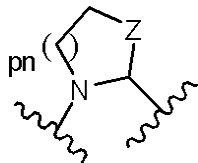
30

各 P^6 は独立して、式：

40

【0031】

【化19】



【0032】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に

50

応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

p_n は、0、1、または2であり；

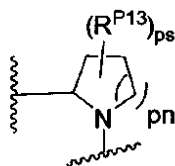
各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【0033】

【化20】



の環であり、この環において：

p_s は、2、3、4、5、または6であり；

p_n は、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【0034】

10

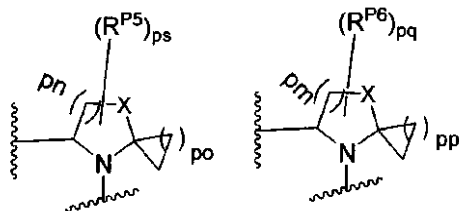
20

30

40

50

【化 2 1】



10

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

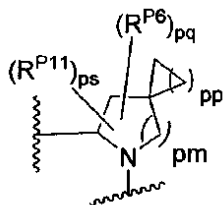
poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

各P¹²は独立して；

30

【0035】

【化 2 2】



40

であり、ここで：

各R^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

50

p q は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p m は独立して、0、1、または2であり；

p p は独立して、1、2、または3であり；

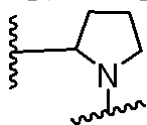
p s は、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、($NR^h R^h$) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリーロキシアルキルオキシ、ヘテロアリーロキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、($NR^h R^h$) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^h R^h$ 、($NR^h R^h$) アルキル、($NR^h R^h$) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、($NR^h R^h$) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、($NR^h R^h$) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリーロキシアルキルオキシ、ヘテロアリーロキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、($NR^h R^h$) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【0036】

【化23】



【0037】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

10

20

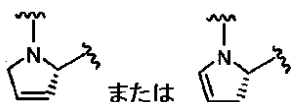
30

40

50

【0038】

【化24】



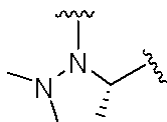
であり、これは、ハロ、アルキル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

10

各 P^{19} は；

【0039】

【化25】



【0040】

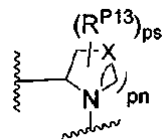
であり；

各 P^{30} は独立して、式：

20

【0041】

【化26】



30

の環であり、

p_s は2であり、

p_n は、0、1または2であり；

X は、O、S、S(O)、SO₂、またはCH₂から選択され；ただし、 p_n が0である場合、 X はCH₂であり、

各 R^{P13} は独立して、アルキル、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

40

各 R^9 は独立して、アルコシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコシ、アリールアルキル、アリールオシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオシアルキル、ヒドロシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および(NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^cおよびR^dは独立して、水素、アルケニルオシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボ

50

ニル、アリアルアルキル、アリアルアルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アリアル
 オキシカルボニル、アリアルスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル
 カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)
 アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、
 -C(NC N)OR', および -C(NC N)NR^xR^y から
 選択され、ここでR'は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、
 このアリアルアルキル、このアリアルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル
 、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の-NR^eR^f
 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリアル、ならびにこのア
 リールアルコキシカルボニル、このアリアルアルキル、このアリアルアルキルカルボニル
 、このアリアルカルボニル、このアリアルオキシカルボニル、およびこのアリアルスルホ
 ニルのアリアル部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘ
 テロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル
 部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、
 およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置
 換されており；R^eおよびR^fは独立して、水素、アルキル、非置換アリアル、非置換ア
 リールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘ
 テロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、-(NR^xR^y)アルキル、および-(NR^xR^y)
 カルボニルから選択され；R^xおよびR^yは独立して、水素、アルコキシカル
 ボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリアル、非置換アリアルアルコキシ
 カルボニル、非置換アリアルアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、
 および(NR^{x'}R^{y'})カルボニルから選択され、ここでR^{x'}およびR^{y'}は独立し
 て、水素およびアルキルから選択され；

10

20

30

40

50

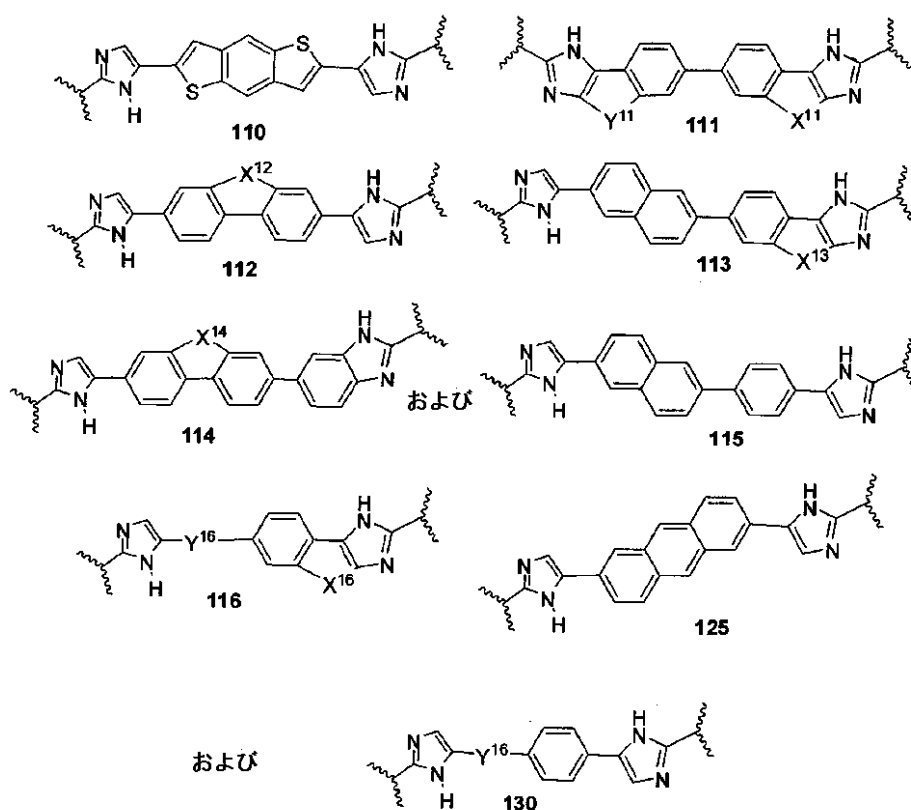
各R^gは独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アル
 コキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリアル、アリアル
 アルケニル、アリアルアルコキシ、アリアルアルキル、アリアルオキシアルキル、シク
 ロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル
 キルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ
 ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、
 および(NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^cおよびR^dは独立して、水素、アル
 ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル
 キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリアル、アリアルアルコキシカルボ
 ニル、アリアルアルキル、アリアルアルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アリアル
 オキシカルボニル、アリアルスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル
 カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)
 アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、
 -C(NC N)OR', および -C(NC N)NR^xR^y から
 選択され、ここでR'は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、
 このアリアルアルキル、このアリアルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル
 、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の-NR^eR^f
 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリアル、ならびにこのア
 リールアルコキシカルボニル、このアリアルアルキル、このアリアルアルキルカルボニル
 、このアリアルカルボニル、このアリアルオキシカルボニル、およびこのアリアルスルホ
 ニルのアリアル部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカル

ボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；

W^{1a} は：

【0042】

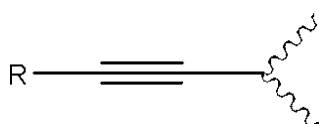
【化27】



から選択され、ここで各 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【0043】

【化28】



【0044】

から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ま

たはヘテロアリアルであり；

X^{11} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

Y^{11} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

X^{12} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

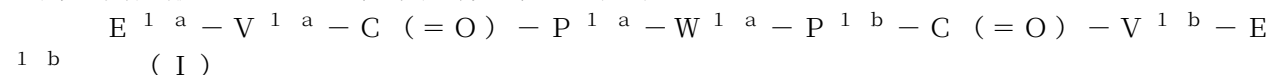
X^{13} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり；そして

X^{14} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり；そして

各 Y^{16} は、8個～12個の原子を含み、O、S、およびNから選択される1個以上のヘテロ原子を必要に応じて含む、二環式芳香族環系であり、この二環式環系は、ハロ、ハロアルキル、アルキルおよびオキソから独立して選択される1個以上の基を必要に応じて伴う。

【0045】

別の実施形態において、本発明は、式 (I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供し、式 (I) において：

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^e R^d$ であり、ここで R^e および R^d は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$

カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^xR^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリーラルアルキル、このアリーラルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリーラルアルコキシカルボニル、このアリーラルアルキル、このアリーラルアルキルカルボニル、このアリーラルカルボニル、このアリーラルオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-NHR^{E^f}$ であり、ここで R^{E^f} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリーラルアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリーラルアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリーラルアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリーラルアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリーラルアルコキシ、アリーラルアルキル、アリーラルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリーラルアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリーラルアルキルのアリール部分、このアリーラルカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリーラルアルキル、アリーラルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリーラルアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリーラルアルキルのアリール部分；このアリーラルカルボニルのアリール部分、この第二のヘテロシクリル基、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから

10

20

30

40

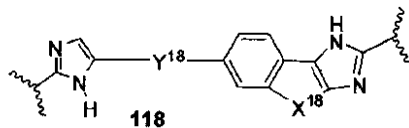
50

独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

W^{1a} は：

【0046】

【化29】

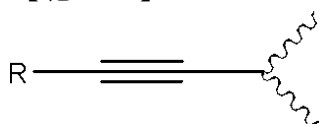


10

であり、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【0047】

【化30】



【0048】

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

20

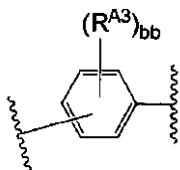
ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Y^{18} は、 A^0 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^7 、 A^{15} 、 A^{16} 、および A^{20} から選択され；

各 A^0 は独立して：

【0049】

【化31】



30

であり、ここで：

各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして各 bb は独立して、0、1、2、3、または 4 であるか；あるいは

40

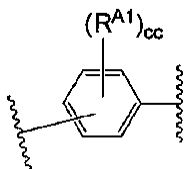
各 A^0 は独立して、1 個、2 個、もしくは 3 個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

各 A^1 は独立して：

【0050】

50

【化 3 2】



であり、ここで：

各 R^{A1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $\text{—アルキル}SO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；そして

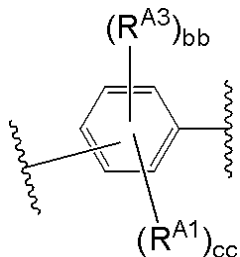
各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

各 cc は独立して、1、2、3、または4であり；

各 A^2 は独立して：

【0051】

【化 3 3】



【0052】

であり、ここで：

各 R^{A1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $\text{—アルキル}SO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；

各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $\text{—}NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

R^a および R^b は独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各 bb は、0、1、2、3、または4であり；各 cc は、1、2、3、または4であり；そして bb と cc との合計は、1、2、3、または4であり；

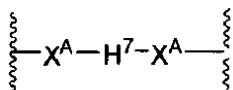
各 A^3 は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環で

あり、この環は、1 個以上の R^{A1} 基で置換されており、そしてこの環は、1 個以上の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

各 A^7 は独立して：

【0053】

【化34】



10

であり、ここで：

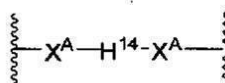
各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、この H^7 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず；そして各 R は独立して、H またはアルキルから選択され；

各 A^{15} は独立して：

【0054】

【化35】



20

であり、ここで：

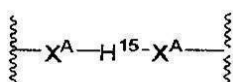
各 H^{14} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり、この三環式炭素環は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、H またはアルキルから選択され；

各 A^{16} は独立して：

【0055】

【化36】



30

40

であり、ここで：

各 H^{15} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、この三環式複素環は、少なくとも 1 個のヘテロ原子をその環系内に含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、H またはアルキルから選択され；

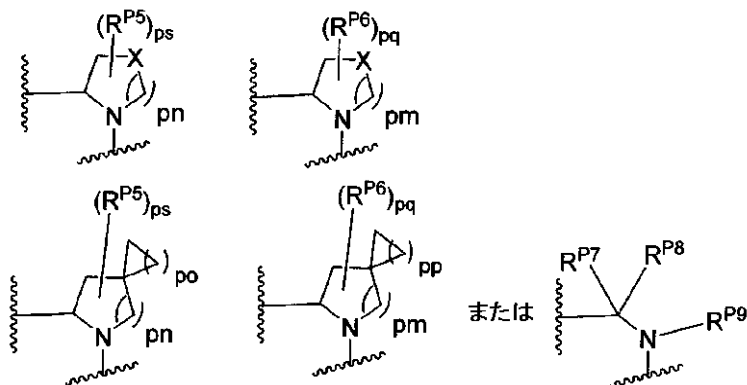
50

各 A^{20} は独立して、5員または6員のヘテロアリール環であり、このヘテロアリール環は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^0 は独立して：

【0056】

【化37】



10

20

であり、ここで：

X は、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 pn または pm が 0 である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^PaR^Pb$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^PaR^Pb$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^Pa および R^Pb は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^Pa および R^Pb は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm および pn は独立して、0、1、または2であり；

po および pp は独立して、1、2、または3であり；

R^{P7} および R^{P8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および (NR^PaR^Pb) アルキルから選択されるか；または R^{P7} および R^{P8} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、 NR^Pz 、 O 、および S から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここで R^{Pz} は、水素およびアルキルから選択され；

30

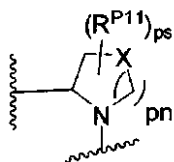
40

R^{P9} は、水素およびアルキルから選択され；

各 P^1 は独立して：

【0057】

【化 38】



10

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

少なくとも1つのR^{P11}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^hR^h、(NR^hR^h)アルキル、(NR^hR^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各R^hは独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂R^h、-C(=O)R^h、-C(=O)NR^hR^hであり；そして残りのR^{P11}は独立して、R^{P5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子

30

40

50

と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

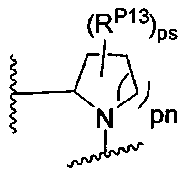
p_s は、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【0058】

【化39】



10

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

20

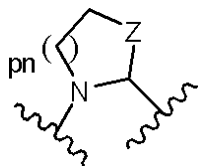
p_s は、0、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【0059】

【化40】



30

【0060】

の環であり、この環において：

40

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

50

p_n は、0、1、または2であり；

Z は、O、S、S (=O)、S (=O)₂、またはNR^fであり；

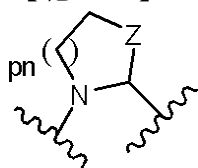
各R^fは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、-S (=O)₂NR^hR^h、-S (=O)₂R^h、C (=O)R^h、C (=O)OR^h、-C (=O)NR^hR^hであり；各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

10

各P⁶は独立して、式：

【0061】

【化41】



20

【0062】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基R^{P16}が必要に応じて置換されており、この基R^{P16}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

30

Z は、O、S、S (=O)、S (=O)₂、またはNR^fであり；

p_n は、0、1、または2であり；

各R^fは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、-S (=O)₂NR^hR^h、-S (=O)₂R^h、C (=O)R^h、C (=O)OR^h、-C (=O)NR^hR^hであり；各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

40

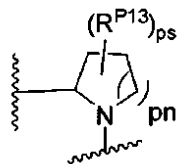
各P⁷は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、R^{P6}およびR^{P11}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各P⁸は独立して、式：

【0063】

50

【化 4 2】



の環であり、この環において：

10

p_s は、2、3、4、5、または6であり；

p_n は、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

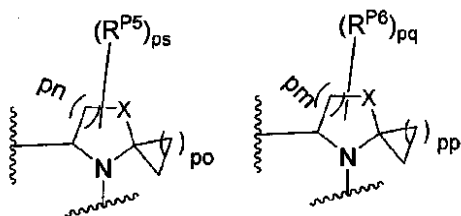
R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

各 P^{10} は独立して：

【0064】

【化 4 3】



30

であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；ただし、 p_n または p_m が0である場合、X は、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

40

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

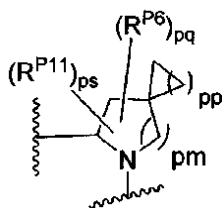
p_q および p_s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

50

p_m および p_n は独立して、0、1、または2であり；
 p_o および p_p は独立して、1、2、または3であり；
 各 P^{12} は独立して：

【0065】

【化44】



10

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p_q は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p_m は独立して、0、1、または2であり；

p_p は独立して、1、2、または3であり；

p_s は、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキル

30

40

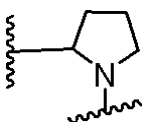
50

オキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【0066】

【化45】



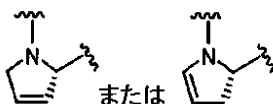
【0067】

であり、これは、アルコシアルキル、ハロアルコシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【0068】

【化46】

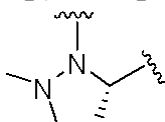


であり、これは、ハロ、アルキル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

各 P^{19} は：

【0069】

【化47】



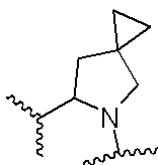
【0070】

であり；

各 P^{20} は：

【0071】

【化48】



【0072】

であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【0073】

10

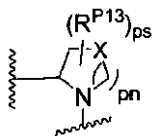
20

30

40

50

【化 4 9】



の環であり、

ps は 2 であり、

pn は、0、1 または 2 であり；

X は、O、S、S(O)、SO₂、または CH₂ から選択され；ただし、 pn が 0 である場合、 X は CH₂ であり、

各 R^{P13} は独立して、アルキル、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合した 2 個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

各 R^a は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および (NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、-C(NCN)OR'、および -C(NCN)NR^xR^y から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の -NR^eR^f 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、-(NR^xR^y)アルキル、および -(NR^xR^y)カルボニルから選択され；R^x および R^y は独立して、水素、アルコシカ

10

20

30

40

50

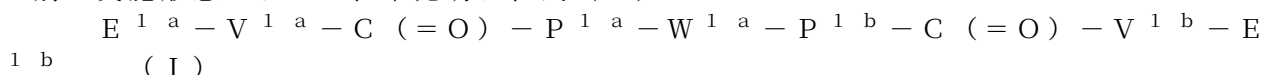
ルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；そして

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

X^{18} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ； $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ である。

【0074】

別の実施形態において、本発明は、式 (I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供し、式 (I) において：

10

20

30

40

50

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

各 E^0 は独立して、 $-NR^E R^E$ であり、ここで R^E および R^E は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^E R^E)$ アルキル、 $(NR^E R^E)$ アルキルカルボニル、 $(NR^E R^E)$ カルボニル、 $(NR^E R^E)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^E R^E$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、

10

20

30

40

50

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-NHR^E R^E$ であり、ここで $R^E R^E$ は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3 個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される 1 個または 2 個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、

このアリアルアルキルのアリアル部分、このアリアルカルボニルのアリアル部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

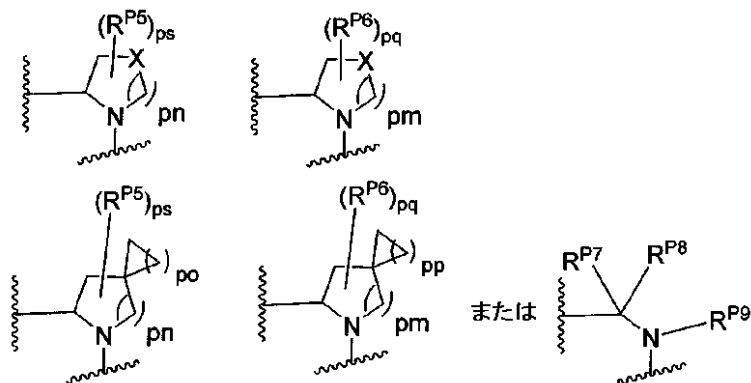
そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリアルアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリアル、このアリアルアルキルのアリアル部分；このアリアルカルボニルのアリアル部分、この第二のヘテロシクリル基、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

P^{1a} および P^{1b} は各々独立して、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

各 P^0 は独立して；

【0075】

【化50】



であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリアル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^P a R^P b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリアル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^P a R^P b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a} および R^{P b} は各々独立して、H、アルキル、アリアル、もしくはアリアルアルキルであるか；またはR^{P a} および R^{P b} は、これらが結合している原子と一緒になっ

、複素環を形成し；

$p q$ および $p s$ は独立して、0、1、2、3、または4であり；

$p m$ および $p n$ は独立して、0、1、または2であり；

$p o$ および $p p$ は独立して、1、2、または3であり；

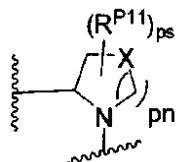
R^{P^7} および R^{P^8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および $(NR^{Pa}R^{Pb})$ アルキルから選択されるか；または R^{P^7} および R^{P^8} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、 NR^{Pz} 、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここで R^{Pz} は、水素およびアルキルから選択され；

R^{P^9} は、水素およびアルキルから選択され；

各 P^1 は独立して；

【0076】

【化51】



であり、ここで；

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各 $R^{P^{10}}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つの $R^{P^{11}}$ は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^{hh}R^h$ 、 $(NR^{hh}R^h)$ アルキル、 $(NR^{hh}R^h)$ カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの $R^{P^{11}}$ は独

10

20

30

40

50

立して、 R^{P^5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

10

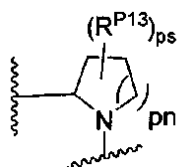
ps は、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【0077】

【化52】



20

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 $R^{P^1^3}$ は独立して、 R^{P^5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

30

40

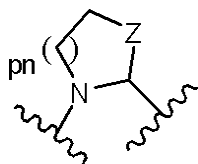
ps は、0、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【0078】

【化53】



50

【0079】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒になって、複素環を形成し；

pn は、0、1、または2であり；

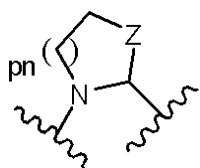
Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒になって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【0080】

【化54】



【0081】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒になって、複素環を形成し；

Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C($

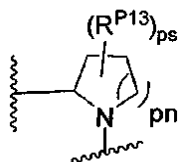
$=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【0082】

【化55】



10

20

の環であり、この環において：

ps は、2、3、4、5、または6であり；

pn は、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコシ、アルキル、アリーール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

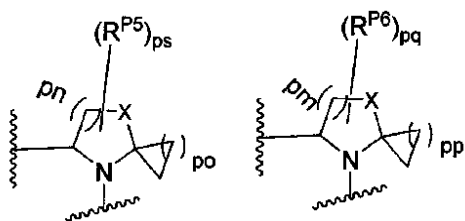
30

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリーール、もしくはアリーールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【0083】

【化56】



40

であり、ここで：

X は、 O 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 pn または pm が0である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

50

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

10

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または4であり；

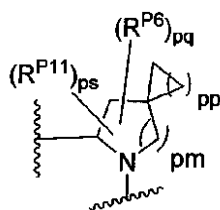
pm および pn は独立して、0、1、または2であり；

po および pp は独立して、1、2、または3であり；

各 P^{12} は独立して；

【0084】

【化57】



20

であり、ここで；

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

30

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm は独立して、0、1、または2であり；

pp は独立して、1、2、または3であり；

ps は、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、(NR^hR^h)アルキル、(NR^hR^h)カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであ

40

50

り；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に
 なって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^h は独立して、アリール、
 アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、ア
 ルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノア
 ルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(
 NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)$
 R^h 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シ
 アノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシ
 クリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオ
 キシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリー
 ルオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアル
 キルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキル
 オキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h
 は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、
 ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキ
 ル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキ
 ルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個
 の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～
 15員の複素環式環を形成し得；

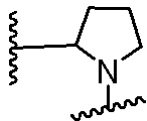
10

各 P^{15} は：

20

【0085】

【化58】



30

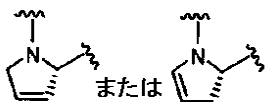
【0086】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル
 、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから
 独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【0087】

【化59】



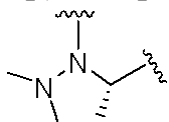
40

であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル
 、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応
 じて置換されており；

各 P^{19} は：

【0088】

【化 6 0】



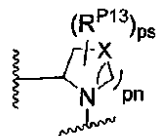
【0 0 8 9】

であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【0 0 9 0】

【化 6 1】



10

の環であり、

 p_s は 2 であり、 p_n は、0、1 または 2 であり；

20

X は、O、S、S(O)、SO₂、または CH₂ から選択され；ただし、 p_n が 0 である場合、X は CH₂ であり、

各 R^{P13} は独立して、アルキル、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合した 2 個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

各 R^a は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および (NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、-C(NCN)OR'、および -C(NCN)NR^xR^y から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の -NR^eR^f 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホ

30

40

50

ニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

W^{1a} は：

10

20

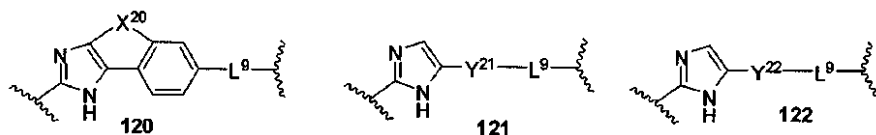
30

40

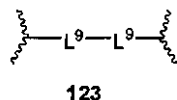
50

【0091】

【化62】



および



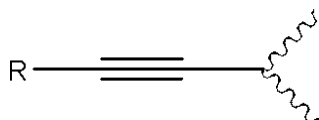
123

10

から選択され、ここで各 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【0092】

【化63】



【0093】

20

から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

X^{20} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ； $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

Y^{21} は、8個～12個の原子を含み、O、S、およびNから選択される1個以上のヘテロ原子を必要に応じて含む、二環式芳香族環系であり、この二環式環系は、ハロ、ハロアルキル、アルキルおよびオキソから独立して選択される1個以上の基を必要に応じて伴い；

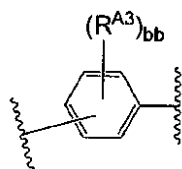
30

Y^{22} は、 A^0 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^7 、 A^{15} 、 A^{16} 、および A^{20} から選択され；

各 A^0 は独立して：

【0094】

【化64】



40

であり、ここで：

各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、

50

アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして各 b は独立して、0、1、2、3、または4であるか；あるいは

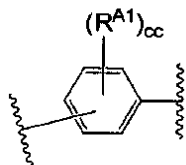
各 A^0 は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1個、2個、3個、もしくは4個の R^{A^3} 基で必要に応じて置換されており；

各 A^1 は独立して：

【0095】

【化65】

10



であり、ここで：

各 R^{A^1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、一アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；そして

20

各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

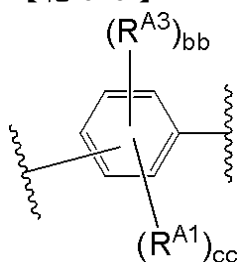
各 c は独立して、1、2、3、または4であり；

各 A^2 は独立して：

【0096】

【化66】

30



40

【0097】

であり、ここで：

各 R^{A^1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、一アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；

各 R^{A^3} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アル

50

キル、アリアルアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリアル、およびアリアルアルキルから選択され；

R^a および R^b は独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

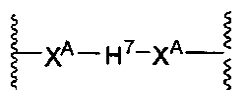
各 b は、0、1、2、3、または4であり；各 c は、1、2、3、または4であり；そして b と c との合計は、1、2、3、または4であり；

各 A^3 は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1個以上の R^{A1} 基で置換されており、そしてこの環は、1個以上の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

各 A^7 は独立して：

【0098】

【化67】



であり、ここで：

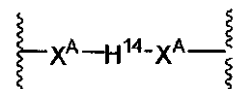
各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、この H^7 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず；そして各 R は独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^{15} は独立して：

【0099】

【化68】



であり、ここで：

各 H^{14} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり、この三環式炭素環は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^{16} は独立して：

【0100】

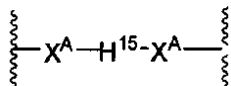
10

20

30

40

【化 6 9】



であり、ここで：

各 H^{15} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、この三環式複素環は、少なくとも 1 個のヘテロ原子をその環系内に含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、H またはアルキルから選択され；

各 A^{20} は独立して、5 員または 6 員のヘテロアリール環であり、このヘテロアリール環は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

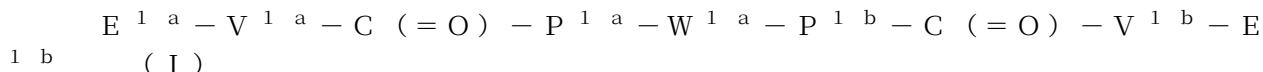
各 L^9 は独立して、縮合した四環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、ハロ、 $-R^{L9}$ 、 $-OR^{L9}$ 、 $-SR^{L9}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{L9})C(=O)R^{L9}$ 、 $-C(=O)R^{L9}$ 、 $-OC(=O)R^{L9}$ 、 $-C(O)OR^{L9}$ 、 $-C(=O)NR^{L9}$ 、 $-S(=O)R^{L9}$ 、 $-S(=O)_2OR^{L9}$ 、 $-S(=O)_2R^{L9}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{L9}$ 、 $-S(=O)_2NR^{L9}$ 、アルコキシアルキル、アリーラルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 R^{L9} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリール、アリーラルキル、または複素環であり；そして

R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリーラルキル、アリーラルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択される。

【0101】

別の実施形態において、本発明は、式 (I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供し、式 (I) において：

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

各 E^0 は独立して、 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ であり、ここで R^{Ec} および R^{Ed} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリーラルコキシカルボニル、アリーラルキル、アリーラルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキ

ルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-NHR^{E^f}$ であり、ここで R^{E^f} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換され

10

20

30

40

50

ておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；このアリールカルボニルのアリール部分、この第二のヘテロシクリル基、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

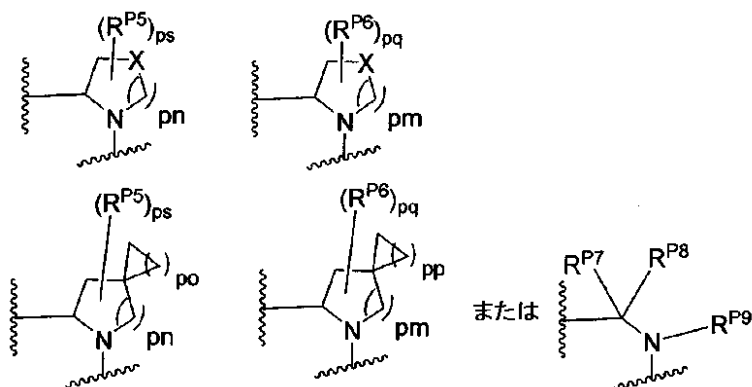
P^{1a} および P^{1b} は各々独立して、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

各 P^0 は独立して：

【0102】

【化70】

10



20

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 p_n または p_m が0である場合、Xは、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

30

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p_q および p_s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

40

p_m および p_n は独立して、0、1、または2であり；

p_o および p_p は独立して、1、2、または3であり；

R^{P7} および R^{P8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および $(NR^{Pa}R^{Pb})$ アルキルから選択されるか；または R^{P7} および R^{P8} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、 NR^{Pz} 、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここで R^{Pz} は、水素およびアルキルから選択され；

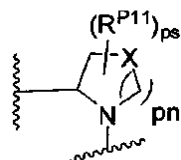
R^{P9} は、水素およびアルキルから選択され；

各 P^1 は独立して：

【0103】

50

【化 7 1】



であり、ここで：

10

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

少なくとも1つのR^{P11}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^hhR^h、(NR^hhR^h)アルキル、(NR^hhR^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各R^hhは独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂R^h、-C(=O)R^h、-C(=O)NR^hR^hであり；そして残りのR^{P11}は独立して、R^{P5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

30

40

50

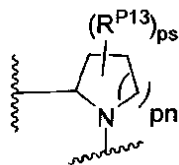
p_s は、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【0104】

【化72】



10

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキシ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

20

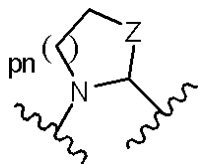
p_s は、0、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【0105】

【化73】



30

【0106】

の環であり、この環において：

40

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒にする場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

50

p_n は、0、1、または2であり；

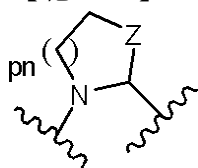
Z は、O、S、S(=O)、S(=O)₂、またはNR^fであり；

各R^fは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、-S(=O)₂NR^hR^h、-S(=O)₂R^h、C(=O)R^h、C(=O)OR^h、-C(=O)NR^hR^hであり；各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各P⁶は独立して、式：

【0107】

【化74】



10

20

【0108】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基R^{P16}で必要に応じて置換されており、この基R^{P16}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

30

Z は、O、S、S(=O)、S(=O)₂、またはNR^fであり；

p_n は、0、1、または2であり；

各R^fは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、-S(=O)₂NR^hR^h、-S(=O)₂R^h、C(=O)R^h、C(=O)OR^h、-C(=O)NR^hR^hであり；各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

40

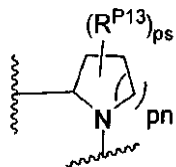
各P⁷は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、R^{P6}およびR^{P11}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各P⁸は独立して、式：

【0109】

50

【化 7 5】



の環であり、この環において：

10

p_s は、2、3、4、5、または6であり；

p_n は、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

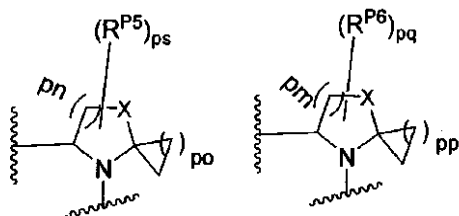
R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

各 P^{10} は独立して：

【0 1 1 0】

【化 7 6】



30

であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 p_n または p_m が0である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

40

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

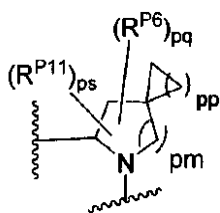
p_q および p_s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

50

p_m および p_n は独立して、0、1、または2であり；
 p_o および p_p は独立して、1、2、または3であり；
 各 P^{12} は独立して：

【0 1 1 1】

【化77】



10

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

p_q は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p_m は独立して、0、1、または2であり；

p_p は独立して、1、2、または3であり；

p_s は、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は

30

40

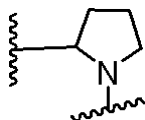
50

独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【0112】

【化78】



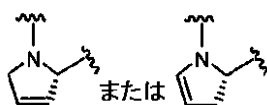
【0113】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【0114】

【化79】

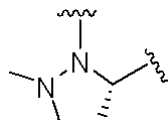


であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

各 P^{19} は：

【0115】

【化80】



【0116】

であり；

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および(NR^cR^d)カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル

10

20

30

40

50

カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^g は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置

10

20

30

40

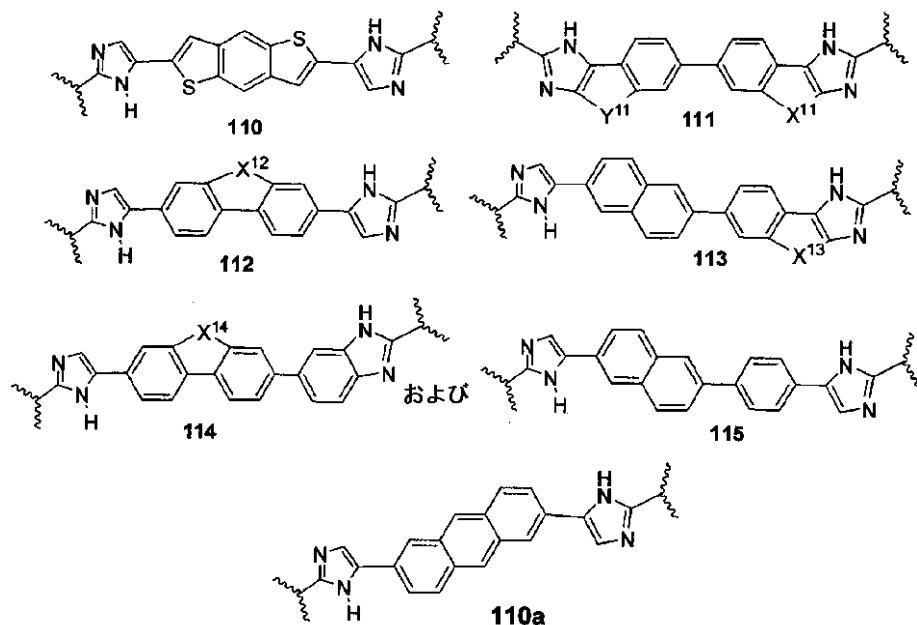
50

換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；

W^{1a} は：

【0117】

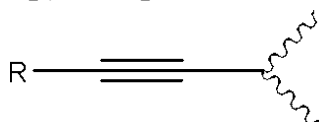
【化81】



から選択され、ここで各 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノから独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており、そしてここで、各 W^{1a} は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の：

【0118】

【化82】



【0119】

で置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

X^{11} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ； $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

Y^{11} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-$

$S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

X^{12} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

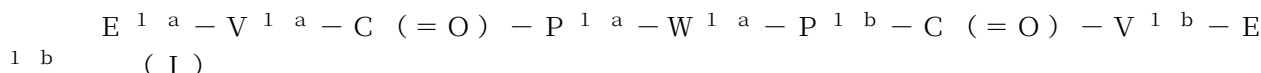
X^{13} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり；そして

10

X^{14} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ である。

【0120】

別の実施形態において、本発明は、式 (I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供し、式 (I) において：

20

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^0 から選択され、そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

30

各 E^0 は独立して、 $-NR^eR^d$ であり、ここで R^e および R^d は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^xR^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で

40

50

必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリアル、およびヘテロシクリルから選択され；

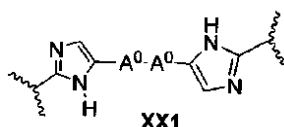
各 E^2 は独立して、 $-NHR^{E^f}$ であり、ここで R^{E^f} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリアルアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリアルアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで
 各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリアルアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリアル基で置換され得、そしてこのアリアルアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリアル部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリアル基、アリアルアルコキシ、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリアルアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリアル基、このアリアルアルキルのアリアル部分、このアリアルカルボニルのアリアル部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリアルアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリアル、このアリアルアルキルのアリアル部分；このアリアルカルボニルのアリアル部分、この第二のヘテロシクリル基、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

W^{1a} は：

【0 1 2 1】

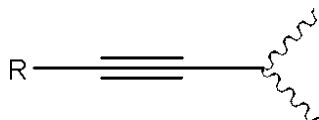
【化 8 3】



であり、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【0122】

【化84】



【0123】

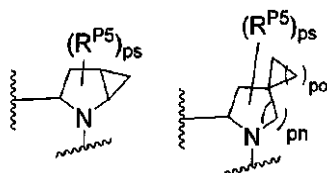
から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各Rは独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

各 P^0 は独立して；

【0124】

【化85】



10

20

であり、

各 R^{P5} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

ps は独立して、0、1、2、3、または4であり；

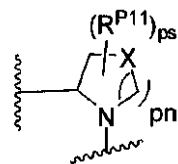
pn は独立して、0、1、または2であり；

po は独立して、1、2、または3であり；

各 P^1 は独立して；

【0125】

【化86】



30

40

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、 pn が0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

少なくとも1つの R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホ

50

ニル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ 、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ カルボニルから選択され、ここで各 R^{h} は独立して、 $-\text{H}$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^{h} 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 $\text{R}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{h}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{h}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ であり；そして残りの $\text{R}^{\text{P}11}$ は独立して、 $\text{R}^{\text{P}5}$ 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^{h} は独立して、 $-\text{H}$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^{h} 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

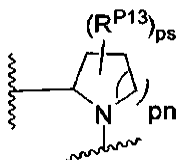
p_s は、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【0126】

【化87】



の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 $\text{R}^{\text{P}13}$ は独立して、 $\text{R}^{\text{P}5}$ 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシ

クリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

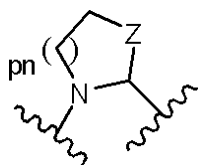
p_s は、0、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【0127】

【化88】



10

【0128】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

20

p_n は、0、1、または2であり；

Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

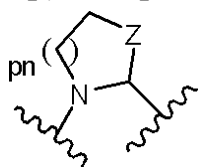
各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

30

各 P^6 は独立して、式：

【0129】

【化89】



40

【0130】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、

50

ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $\text{NR}^{\text{P}^{\text{a}}} \text{R}^{\text{P}^{\text{b}}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

Zは、O、S、S(=O)、S(=O)₂、または NR^{f} であり；

p nは、0、1、または2であり；

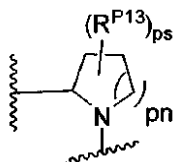
各 R^{f} は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NR}^{\text{h}} \text{R}^{\text{h}}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{R}^{\text{h}}$ 、 $\text{C}(=\text{O}) \text{R}^{\text{h}}$ 、 $\text{C}(=\text{O}) \text{OR}^{\text{h}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O}) \text{NR}^{\text{h}} \text{R}^{\text{h}}$ であり；各 R^{h} は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^{h} 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P^6} および R^{P^11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【0131】

【化90】



の環であり、この環において：

p sは、2、3、4、5、または6であり；

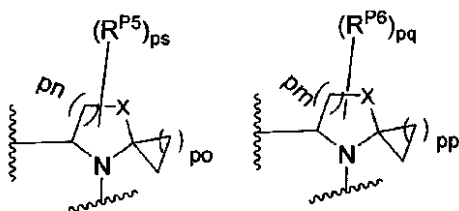
p nは、0、1または2であり；

各 R^{P^13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $\text{NR}^{\text{P}^{\text{a}}} \text{R}^{\text{P}^{\text{b}}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P^13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【0132】

【化91】



10

20

30

40

50

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；ただし、p nまたはp mが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；

各R^{P 1 0}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P 5}およびR^{P 6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

p qおよびp sは独立して、0、1、2、3、または4であり；

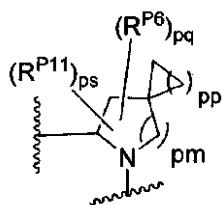
p mおよびp nは独立して、0、1、または2であり；

p oおよびp pは独立して、1、2、または3であり；

各P^{1 2}は独立して：

【0 1 3 3】

【化 9 2】



であり、ここで：

各R^{P 6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

p qは独立して、0、1、2、3、または4であり；

p mは独立して、0、1、または2であり；

p pは独立して、1、2、または3であり；

p sは、1、2、3、または4であり；

R^{P 1 1}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^{h h}R^h、(NR^{h h}R^h)アルキル、(NR^{h h}R^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであ

り；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に
 なって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^h は独立して、アリール、
 アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、ア
 ルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノア
 ルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(
 NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$
 であり；そして残りの R^{p11} は独立して、 R^{p5} 、シ
 アノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシ
 クリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオ
 キシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリー
 ルオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアル
 キルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキル
 オキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は
 独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、
 ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキ
 ル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキ
 ルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個
 の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～
 15員の複素環式環を形成し得；

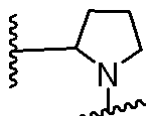
10

各 P^{15} は：

20

【0134】

【化93】



【0135】

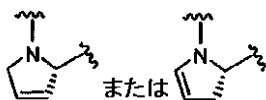
であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル
 、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから
 独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

30

【0136】

【化94】



であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル
 、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応
 じて置換されており；

40

各 R^9a は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アル
 コキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリー
 ルアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シク
 ロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル
 キルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ
 ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、
 および(NR^cR^d)カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アル
 ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル

50

キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボ
 ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリー
 オキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリ
 ルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^e
 R^f) アルキル、(NR^e R^f) アルキルカルボニル、(NR^e R^f) カルボニル、(NR^e R^f)
 スルホニル、-C(NCN)OR', および-C(NCN)NR^xR^y から
 選択され、ここでR'は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、
 このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル
 、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の-NR^e
 R^f 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのア
 リールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル
 、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホ
 ニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘ
 テロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル
 部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、
 およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置
 換されており；R^e およびR^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換ア
 リールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘ
 テロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、-(NR^xR^y) アルキル、および-(NR^xR^y)
 カルボニルから選択され；R^x およびR^y は独立して、水素、アルコキシカル
 ボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシ
 カルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、
 および(NR^x'R^y')カルボニルから選択され、ここでR^x' およびR^y' は独立し
 て、水素およびアルキルから選択され；

各R^{9b}は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アル
 コキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリー
 ルアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シク
 ロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル
 キルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ
 ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、
 および(NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^c およびR^d は独立して、水素、アル
 ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル
 キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボ
 ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリー
 オキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリ
 ルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^e
 R^f) アルキル、(NR^e R^f) アルキルカルボニル、(NR^e R^f) カルボニル、(NR^e R^f)
 スルホニル、-C(NCN)OR', および-C(NCN)NR^xR^y から
 選択され、ここでR'は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、
 このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル
 、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の-NR^e
 R^f 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのア
 リールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル
 、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホ

10

20

30

40

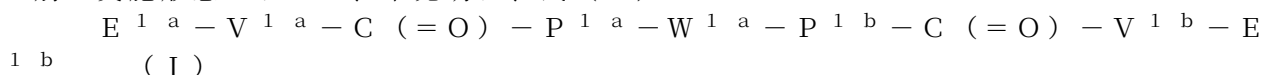
50

ニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択される。

10

【0137】

別の実施形態において、本発明は、式 (I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供し、式 (I) において：

20

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^{0b} から選択され、そして P^{1a} および P^{1b} のうちの他方は、 P^{21} 、 P^3 、 P^6 、 P^7 、 P^{28} 、 P^{12} 、 P^{15} および P^{38} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ であり、ここで R^{Ec} および R^{Ed} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

30

40

50

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

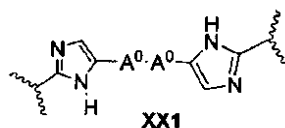
各 E^2 は独立して、 $-NHR^{Ef}$ であり、ここで R^{Ef} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；このアリールカルボニルのアリール部分、この第二のヘテロシクリル基、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

W^{1a} は：

【0138】

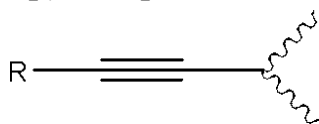
【化95】



であり、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【0139】

【化 9 6】



【0140】

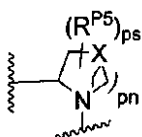
から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各Rは独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

各 P^{0b} は独立して；

【0141】

【化 9 7】



であり、

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、

各R^{P5}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

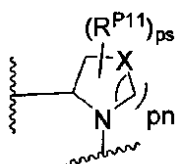
psは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pnは独立して、0、1、または2であり；

各 P^{21} は独立して；

【0142】

【化 9 8】



であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原

10

20

30

40

50

子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

少なくとも1つの R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；

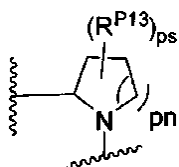
ps は、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【0143】

【化99】



の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シア

ノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

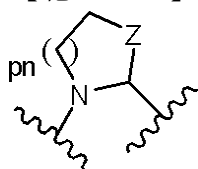
p_s は、0、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^6 は独立して、式：

【0144】

【化100】



10

【0145】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキシで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

30

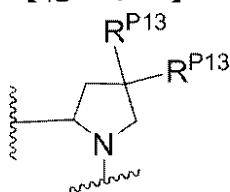
各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

40

各 P^{28} は独立して、式：

【0146】

【化101】



【0147】

50

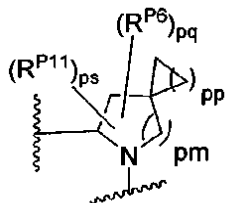
の環であり、この環において：

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで2個の R^{P13} 基は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

各 P^{12} は独立して：

【0148】

【化102】



10

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

pq は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm は独立して、0、1、または2であり；

pp は独立して、1、2、または3であり；

ps は、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、

30

40

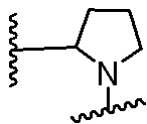
50

ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【0149】

【化103】



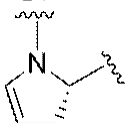
【0150】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{38} は：

【0151】

【化104】



【0152】

であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基が必要に応じて置換されており；

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^xR^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$ 基が必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘ

10

20

30

40

50

テロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択される。

【0153】

別の実施形態において、本発明は、表1に示されるような、式1～25、25b、25c、および25dのうちのいずれか1つの化合物である、本発明の化合物、またはその薬

学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0154】

別の実施形態において、本発明は、表2に示されるような、式26～102のうちのいずれか1つの化合物である、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0155】

別の実施形態において、本発明は、表3に示されるような、式103～289のうちのいずれか1つの化合物である、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0156】

本発明はまた、化合物において1以上の位置で富化された同位体を含む、本発明の化合物である、同位体が富化された化合物を提供する。

【0157】

本発明はまた、本発明の化合物および少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物を提供する。

【0158】

本発明はまた、HCVに関連する障害を処置する際に使用するための、薬学的組成物を提供する。

【0159】

本発明はまた、インターフェロンまたはPEG化インターフェロンをさらに含有する、薬学的組成物を提供する。

【0160】

本発明はまた、ヌクレオシドアナログをさらに含有する、薬学的組成物を提供する。

【0161】

本発明はまた、上記ヌクレオシドアナログが、リバビリン、ビラミジン(viramidine)、レボビリン(levovirin)、L-ヌクレオシド、およびイサトリビン(isatoribine)から選択され、そして上記インターフェロンが、 α -インターフェロンまたはPEG化 α -インターフェロンである、薬学的組成物を提供する。

【0162】

本発明はまた、C型肝炎に関連する障害を処置する方法を提供し、この方法は、個体に、治療有効量の本発明の化合物を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0163】

本発明はまた、HCVを阻害する方法を提供し、この方法は、HCV活性に関連する状態に苦しむ哺乳動物に、HCVを阻害するために有効な量の本発明の化合物を投与する工程を包含する。

【0164】

本発明はまた、医学的治療において使用するため(例えば、HCV活性を阻害する際、またはHCV活性に関連する状態を処置する際に使用するため)の本発明の化合物、および哺乳動物において、HCVを阻害するため、またはHCV活性に関連する状態を処置するために有用な医薬の製造のための、本発明の化合物の使用を提供する。

【0165】

本発明はまた、本発明の化合物を調製するために有用な、本明細書中に開示される合成プロセスおよび新規中間体を提供する。本発明の化合物のうちのいくつかは、本発明の他の化合物を調製するために有用である。

【0166】

別の局面において、本発明は、C型肝炎またはC型肝炎関連障害の予防処置または治療処置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受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0167】

別の局面において、本発明は、サンプルにおいてHCV活性を阻害する方法を提供し、

10

20

30

40

50

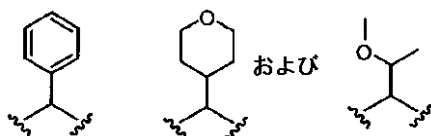
この方法は、このサンプルを本発明の化合物で処理する工程を包含する。

【0168】

式(I)の化合物は、HCV遺伝子型1および4に対して有用な活性を有することが見出された。 W^{1a} が構造103~109から選択される、式(I)の化合物は、HCV遺伝子型1~4に対して有用な活性を有することが見出された。さらに、 W^{1a} が構造101~109から選択され、そして V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【0169】

【化105】

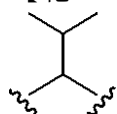


10

から選択される、式(I)の化合物は、GT1における抵抗性変異体に対する効力が、 V^{1a} および V^{1b} の各々が：

【0170】

【化106】



20

【0171】

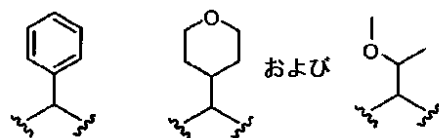
から選択される対応する化合物と比較して、改善されている。

【0172】

従って、 W^{1a} が構造101~102から選択される、式(I)の特定の化合物は、これらの化合物を、有利な特性を有するHCV剤に対する現在の要求を満たすために十分に適切にする、有利な薬物動態学的特性を有する。さらに、 W^{1a} が構造101、102から選択され、そして V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【0173】

【化107】

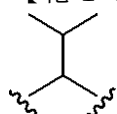


30

から選択される、式(I)の化合物は、HCV遺伝子型2および3に対して、 V^{1a} および V^{1b} の各々が：

【0174】

【化108】



40

【0175】

から選択される対応する化合物と比較して改善された活性を有することが見出された。

【0176】

従って、 W^{1a} が構造101、102から選択される、式(I)の特定の化合物は、これらの化合物を、有利な特性を有するHCV剤に対する現在の要求を満たすために十分に

50

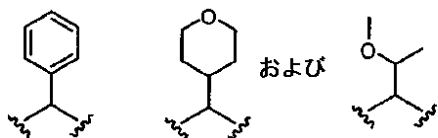
適切にする、有利な薬物動態学的特性を有する。

【0177】

W^{1a}が構造110、111、112、118および125から選択される、式(I)の化合物は、HCV遺伝子型1～4に対して有用な活性を有することが見出された。さらに、W^{1a}が構造110、111、112、118および125から選択され、そしてV^{1a}およびV^{1b}のうちの少なくとも一方が：

【0178】

【化109】

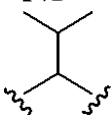


10

から選択される、式(I)の特定の化合物は、GT1における抵抗性変異体に対する効力が、V^{1a}およびV^{1b}の各々が：

【0179】

【化110】



20

【0180】

から選択される対応する化合物と比較して、改善されている。

【0181】

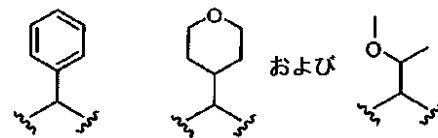
従って、W^{1a}が構造113、114、115、116、130から選択される、式(I)の特定の化合物は、これらの化合物を、有利な特性を有するHCV剤に対する現在の要求を満たすために十分に適切にする、有利な薬物動態学的特性を有する。

【0182】

さらに、W^{1a}が構造113、114、115、116、130から選択され、そしてV^{1a}およびV^{1b}のうちの少なくとも一方が：

【0183】

【化111】

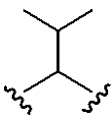


40

から選択される、式(I)の特定の化合物は、GT1における抵抗性変異体に対する効力が、V^{1a}およびV^{1b}の各々が：

【0184】

【化112】



【0185】

から選択される対応する化合物と比較して、改善されている。

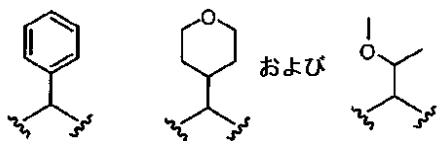
50

【0186】

さらに、 W^{1a} が構造 120～123 から選択され、そして V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【0187】

【化113】

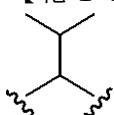


10

から選択される、式 (I) の特定の化合物は、GT1 における抵抗性変異体に対する効力が、 V^{1a} および V^{1b} の各々が：

【0188】

【化114】



【0189】

20

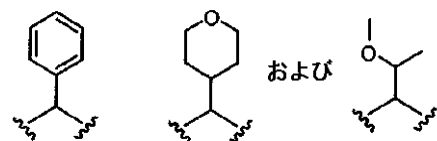
から選択される対応する化合物と比較して、改善されている。

【0190】

W^{1a} が構造 XX1 から選択される、式 (I) の化合物は、HCV 遺伝子型 1～4 に対して有用な活性を有することが見出された。さらに、 W^{1a} が構造 XX1 から選択され、そして V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【0191】

【化115】

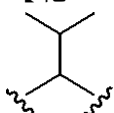


30

から選択される、式 (I) の特定の化合物は、GT1 における抵抗性変異体に対する効力が、 V^{1a} および V^{1b} の各々が：

【0192】

【化116】



【0193】

から選択される対応する化合物と比較して、改善されている。

【0194】

特定の W^{1a} 基を有する、式 (I) の特定の化合物は、メチオニンが NS5A の残基 31 位に存在する（「M31 が存在する」）場合、遺伝子型 2、2a および 2b（「GT2」、「GT2a」、「および「GT2b」）において改善された効力を有することがさらに見出された（本明細書中のデータの表において、GT2a J6 レプリコンクロンおよび GT2b レプリコンには、より抵抗性の M31 残基が存在し、そして GT2a JFH レプリコンクロンは、抵抗性が低い L31 残基を有する）。これらの特定の式 (I) の

50

化合物はまた、遺伝子型 1 および他の遺伝子型におけるいくつかの抵抗性変異体に対して、改善された効力を有し得る。遺伝子型 1 a における抵抗性変異体の 1 つのこのような例は、残基 30 が Q から R に変化した例である (Q 30 R)。この変異体は、データの表に記載されている。増強された効力は、特定の W^{1a} 基が、独立して以下に記載されるような、特定の選り抜きの P 基、または選り抜きの V 基、および／または選り抜きの E 基もしくは R^9 基と組み合わせられる場合に、さらに改善され得る。

【0195】

GT 2 a、GT 2 b (両方に M 3 1 が存在する) に対して、ならびに遺伝子型 1 および他の遺伝子型におけるいくつかの抵抗性変異体に対して、増強された効力を有する化合物としては、 W^{1a} が構造 103、105、111、および 118 から選択される化合物が

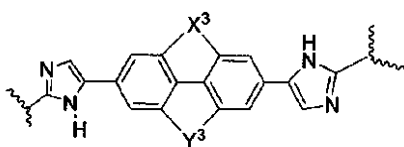
10

【0196】

W^{1a} が、式：

【0197】

【化 117】



103

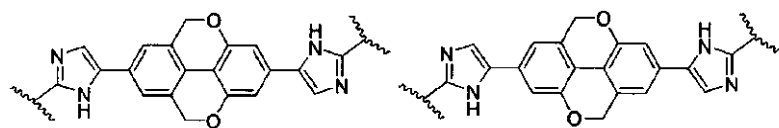
20

の構造 103 から選択され、ここで X^3 は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、または $-O-CH_2-$ であり；そして Y^3 は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、式 (I) の特定の化合物が含まれる。 W^{1a} が：

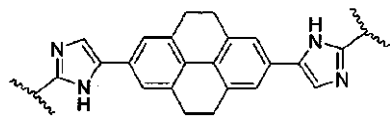
【0198】

【化 118】

30



または



40

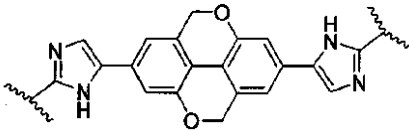
である化合物がさらに含まれる。

【0199】

W^{1a} が：

【0200】

【化 1 1 9】



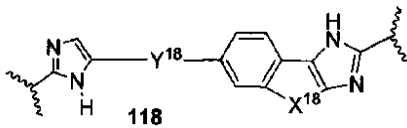
である化合物がさらに含まれる。

【0 2 0 1】

W^{1 a} が式：

【0 2 0 2】

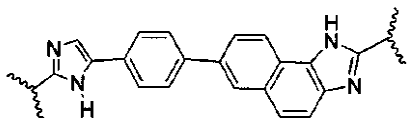
【化 1 2 0】



の構造 1 1 8 から選択され、ここで X^{1 8} は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{OCH}_2-$ であり；そして Y^{1 8} はフェニルである、式 (I) の特定の化合物がまた含まれる。W^{1 a} が：

【0 2 0 3】

【化 1 2 1】



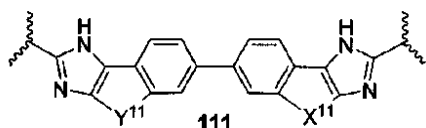
である化合物がさらに含まれる。

【0 2 0 4】

W^{1 a} が式：

【0 2 0 5】

【化 1 2 2】



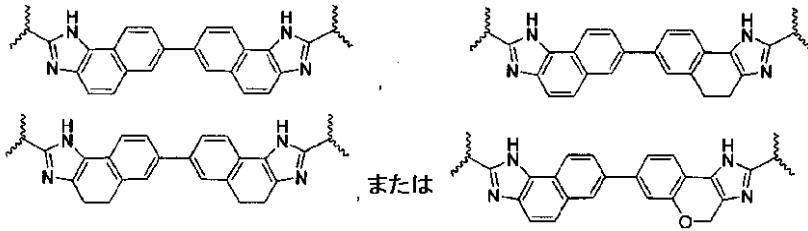
の構造 1 1 1 から選択され、ここで X^{1 1} は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；そして Y^{1 1} は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ である、式 (I) の特定の化合物がまた含まれる。

【0 2 0 6】

W^{1 a} が：

【0 2 0 7】

【化 1 2 3】



10

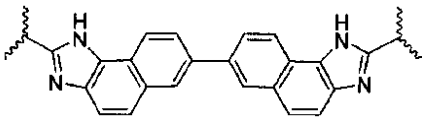
である化合物がさらに含まれる。

【0 2 0 8】

W^{1a} が :

【0 2 0 9】

【化 1 2 4】



20

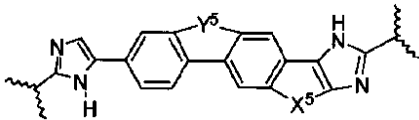
である化合物がさらに含まれる。

【0 2 1 0】

W^{1a} が式 :

【0 2 1 1】

【化 1 2 5】



30

の構造 1 0 5 から選択され、ここで Y^5 は、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH_2-O-$ であり；そして X^5 は、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ である、式 (I) の特定の化合物がまた含まれる。

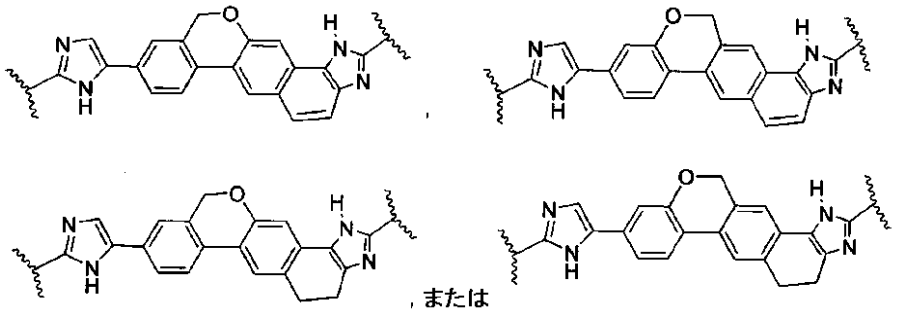
【0 2 1 2】

W^{1a} が :

【0 2 1 3】

40

【化 1 2 6】



10

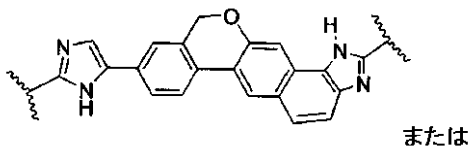
である化合物がさらに含まれる。

【0 2 1 4】

W^{1 a} が :

【0 2 1 5】

【化 1 2 7】



20

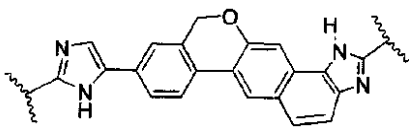
である化合物がさらに含まれる。

【0 2 1 6】

W^{1 a} が :

【0 2 1 7】

【化 1 2 8】



40

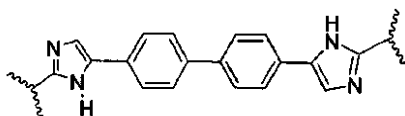
である化合物がさらに含まれる。

【0 2 1 8】

さらに、以下に記載される群から独立して選択される、P基、V基、および／またはE基もしくはR⁹基と組み合わせられる場合、W^{1 a}が構造130:

【0 2 1 9】

【化 1 2 9】



130

である式 (I) の特定の化合物は、G T 2 a および G T 2 b (両方に M 3 1 が存在する) において、改善された効力を有し得る。 10

【0 2 2 0】

G T 2 a、G T 2 b (両方に M 3 1 が存在する) に対する、ならびに遺伝子型 1 および他の遺伝子型におけるいくつかの抵抗性変異体に対する、観察された増強された効力は、上記特定の W^{1 a} 基が、以下に記載されるような選り抜きの P 基、または選り抜きの V 基、および／または選り抜きの E 基もしくは R⁹ 基と組み合わせられる場合に、さらに改善され得る。

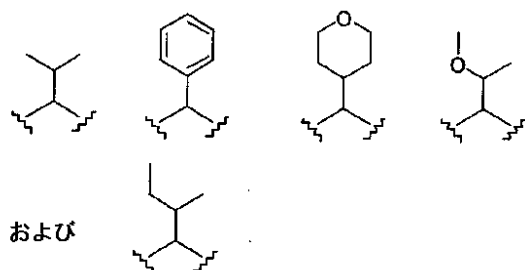
【0 2 2 1】

1 つの選り抜きの組み合わせの群は、V^{1 a} が：

【0 2 2 2】

20

【化 1 3 0】



30

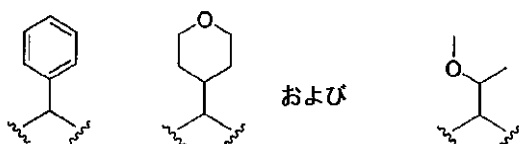
から選択される化合物である。

【0 2 2 3】

具体的には、増強された効力は、V^{1 a} のうちの少なくとも 1 つが：

【0 2 2 4】

【化 1 3 1】



40

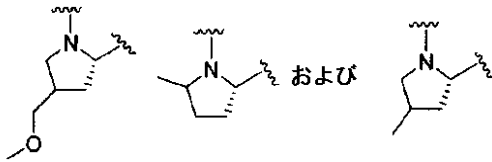
から選択される場合に観察される。

【0 2 2 5】

別の選り抜きの組み合わせの群は、P^{1 a} および P^{1 b} が：

【0 2 2 6】

【化 1 3 2】



から選択される化合物である。

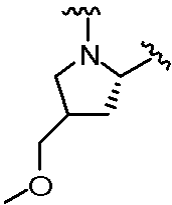
10

【0 2 2 7】

G T 2 a、G T 2 b（両方に M 3 1 が存在する）に対して、ならびに遺伝子型 1 および他の遺伝子型におけるいくつかの抵抗性変異体に対して、増強された効力を提供する際に特に有利なものは、P^{1 a} または P^{1 b} が：

【0 2 2 8】

【化 1 3 3】



20

【0 2 2 9】

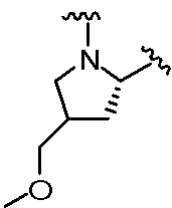
から選択される化合物である。

【0 2 3 0】

他の選り抜きの組み合わせの群としては、P^{1 a} が：

【0 2 3 1】

【化 1 3 4】



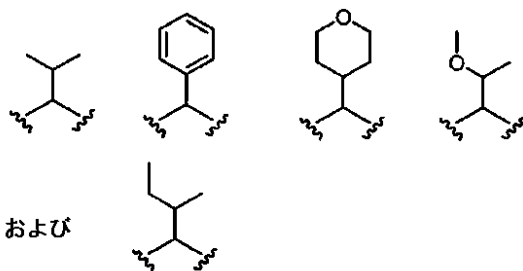
30

【0 2 3 2】

であり、そして V^{1 a} が：

【0 2 3 3】

【化 1 3 5】



40

から選択されるものが挙げられる。

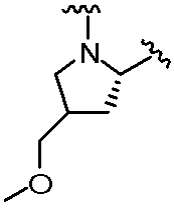
50

【0234】

他の選り抜きの組み合わせの群としては、P^{1b}が：

【0235】

【化136】



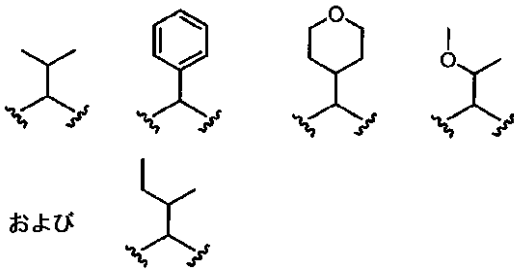
10

【0236】

であり、そしてV^{1b}が：

【0237】

【化137】



20

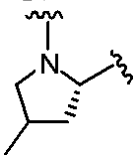
から選択されるものが挙げられる。

【0238】

他の選り抜きの組み合わせの群としては、P^{1a}が：

【0239】

【化138】



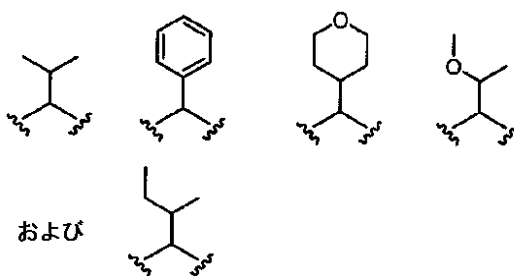
30

【0240】

であり、そしてV^{1a}が：

【0241】

【化139】

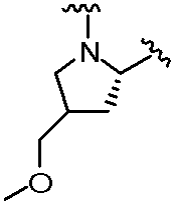


40

から選択されるものが挙げられる。

50

【化 1 4 4】

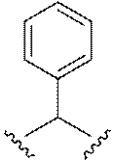


【0 2 5 3】

であり、そして V^{1 b} が

【0 2 5 4】

【化 1 4 5】



【0 2 5 5】

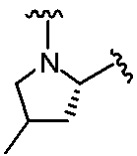
であるものが挙げられる。

【0 2 5 6】

他の選り抜きの組み合わせの群としては、P^{1 a} が：

【0 2 5 7】

【化 1 4 6】

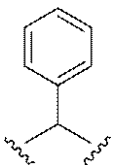


【0 2 5 8】

であり、そして V^{1 a} が

【0 2 5 9】

【化 1 4 7】



【0 2 6 0】

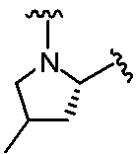
であるものが挙げられる。

【0 2 6 1】

他の選り抜きの組み合わせの群としては、P^{1 b} が：

【0 2 6 2】

【化 1 4 8】



【0 2 6 3】

であり、そして V^{1 b} が

【0 2 6 4】

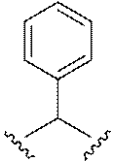
10

20

30

40

【化 1 4 9】



【0 2 6 5】

であるものが挙げられる。

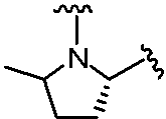
【0 2 6 6】

他の選り抜きの組み合わせの群としては、P^{1 a}が：

10

【0 2 6 7】

【化 1 5 0】



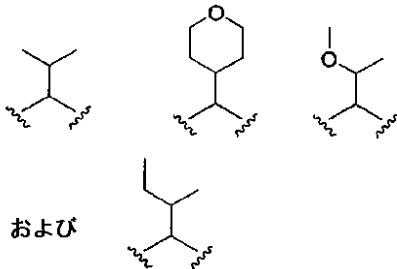
【0 2 6 8】

であり、そして V^{1 a}が：

【0 2 6 9】

【化 1 5 1】

20



30

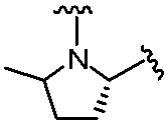
から選択されるものが挙げられる。

【0 2 7 0】

他の選り抜きの組み合わせの群としては、P^{1 b}が：

【0 2 7 1】

【化 1 5 2】



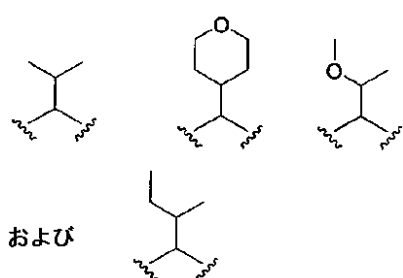
【0 2 7 2】

であり、そして V^{1 b}が：

40

【0 2 7 3】

【化 1 5 3】



50

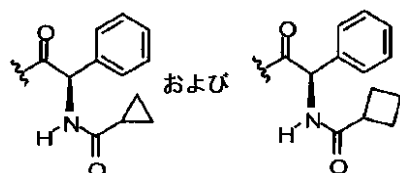
から選択されるものが挙げられる。

【0274】

さらに、GT 2 a、GT 2 b（両方にM 3 1が存在する）に対する、ならびに遺伝子型1および他の遺伝子型におけるいくつかの抵抗性変異体に対する、さらなる効力は、 $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものが R^{9a} である化合物、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものが R^{9b} である、化合物において観察され、ここで R^{9a} または R^{9b} は：

【0275】

【化154】



から選択される。

【0276】

従って、式(I)の特定の化合物は、これらの化合物を、有利な特性を有するHCV剤に対する現在の要求を満たすために十分に適切にする、有利な薬物動態学的特性を有する。

【0277】

1つの実施形態において、本発明は、改善された阻害特性または薬物速度論的特性（ウイルスの耐性の発生に対する増強された活性、改善された経口バイオアベイラビリティ、より高い効力（例えば、HCV活性を阻害する際）、または延長された有効インビボ半減期が挙げられる）を有する化合物を提供する。本発明の特定の化合物は、より少ない副作用、または複雑さが少ない投薬計画を有し得、あるいは経口で活性であり得る。

【発明を実施するための形態】

【0278】

（発明の詳細な説明）

ここで本発明の特定の実施形態が詳細に参照され、その例が付随する構造および式に図示される。本発明は、列挙される実施形態に関連して記載されるが、これらの実施形態は、本発明をこれらの実施形態に限定することを意図されないことが理解される。そうではなく、本発明は、これらの実施形態により規定されるような本発明の範囲に入り得る、全ての代替例、改変物、および等価物を網羅することが意図される。

【0279】

（本発明の化合物）

本発明の化合物は、現在までに公知になった化合物を除外する。しかし、抗ウイルス特性を有することが以前には公知ではなかった化合物を、抗ウイルスの目的で使用する（例えば、動物において抗ウイルス効果を生じさせること）は、本発明の範囲内である。米国に関して、本明細書中の化合物または組成物は、米国特許法第102条のもとで新規性がない化合物、または米国特許法第103条のもとで進歩性がない化合物を除外する。

【0280】

本明細書中に記載される化合物が、1個より多くの同じ表現をされた基（例えば、「 R_1 」または「 A^3 」）で置換されている場合は常に、これらの基は同じであっても異なってもよいこと、すなわち、各基は独立して選択されることが、理解される。

【0281】

10

20

30

40

50

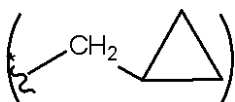
「存在しない」—いくつかの基は、存在しなくてもよいように定義される。ある基が存在しない場合、この基は、結合という接続者になる。存在しない基が存在する場合にはこの基に接続する2つの基は、結合を介して互いに接続される。例えば、Wが存在しない場合、MはMに結合する。

【0282】

「アルキル」とは、直鎖、第二級、第三級または環状の炭素原子を含む、 $C_1 \sim C_{18}$ の炭化水素である。例は、メチル (Me、 $-CH_3$)、エチル (Et、 $-CH_2CH_3$)、1-プロピル (n-Pr、 n -プロピル、 $-CH_2CH_2CH_3$)、2-プロピル (i-Pr、 i -プロピル、 $-CH(CH_3)_2$)、1-ブチル (n-Bu、 n -ブチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-メチル-1-プロピル (i-Bu、 i -ブチル、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、2-ブチル (s-Bu、 s -ブチル、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2-メチル-2-プロピル (t-Bu、 t -ブチル、 $-C(CH_3)_3$)、1-ペンチル (n-ペンチル、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、3-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH_2CH(CH_3)CH_3$)、2-メチル-1-ブチル ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、1-ヘキシル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、2, 3-ジメチル-2-ブチル ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)CH_3$)、3, 3-ジメチル-2-ブチル ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、およびシクロプロピルメチル

【0283】

【化155】



【0284】

である。

【0285】

「アルケニル」とは、直鎖、第二級、第三級または環状の炭素原子を含み、少なくとも1個の不飽和部位（すなわち、炭素-炭素の sp^2 二重結合）を有する、 $C_2 \sim C_{18}$ の炭化水素である。例としては、エチレンまたはビニル ($-CH=CH_2$)、アリル ($-CH_2CH=CH_2$)、シクロペンテニル ($-C_5H_7$)、および5-ヘキセニル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH=CH_2$) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0286】

「アルキニル」とは、直鎖、第二級、第三級または環状の炭素原子を含み、少なくとも1個の不飽和部位（すなわち、炭素-炭素の sp 三重結合）を有する、 $C_2 \sim C_{18}$ の炭化水素である。例としては、アセチレン型 ($-C \equiv CH$) およびプロパルギル ($-CH_2C \equiv CH$) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0287】

「アルキレン」とは、飽和の、分枝鎖または直鎖または環状の、1個~18個の炭素原子の炭化水素基であって、親アルカンの同じ炭素原子または2個の異なる炭素原子からの2個の水素原子の除去により得られる2個の一価基中心を有するものをいう。代表的なアルキレン基としては、メチレン ($-CH_2-$)、1, 2-エチル ($-CH_2CH_2-$)、1, 3-プロピル ($-CH_2CH_2CH_2-$)、および1, 4-ブチル ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$)

【 0 2 8 8 】

【 0 2 8 9 】

10

【 0 2 9 0 】

20

【 0 2 9 1 】

30

【 0 2 9 2 】

【 0 2 9 3 】

【化 1 5 6】



(すなわち、それぞれ [2. 1. 1]、[2. 2. 1]、[3. 3. 3]、[4. 3. 1]、[2. 2. 2]、[4. 2. 2]、[4. 2. 1]、[4. 3. 2]、[3. 1. 1]、[3. 2. 1]、[4. 3. 3]、[3. 3. 2]、[3. 2. 2] および [3. 3. 1] の多環式環) を含み、これらは、式 (I) の化合物の残りの部分に、合成で実行可能な任意の部分を通じて連結され得る。他の多環炭素環と同様に、これらの代表的なビシクロ環系および縮合環系は、必要に応じて、1 個以上の二重結合をその環系内に含み得る。

10

【0294】

用語「多環複素環」とは、1 個以上の炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、S、S(O)、S(O)₂、N⁺(O⁻)R_x、または NR_x) で置き換えられている、本明細書中で定義されるような多環炭素環をいう。ここで各 R_x は独立して、H、(C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、S(O)₂NR_nR_p、S(O)₂R_x、または (C1~10) アルコキシであり、ここで各 (C1~10) アルキル、(C2~10) アルケニル、(C2~10) アルキニル、(C1~10) アルカノイル、および (C1~10) アルコキシは、1 個以上のハロで必要に応じて置換される。

20

【0295】

「置換アルキル」、「置換アリール」、および「置換アリールアルキル」とは、1 個以上の水素原子が各々独立して、非水素置換基で置き換えられている、アルキル、アリール、およびアリールアルキルをそれぞれ意味する。代表的な置換基としては、ハロ（例えば、F、Cl、Br、I）、-R、-OR、-SR、-NR₂、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-N(R)C(=O)R、-C(=O)R、-OC(=O)R、-C(O)OR、-C(=O)NRR、-S(=O)R、-S(=O)₂OR、-S(=O)₂R、-OS(=O)₂OR、-S(=O)₂NRR（各 R は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環である）が挙げられるが、これらに限定されない。アルキレン基、アルケニレン基、およびアルキニレン基もまた、同様に置換され得る。

30

【0296】

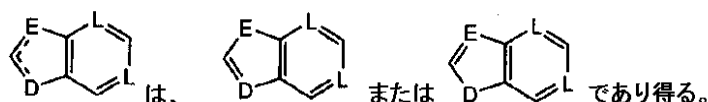
式 I の化合物の特定の部分に関して、用語「必要に応じて置換された」（例えば、必要に応じて置換されたアリール基）とは、0 個、1 個、2 個、またはより多くの置換基を有する部分をいう。

【0297】

環構造における記号「 」は、結合が単結合または二重結合であることを意味する。非限定的な例において、

【0298】

【化157】



40

「ハロアルキル」は、本明細書中で使用される場合、1 個以上のハロゲン（例えば、F、Cl、Br、または I）で置換されているアルキル基を包含する。ハロアルキルの代表的な例としては、トリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、および 2, 2, 2-トリフルオロ-1-（トリフルオロメチル）エチルが挙げられる。

50

【0299】

「複素環」または「ヘテロシクリル」は、本明細書中で使用される場合、例としてであって限定ではなく、Paquette, Leo A.; Principles of Modern Heterocyclic Chemistry (W. A. Benjamin, New York, 1968), 特に第1章、第3章、第4章、第6章、第7章、および第9章; The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950から現在まで), 特に第13巻、第14巻、第16巻、第19巻、および第28巻; ならびにJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566に記載される複素環を包含する。本発明の1つの特定の実施形態において、「複素環」は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の炭素原子がヘテロ原子（例えば、O、N、またはS）で置き換えられている、本明細書中で定義されるような「炭素環」を包含する。用語複素環はまた、少なくとも1個の複素環式環が芳香族である複素環である、「ヘテロアリール」を包含する。

10

【0300】

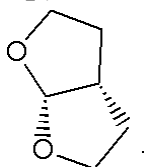
複素環の例としては、例としてであって限定ではなく、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル（ピペリジル）、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄が酸化されたテトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシニル、トリアジニル、6H-1, 2, 5-チアアジニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアアジニル、チエニル、チアントレニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、クロメニル、キサンテニル、フェノキサチニル、2H-ピロリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリジニル、イソインドリル、3H-インドリル、1H-インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、プテリジニル、4H-カルバゾリル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ピリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フラザニル、フェノキサジニル、イソクロマニル、クロマニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、オキサインドリル、ベンゾオキサゾリニル、イサチノイル、およびビス-テトラヒドロフラニル：

20

30

【0301】

【化158】



40

【0302】

が挙げられる。

【0303】

例としてであって限定ではなく、炭素で結合した複素環は、ピリジンの2位、3位、4位、5位、または6位、ピリダジンの3位、4位、5位、または6位、ピリミジンの2位、4位、5位、または6位、ピラジンの2位、3位、5位、または6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフェン、ピロールまたはテトラヒドロピロールの2位、3位、4位、または5位、オキサゾール、イミダゾールまたはチアゾールの2位、4位、

50

または5位、イソオキサゾール、ピラゾール、またはイソチアゾールの3位、4位、または5位、アジリジンの2位または3位、アゼチジンの2位、3位、または4位、キノリンの2位、3位、4位、5位、6位、7位、または8位、あるいはイソキノリンの1位、3位、4位、5位、6位、7位、または8位で結合する。なおより代表的には、炭素で結合した複素環としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、6-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル、6-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、5-ピラジニル、6-ピラジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、または5-チアゾリルが挙げられる。

【0304】

10

例としてであって限定ではなく、窒素で結合した複素環は、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ペペリジン、ペペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの1位、イソインドールまたはイソインドリンの2位、モルホリンの4位、およびカルバゾール、またはβ-カルボリンの9位で結合する。なおより代表的には、窒素で結合した複素環としては、1-アジリジル、1-アゼチジル、1-ピロリル、1-イミダゾリル、1-ピラゾリル、および1-ペペリジニルが挙げられる。

【0305】

20

「炭素環」とは、約25個までの炭素原子を有する、飽和、不飽和または芳香族の環をいう。代表的に、炭素環は、単環としては約3個～7個の炭素原子、二環としては約7個～12個の炭素原子、そして多環としては約25個までの炭素原子を有する。単環式炭素環は、代表的に、3個～6個の環原子、なおより代表的には5個または6個の環原子を有する。二環式炭素環は、代表的に、7個～12個の環原子（例えば、ビシクロ[4, 5]系、ビシクロ[5, 5]系、ビシクロ[5, 6]系またはビシクロ[6, 6]系として配置される）、あるいは9個または10個の環原子（ビシクロ[5, 6]系またはビシクロ[6, 6]系として配置される）を有する。用語炭素環は、飽和または不飽和の炭素環である、「シクロアルキル」を包含する。単環式炭素環の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター1-エニル、1-シクロペンター2-エニル、1-シクロペンター3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、フェニル、スピリル(spiryl)およびナフチルが挙げられる。

30

【0306】

用語「キラル」とは、鏡像パートナーと重なり合わない性質を有する分子をいい、一方で、用語「アキラル」とは、鏡像パートナーと重なり合う分子をいう。

【0307】

用語「立体異性体」とは、同じ化学構造を有するが、空間中での原子または基の配置に関して異なる化合物をいう。

【0308】

40

「ジアステレオマー」とは、2個以上のキラル中心を有し、そして分子が互いに鏡像ではない、立体異性体をいう。ジアステレオマーは、異なる物理特性（例えば、融点、沸点、スペクトル特性、および反応性）を有する。ジアステレオマーの混合物は、高分解能分析手順（例えば、電気泳動およびクロマトグラフィー）で分離され得る。

【0309】

「エナンチオマー」とは、互いに重なり合わない鏡像である、1つの化合物の2つの立体異性体をいう。

【0310】

用語「処置」または「処置する」とは、疾患または状態に関連する場合、その疾患または状態が起こることを予防すること、その疾患または状態を阻止すること、その疾患または状態を排除すること、および／あるいはその疾患または状態の1つ以上の症状を軽減す

50

ることを包含する。

【0311】

本明細書中で使用される、立体化学の定義および慣習は、一般に、S. P. Parker 編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; ならびに Eliel, E. および Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York に従う。多くの有機化合物は、光学的に活性な形態で存在する。すなわち、面偏光された光の面を回転させる能力を有する。光学的に活性な化合物を記載する際に、接頭語 (D および L) または (R および S) が、分子のキラル中心の周りでの絶対配置を記載するために、使用される。接頭語 d および l または (+) および (-) は、面偏光された光の、その化合物による回転の符号を表わすために使用され、(-) または l は、その化合物が左旋性であることを意味する。(+) または d の接頭語を有する化合物は、右旋性である。所定の化学構造について、これらの立体異性体は、互いに鏡像であること以外は同一である。特定の立体異性体はまた、エナンチオマーと称され得、そしてこのような異性体の混合物はしばしば、エナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの 50 : 50 混合物は、ラセミ混合物またはラセミ体と称され、これらは、化学反応またはプロセスにおいて、立体選択性も立体特異性もなかった場合に、起こり得る。用語「ラセミ混合物」および「ラセミ体」は、2つのエナンチオマー種の等モル混合物（光学活性を有さない）をいう。本発明は、本明細書中に記載される化合物の全ての立体異性体を包含する。

10

20

【0312】

用語「ヘテロシクリルスルホニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にスルホニル基を介して結合しているヘテロシクリル基をいう。

【0313】

用語「ヘテロアリールスルホニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にスルホニル基を介して結合しているヘテロアリール基をいう。

【0314】

用語「アルキルオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に酸素原子を介して結合しているアルキル基をいう。

30

【0315】

用語「アルコキシアルキルオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のアルコキシ基で置換されたアルキルオキシ基をいう。

【0316】

用語「ハロアルコキシアルキルオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のハロアルコキシ基で置換されたアルキルオキシ基をいう。

【0317】

用語「シクロアルキルオキシアルキルオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のシクロアルキルオキシ基で置換されたアルキルオキシ基をいう。

【0318】

用語「アリールオキシアルキルオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のアリールオキシ基で置換されたアルキルオキシ基をいう。

40

【0319】

用語「ヘテロアリールオキシアルキルオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のヘテロアリールオキシ基で置換されたアルキルオキシ基をいう。

【0320】

用語「ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のヘテロシクリルオキシ基で置換されたアルキルオキシ基をいう。

【0321】

用語「シアノアルキルオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、また

50

は 3 個のシアノ基で置換されたアルキルオキシ基をいう。

【0322】

用語「シアノシクロアルキルオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、1 個、2 個、または 3 個のシアノ基で置換されたシクロアルキルオキシ基をいう。

【0323】

用語「ハロアルコキシアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1 個、2 個または 3 個のハロアルコキシ基で置換されたアルキル基をいう。

【0324】

用語「アミノ」とは、本明細書中で使用される場合、 $-NH_2$ をいう。

【0325】

用語「アルキルアミノ」とは、本明細書中で使用される場合、1 個のアルキル基で置換されたアミノ基（すなわち、 $-NH$ （アルキル））をいう。

【0326】

用語「ジアルキルアミノ」とは、本明細書中で使用される場合、2 個のアルキル基で置換されたアミノ基（すなわち、 $-N$ （アルキル）₂）をいう。

【0327】

用語「アミノアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1 個、2 個または 3 個のアミノ基で置換されたアルキル基をいう。

【0328】

用語「アルキルアミノアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1 個、2 個または 3 個のアルキルアミノ基で置換されたアルキル基をいう。

【0329】

用語「ジアルキルアミノアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1 個、2 個または 3 個のジアルキルアミノ基で置換されたアルキル基をいう。

【0330】

用語「アルコキシアミノ」とは、本明細書中で使用される場合、1 個のアルコキシ基で置換されたアミノ基をいう。

【0331】

用語「スルホニルアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、少なくとも 1 個の SO_3H 基で置換されたアルキル基をいう。

【0332】

（基 A^0 、 P^0 、 V^0 、 Z^0 、および E^0 についての具体的な定義）

基 A^0 、 P^0 、 V^0 、 Z^0 、および E^0 について、以下の定義が適用される。これらの定義はまた、他の全ての A 基、P 基、V 基、Z 基、および E 基についてこれらの基が本明細書中で他に定義されない限り、適用される。

【0333】

他に記載されない限り、本開示の全てのアリール基、シクロアルキル基、およびヘテロシクリル基は、それらのそれぞれの定義の各々に記載されるように、置換され得る。例えば、アリールアルキル基のアリール部分は、用語「アリール」の定義に記載されるように、置換され得る。

【0334】

用語「アルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、少なくとも 1 個の炭素-炭素二重結合を含む、直鎖または分枝鎖の、2 個～6 個の炭素原子の基をいう。

【0335】

用語「アルケニルオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に酸素原子を介して結合している、アルケニル基をいう。

【0336】

用語「アルケニルオキシカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、アルケニルオキシ基をいう。

【0337】

10

20

30

40

50

用語「アルコキシ」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に酸素原子を介して結合している、アルキル基をいう。

【0338】

用語「アルコキシアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のアルコキシ基で置換されている、アルキル基をいう。

【0339】

用語「アルコキシアルキルカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、アルコキシアルキル基をいう。

【0340】

用語「アルコキシアルキルカルボニルアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個または3個のアルコキシアルキルカルボニル基で置換されたアルキル基をいう。

10

【0341】

用語「アルコシカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、アルコキシ基をいう。

【0342】

用語「アルコシカルボニルアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のアルコシカルボニル基で置換されている、アルキル基をいう。

【0343】

用語「アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個～6個の炭素原子を含む直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素から誘導される基をいう。

20

【0344】

用語「アルキルカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、アルキル基をいう。

【0345】

用語「アルキルカルボニルアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のアルキルカルボニル基で置換されている、アルキル基をいう。

【0346】

用語「アルキルカルボニルオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に酸素原子を介して結合している、アルキルカルボニル基をいう。

30

【0347】

用語「アルキルスルファニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に硫黄原子を介して結合している、アルキル基をいう。

【0348】

用語「アルキルスルファニルアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個または3個のアルキルスルファニル基で置換されたアルキル基をいう。

【0349】

用語「アルキルスルホニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にスルホニル基を介して結合している、アルキル基をいう。

【0350】

40

用語「アリール」とは、本明細書中で使用される場合、フェニル基、または環のうちの一方もしくは両方がフェニル基である二環式縮合環系をいう。二環式縮合環系は、四員～六員の芳香族または非芳香族の炭素環式環に縮合している、フェニル基からなる。本開示のアリール基は、親分子部分に、その基における任意の置換可能な炭素原子を介して結合し得る。アリール基の代表的な例としては、インダニル、インデニル、ナフチル、フェニル、およびテトラヒドロナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。本開示のアリール基は、1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で必要に応じて置換されており、これらの置換基は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシ

50

クリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から選択され、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてアリアルアルキルおよびヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は、置換されておらず、そして第二のアリアル基、アリアルアルキルのアリアル部分、アリアルカルボニルのアリアル部分、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキルおよびヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、1個、または3個の置換基で必要に応じて置換される。

【0351】

10

用語「アリアルアルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のアリアル基で置換されている、アルケニル基をいう。

【0352】

用語「アリアルアルコキシ」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にアルコキシ基を介して結合している、アリアル基をいう。

【0353】

用語「アリアルアルコキシアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のアリアルアルコキシ基で置換されている、アルキル基をいう。

【0354】

用語「アリアルアルコキシアルキルカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、アリアルアルコキシアルキル基をいう。

20

【0355】

用語「アリアルアルコキシアルキルカルボニルアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個または3個のアリアルアルコキシアルキルカルボニル基で置換されたアルキル基をいう。

【0356】

用語「アリアルアルコキシカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、アリアルアルコキシ基をいう。

【0357】

30

用語「アリアルアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のアリアル基で置換されている、アルキル基をいう。このアリアルアルキルのアルキル部分は、さらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、および $-NR^c R^d$ から独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており、このヘテロシクリルはさらに、アルコキシ、アルキル、非置換アリアル、非置換アリアルアルコキシ、非置換アリアルアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^X R^Y$ から独立して選択される1個または2個の置換基で必要に応じて置換される。

【0358】

用語「アリアルアルキルカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、アリアルアルキル基をいう。

40

【0359】

用語「アリアルカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、アリアル基をいう。

【0360】

用語「アリアルオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に酸素原子を介して結合している、アリアル基をいう。

【0361】

用語「アリアルオキシアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のアリアルオキシ基で置換されている、アルキル基をいう。

50

【0362】

用語「アリアルオキシカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、アリアルオキシ基をいう。

【0363】

用語「アリアルスルファニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に硫黄原子を介して結合している、アリアル基をいう。

【0364】

用語「アリアルスルホニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にスルホニル基を介して結合している、アリアル基をいう。

【0365】

用語「Cap」および「キャップ」とは、本明細書中で使用される場合、末端窒素含有環の窒素原子上に配置された基をいう。「Cap」または「キャップ」は、この基を、末端窒素含有環に、または最終生成物のフラグメントに、付属させるために使用される試薬をいい得ることが理解されるべきである。

10

【0366】

用語「カルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、 $-C(=O)-$ をいう。

【0367】

用語「カルボキシ」とは、本明細書中で使用される場合、 $-CO_2H$ をいう。

【0368】

用語「カルボキシアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個または3個のカルボキシ基で置換されたアルキル基をいう。

20

【0369】

用語「シアノ」とは、本明細書中で使用される場合、 $-CN$ をいう。

【0370】

用語「シアノアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、少なくとも1個の $-CN$ 置換基を有するアルキル基をいう。

【0371】

用語「シクロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、3個～7個の炭素原子を有し、そしてヘテロ原子を有さない、飽和単環式炭化水素環系をいう。シクロアルキル基の代表的な例としては、シクロプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。本開示のシクロアルキル基は、アルコキシ、アルキル、アリアル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、および $-NR^xR^y$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基必要に応じて置換されており、ここでアリアルおよびヘテロシクリルは、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基が必要に応じて置換される。

30

【0372】

用語「(シクロアルキル)アルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のシクロアルキル基で置換されている、アルケニル基をいう。

40

【0373】

用語「(シクロアルキル)アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のシクロアルキル基で置換されている、アルキル基をいう。(シクロアルキル)アルキルのアルキル部分は、さらに、ヒドロキシおよび $-NR^cR^d$ から独立して選択される1個または2個の基が必要に応じて置換される。

【0374】

用語「シクロアルキルオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に酸素原子を介して結合している、シクロアルキル基をいう。

【0375】

用語「シクロアルキルオキシアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2

50

個、または3個のシクロアルキルオキシ基で置換されている、アルキル基をいう。

【0376】

用語「シクロアルキルスルホニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にスルホニル基を介して結合している、シクロアルキル基をいう。

【0377】

用語「ホルミル」とは、本明細書中で使用される場合、 $-CHO$ をいう。

【0378】

用語「ハロ」および「ハロゲン」とは、本明細書中で使用される場合、F、Cl、Br、またはIをいう。

【0379】

用語「ハロアルコキシ」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に酸素原子を介して結合している、ハロアルキル基をいう。

【0380】

用語「ハロアルコキシカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、ハロアルコキシ基をいう。

【0381】

用語「ハロアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、3個、または4個のハロゲン原子で置換されている、アルキル基をいう。

【0382】

用語「ハロアルキルスルファニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に硫黄原子を介して結合している、ハロアルキル基をいう。

【0383】

用語「ヘテロシクリル」とは、本明細書中で使用される場合、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個、2個、3個、または4個のヘテロ原子を含む、四員、五員、六員、または七員の環をいう。四員環は、二重結合を有さず、五員環は、0～2個の二重結合を有し、そして六員環および七員環は、0～3個の二重結合を有する。用語「ヘテロシクリル」はまた、ヘテロシクリル環が別の単環式ヘテロシクリル基、または四員～六員の芳香族もしくは非芳香族の炭素環式環に縮合している二環式基；ならびに有橋二環式基（例えば、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプター-7-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクター-2-イル、および2-アザビシクロ[2.2.2]オクター-3-イル）を包含する。本開示のヘテロシクリル基は、親分子部分に、その基における任意の炭素原子または窒素原子を介して結合し得る。ヘテロシクリル基の例としては、ベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、ペペラジニル、ペペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピロロピリジニル、ピロリル、チアゾリル、チエニル、チオモルホリニル、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプター-7-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクター-2-イル、および2-アザビシクロ[2.2.2]オクター-3-イルが挙げられるが、これらに限定されない。本開示のヘテロシクリル基は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で必要に応じて置換されており、ここでアリールアルキルおよびヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は、置換されておらず、そしてアリール、アリールアルキルのアリール部分、アリールカルボニルのアリール部分、第二のヘテロシクリル基、ならびにヘテロシクリルアルキルおよびヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、1個、または3個の置換基で必要に応じて置換される。

【0384】

用語「ヘテロシクリルアルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のヘテロシクリル基で置換されている、アルケニル基をいう。

【0385】

用語「ヘテロシクリルアルコキシ」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にアルコキシ基を介して結合している、ヘテロシクリル基をいう。

【0386】

用語「ヘテロシクリルアルコキシカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、ヘテロシクリルアルコキシ基をいう。

【0387】

用語「ヘテロシクリルアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のヘテロシクリル基で置換されている、アルキル基をいう。ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は、さらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリール、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^cR^d$ から独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており、ここでアリールはさらに、アルコキシ、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシ、非置換アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^xR^y$ から独立して選択される1個または2個の置換基で必要に応じて置換される。

10

【0388】

用語「ヘテロシクリルアルキルカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、ヘテロシクリルアルキル基をいう。

20

【0389】

用語「ヘテロシクリルカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、ヘテロシクリル基をいう。

【0390】

用語「ヘテロシクリルカルボニルアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個または3個のヘテロシクリルカルボニル基で置換されたアルキル基をいう。

【0391】

用語「ヘテロシクリルオキシ」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に酸素原子を介して結合している、ヘテロシクリル基をいう。

【0392】

30

用語「ヘテロシクリルオキシアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のヘテロシクリルオキシ基で置換されている、アルキル基をいう。

【0393】

用語「ヘテロシクリルオキシカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、ヘテロシクリルオキシ基をいう。

【0394】

用語「ヒドロキシ」とは、本明細書中で使用される場合、 $-OH$ をいう。

【0395】

用語「ヒドロキシアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のヒドロキシ基で置換されている、アルキル基をいう。

40

【0396】

用語「ヒドロキシアルキルカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、ヒドロキシアルキル基をいう。

【0397】

用語「ニトロ」とは、本明細書中で使用される場合、 $-NO_2$ をいう。

【0398】

用語「 $-NR^aR^b$ 」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に窒素原子を介して結合している、 R^a および R^b の2個の基をいう。 R^a および R^b は独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択される。

【0399】

50

用語「 (NR^aR^b) アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1 個、2 個、または 3 個の $-NR^aR^b$ 基で置換されている、アルキル基をいう。

【0400】

用語「 (NR^aR^b) カルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、 $-NR^aR^b$ 基をいう。

【0401】

用語「 $-NR^cR^d$ 」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に窒素原子を介して結合している、 R^c および R^d の 2 個の基をいう。 R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてアリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、およびヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分は、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じてさらに置換されており；そしてアリール、ならびにアリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、およびアリールスルホニルのアリール部分、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、およびヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、1 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換される。

【0402】

用語「 (NR^cR^d) アルケニル」とは、本明細書中で使用される場合、1 個、2 個、または 3 個の $-NR^cR^d$ 基で置換されている、アルケニル基をいう。

【0403】

用語「 (NR^cR^d) アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1 個、2 個、または 3 個の $-NR^cR^d$ 基で置換されている、アルキル基をいう。 (NR^cR^d) アルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキルスルファニル、アリールアルコキシアルキルカルボニル、カルボキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、および (NR^eR^f) カルボニルから選択される 1 個または 2 個のさらなる基で必要に応じて置換されており；ここでこのヘテロシクリルはさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で必要に応じて置換される。

【0404】

用語「 (NR^cR^d) カルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、 $-NR^cR^d$ 基をいう。

【0405】

用語「 $-NR^eR^f$ 」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に窒素原子を介して結合している、 R^e および R^f の 2 個の基をいう。 R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^XR^Y)$ アルキル、および $-(NR^XR^Y)$ カルボニルから選択される。

【0406】

用語「 $(NR^e R^f)$ アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個の $-NR^e R^f$ 基で置換されている、アルキル基をいう。

【0407】

用語「 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、 $(NR^e R^f)$ アルキル基をいう。

【0408】

用語「 $(NR^e R^f)$ カルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にカルボニル部分を介して結合している、 $-NR^e R^f$ 基をいう。

【0409】

用語「 $(NR^e R^f)$ スルホニル」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分にスルホニル基を介して結合している、 $-NR^e R^f$ 基をいう。

10

【0410】

用語「 $-NR^X R^Y$ 」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に窒素原子を介して結合している、 R^X および R^Y の2個の基をいう。 R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択される。

【0411】

用語「 $(NR^X R^Y)$ アルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個の $-NR^X R^Y$ 基で置換されている、アルキル基をいう。

20

【0412】

用語「オキソ」とは、本明細書中で使用される場合、 $=O$ をいう。

【0413】

用語「スルホニル」とは、本明細書中で使用される場合、 $-SO_2-$ をいう。

【0414】

用語「トリアルキルシリル」とは、本明細書中で使用される場合、 $-SiR_3$ をいい、ここでRはアルキルである。これらのR基は、同じであっても異なってもよい。

【0415】

用語「トリアルキルシリルアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のトリアルキルシリル基で置換されている、アルキル基をいう。

30

【0416】

用語「トリアルキルシリルアルコキシ」とは、本明細書中で使用される場合、親分子部分に酸素原子を介して結合している、トリアルキルシリルアルキル基をいう。

【0417】

用語「トリアルキルシリルアルコキシアルキル」とは、本明細書中で使用される場合、1個、2個、または3個のトリアルキルシリルアルコキシ基で置換されている、アルキル基をいう。

【0418】

本明細書中で式(I)について定義される「P」基(例えば、 P^{1a} 、 P^{1b} 、 P^0 など)は、式(I)の $-C(=O)-$ への1個の結合、および W^{1a} 基への1個の結合を有する。P基の窒素は式(I)の $-C(=O)-$ 基に結合すること、およびP基の炭素は W^{1a} 基に結合することが、理解されるべきである。

40

【0419】

用語「キラル」とは、鏡像パートナーと重なり合わない性質を有する分子をいい、一方で、用語「アキラル」とは、鏡像パートナーと重なり合う分子をいう。

【0420】

用語「立体異性体」とは、同じ化学構造を有するが、空間中での原子または基の配置に関して異なる化合物をいう。

50

【0421】

「ジアステレオマー」とは、2個以上のキラル中心を有し、そして分子が互いに鏡像ではない、立体異性体をいう。ジアステレオマーは、異なる物理特性（例えば、融点、沸点、スペクトル特性、および反応性）を有する。ジアステレオマーの混合物は、高分解能分析手順（例えば、電気泳動およびクロマトグラフィー）で分離され得る。

【0422】

「エナンチオマー」とは、互いに重なり合わない鏡像である、1つの化合物の2つの立体異性体をいう。

【0423】

用語「処置」または「処置する」とは、疾患または状態に関連する場合、その疾患または状態が起こることを予防すること、その疾患または状態を阻止すること、その疾患または状態を排除すること、および／あるいはその疾患または状態の1つ以上の症状を軽減することを包含する。

10

【0424】

本明細書中で使用される、立体化学の定義および慣習は、一般に、S. P. Parker 編, McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; ならびに Eliel, E. および Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York に従う。多くの有機化合物は、光学的に活性な形態で存在する。すなわち、面偏光された光の面を回転させる能力を有する。光学的に活性な化合物を記載する際に、接頭語 (D および L) または (R および S) が、分子のキラル中心の周りでの絶対配置を記載するために、使用される。接頭語 d および l または (+) および (−) は、面偏光された光の、その化合物による回転の符号を表わすために使用され、(−) または l は、その化合物が左旋性であることを意味する。(+) または d の接頭語を有する化合物は、右旋性である。所定の化学構造について、これらの立体異性体は、互いに鏡像であること以外は同一である。特定の立体異性体はまた、エナンチオマーと称され得、そしてこのような異性体の混合物はしばしば、エナンチオマー混合物と呼ばれる。エナンチオマーの 50 : 50 混合物は、ラセミ混合物またはラセミ体と称され、これらは、化学反応またはプロセスにおいて、立体選択性も立体特異性もなかった場合に、起こり得る。用語「ラセミ混合物」および「ラセミ体」は、2つのエナンチオマー種の等モル混合物（光学活性を有さない）をいう。本発明は、本明細書中に記載される化合物の全ての立体異性体を包含する。

20

30

【0425】

(プロドラッグ)

用語「プロドラッグ」とは、本明細書中で使用される場合、生物学的系に投与されると、HCV 活性を阻害する本発明の化合物（「活性阻害性化合物」）を生成する、任意の化合物をいう。この化合物は、(i) 自発的化学反应 (ii) 酵素により触媒される化学反应 (iii) 光分解、および／または (iv) 代謝による化学反应の結果として、プロドラッグから形成され得る。

40

【0426】

「プロドラッグ部分」とは、代謝中にか、全身でか、細胞内でか、加水分解によってか、酵素切断によってか、または他の何らかのプロセスによって、活性阻害性化合物から分離する、不安定な官能基をいう (Bundgaard, Hans, 「Design and Application of Prodrugs」 A Textbook of Drug Design and Development (1991), P. Krosgaard-Larsen および H. Bundgaard 編, Harwood Academic Publishers, pp. 113-191)。本発明のプロドラッグ化合物との酵素により活性化される機構が可能な酵素としては、アミダーゼ、エステラーゼ、微生物酵素、ホスホリパーゼ、コリンエステラーゼ、およびホスファターゼ (phosp

50

hase) が挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグ部分は、薬物の送達、バイオアベイラビリティおよび効力を最適にするために、溶解度、吸収および親油性を增强するように働き得る。プロドラッグ部分は、活性な代謝産物または薬物自体を含み得る。

【0427】

例示的なプロドラッグ部分としては、加水分解感受性または不安定なアシルオキシメチルエステル- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{99}$ およびアシルオキシメチルカーボネート- $\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{99}$ が挙げられ、ここで R^{99} は、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 置換アルキル、 $\text{C}_6\sim\text{C}_{20}$ アリールまたは $\text{C}_6\sim\text{C}_{20}$ 置換アリールである。アシルオキシアルキルエステルは、最初、カルボン酸についてのプロドラッグストラテジーとして使用され、次いで、ホスフェートおよびホスホネートに応用された(Farquharら(1983) J. Pharm. Sci. 72:324; また、米国特許第4816570号、同第4968788号、同第5663159号および同第5792756号により)。引き続き、アシルオキシアルキルエステルは、ホスホン酸を細胞膜を横切って送達し、そして経口バイオアベイラビリティを增强するために、使用された。アシルオキシアルキルエステルに近い改変物である、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル(カーボネート)もまた、本発明の組み合わせの化合物におけるプロドラッグとして、経口バイオアベイラビリティを增强し得る。例示的なアシルオキシメチルエステルは、ピバロイルオキシメトキシ(POM) ($-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$) である。例示的なアシルオキシメチルカーボネートプロドラッグ部分は、ピバロイルオキシメチルカーボネート(POC) ($-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$) である。

【0428】

リン基のアリールエステル(特に、フェニルエステル)は、経口バイオアベイラビリティを增强することが報告されている(De Lombaertら(1994) J. Med. Chem. 37:498)。ホスフェートに対するオルト位にカルボン酸エステルを含むフェニルエステルもまた、報告されている(KhamneiおよびTorrence, (1996) J. Med. Chem. 39:4109-4115)。ベンジルエステルは、親ホスホン酸を生成することが報告されている。いくつかの場合において、オルト位またはパラ位の置換基は、加水分解を加速し得る。アシル化フェノールまたはアルキル化フェノールを有するベンジルアナログは、酵素(例えば、エステラーゼ、オキシダーゼなど)の作用によって、フェノール化合物を生成し得、これは次に、ベンジルのC-O結合において切断を起こして、リン酸およびキノンメチド中間体を生成する。このクラスのプロドラッグの例は、Mitchellら(1992) J. Chem. Soc. Perkin Trans. II 2345; Glazier WO91/19721により記載されている。ベンジルのメチレンに結合したカルボン酸エステル含有基を含む、なお他のベンジルプロドラッグが記載されている(Glazier WO91/19721)。チオ含有プロドラッグは、ホスホネート薬物の細胞内送達のために有用であることが報告されている。これらのプロエステルは、エチルチオ基を含み、このエチルチオ基において、チオール基は、アシル基でエステル化されているか、または別のチオール基と化合してジスルフィドを形成している。このジスルフィドの脱エステルまたは還元は、遊離チオ中間体を生成し、このチオ中間体は引き続き、分解して、リン酸およびエプスルフィドになる(Puechら(1993) Antiviral Res., 22:155-174; Benzarira(1996) J. Med. Chem. 39:4958)。

【0429】

(保護基)

本発明の文脈において、保護基は、プロドラッグ部分および化学的保護基を包含する。

【0430】

「保護基」とは、官能基の特性、または化合物全体の特性をマスクまたは変更する、化合物の部分を用いる。化学的保護基および保護/脱保護のストラテジーは、当該分野において周知である。例えば、Protective Groups in Organic

Chemistry, Theodora W. Greene, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991を参照のこと。保護基はしばしば、特定の官能基の反応性をマスクして、所望の化学反応の効率を補助するため（例えば、化学結合を順番に、計画された様式で形成および破壊するため）に、利用される。化合物の官能基の保護は、保護される官能基の反応性以外に、他の物理特性（例えば、極性、親油性（疎水性）、および一般的な分析道具により測定され得る他の特性）を変化させる。化学的に保護された中間体は、単独で生物学的に活性であっても不活性であってもよい。

【0431】

保護された化合物はまた、インビトロおよびインビボで、変化したかまたはある場合には最適化された特性（例えば、細胞膜の通過、および酵素分解または金属イオン封鎖に対する抵抗性）を示し得る。この役割において、意図される治療効果を有する保護された化合物は、プロドラッグと称され得る。保護基の別の機能は、親薬物をプロドラッグに転換し、これによってこのプロドラッグのインビボでの転換の際に、この親薬物が放出されることである。活性プロドラッグは、親薬物より効果的に吸収され得るので、プロドラッグは、インビボで親薬物より高い効力を有し得る。保護基は、化学中間体の例においてはインビトロで、またはプロドラッグの場合においてはインビボでの、いずれかで除去される。化学中間体の場合、脱保護後に得られるプロドラッグ（例えば、アルコール）が生理学的に受容可能であることは、特に重要ではないが、一般に、プロドラッグが薬理的に無害であれば、より望ましい。

【0432】

保護基は、利用可能であり、一般的に公知であり、一般的に使用されており、そして合成手順（すなわち、本発明の化合物を調製するための経路または方法）の間に、保護された基との副反応を防止するために、必要に応じて使用される。大部分は、どの基を保護するか、いつ保護するか、および化学的保護基「PG」の性質に関する決定は、保護されるべき反応の化学（例えば、酸性であるか、塩基性であるか、酸化性であるか、還元性であるか、他の条件であるか）、および意図される合成の方向に依存する。化合物が複数のPGで置換される場合、これらのPGは、必ずしも同じである必要はなく、そして一般には同じではない。一般に、PGは、カルボキシ基、ヒドロキシ基、チオ基、またはアミノ基を保護などの官能基し、これによって、副反応を防止するため、または合成効率を他の方法で改善するために、使用される。遊離脱保護基を得るための脱保護の順序は、意図される合成の方向および遭遇する反応条件に依存し、そして技術者により決定されるような任意の順序で行われ得る。

【0433】

本発明の化合物の種々の官能基は、保護され得る。例えば、-OH基（ヒドロキシであれ、カルボン酸であれ、ホスホン酸であれ、他の官能基であれ）のための保護基としては、「エステル基またはエステル形成基」が挙げられる。エステル基またはエステル形成基は、本明細書中に記載される合成スキームにおいて、化学的保護基として機能し得る。しかし、いくつかのヒドロキシ保護基およびチオ保護基は、当業者により理解されるように、エステル基でもエステル形成基でもなく、そして以下で議論されるアミドと一緒に含まれる。

【0434】

非常に多数のヒドロキシ保護基およびアミド形成基、ならびに対応する化学切断反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6)（「Greene」）に記載されている。Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994)（これは、その全体が本明細書中に参考として援用される）もまた参照のこと。特に、第1章, Protecting Groups: An Overview, 1-20頁, 第2章, Hydroxyl Protecting G

10

20

30

40

50

roups, 21-94頁, 第3章, Diol Protecting Groups, 95-117頁, 第4章, Carboxyl Protecting Groups, 118-154頁, 第5章, Carbonyl Protecting Groups, 155-184頁。カルボン酸、ホスホン酸、ホスホネート、スルホン酸のための保護基、および酸のための他の保護基については、以下に記載されるように、Greeneを参照のこと。

【0435】

例としてであって限定ではなく、 R^1 、 R^3 、 R^{A1} 、 R^{A3} 、および X^A は、特定の実施形態において、反復的な置換基である。代表的に、これらの各々は、所定の実施形態において、独立して、20回、19回、18回、17回、16回、15回、14回、13回、12回、11回、10回、9回、8回、7回、6回、5回、4回、3回、2回、1回、または0回存在し得る。より代表的には、これらの各々は、所定の実施形態において、独立して、12回以下存在し得る。本明細書中に記載される化合物が、1個より多くの同じ表現をされた基（例えば、「 R^1 」または「 R^3 」で置換される場合は常に、これらの基は同じであっても異なってもよいこと、すなわち、各基は独立して選択されることが、理解される。波線は、隣接する基、部分、または原子への、共有結合の付着の部位を示す。

10

【0436】

本発明の1つの実施形態において、化合物は、単離および精製された形態である。一般に、用語「単離および精製された」とは、その化合物が、生物学的材料（例えば、血液、組織、細胞など）を実質的に含まないことを意味する。本発明の1つの特定の実施形態において、この用語は、本発明の化合物または結合体が、少なくとも約50重量%、生物学的材料を含まないことを意味し；別の具体的な実施形態において、この用語は、本発明の化合物または結合体が、少なくとも約75重量%、生物学的材料を含まないことを意味し；別の具体的な実施形態において、この用語は、本発明の化合物または結合体が、少なくとも約90重量%、生物学的材料を含まないことを意味し；別の具体的な実施形態において、この用語は、本発明の化合物または結合体が、少なくとも約98重量%、生物学的材料を含まないことを意味し；そして別の実施形態において、この用語は、本発明の化合物または結合体が、少なくとも約99重量%、生物学的材料を含まないことを意味する。別の特定の実施形態において、本発明は、合成により（例えば、エキソビボで）調製された、本発明の化合物または結合体を提供する。

20

30

【0437】

（立体異性体）

本発明の化合物は、キラル中心（例えば、キラル炭素原子またはキラルリン原子）を有し得る。従って、本発明の化合物は、全ての立体異性体（エナンチオマー、ジアステレオマー、およびアトロプ異性体を含む）のラセミ混合物を包含する。さらに、本発明の化合物は、任意の、または全ての不斉キラル原子における、富化または分割された光学異性体を包含する。換言すれば、描写から明らかなキラル中心は、キラル異性体またはラセミ混合物として提供される。ラセミ混合物とジアステレオマー混合物との両方、および単離または合成された個々の光学異性体（実質的に、それらのエナンチオマーパートナーまたはジアステレオマーパートナーを含まない）は全て、本発明の範囲内である。これらのラセミ混合物は、周知の技術（例えば、光学的に活性な付加物（例えば、酸または塩基）と形成されたジアステレオマー塩の分離、引き続いて転換して光学的に活性な物質に戻すこと）によって、それらの個々の、実質的に光学的に純粋な異性体に分離される。ほとんどの例において、所望の光学異性体は、立体特異的反応によって、所望の出発物質の適切な立体異性体で開始して、合成される。

40

【0438】

本発明の化合物また、特定の場合において、互変異性体として存在し得る。1つの非局在化共鳴構造のみが描写され得るが、全てのこのような形態は、本発明の範囲内であることが想定される。例えば、エンーアミン互変異性が、プリン系、ピリミジン系、イミダゾ

50

ール系、グアニジン系、アミジン系、およびテトラゾール系について存在し得、そしてこれらの全ての可能な互変異性形態は、本発明の範囲内である。

【0439】

(塩および水和物)

本発明の化合物の生理学的に受容可能な塩の例としては、適切な塩基（例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよび NX_4^+ （ここでXは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキルである））から誘導された塩が挙げられる。水素原子またはアミノ基の生理学的に受容可能な塩としては、有機カルボン酸（例えば、酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクトビオン酸およびコハク酸）；有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸）；ならびに無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸およびスルファミン酸）の塩が挙げられる。ヒドロキシ基の化合物の生理学的に受容可能な塩としては、適切な陽イオン（例えば、 Na^+ および NX_4^+ （ここでXは独立して、Hまたは $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルキル基から選択される））と組み合わせた、この化合物の陰イオンが挙げられる。

10

【0440】

治療用途のために、本発明の化合物の活性成分の塩は、代表的に、生理学的に受容可能である。すなわち、これらの塩は、生理学的に受容可能な酸または塩基から誘導された塩である。しかし、生理学的に受容可能ではない酸または塩基の塩もまた、例えば、生理学的に受容可能な化合物の調製または精製において、用途を見出し得る。生理学的に受容可能な塩または塩基から誘導されたのであってもそうでなくても、全ての塩が、本発明の範囲内である。

20

【0441】

金属塩は、代表的に、金属水酸化物を本発明の化合物と反応させることによって、調製される。この方法で調製される金属塩の例は、 Li^+ 、 Na^+ 、および K^+ を含む塩である。溶解度が低い金属塩は、適切な金属化合物の添加によって、溶解度が高い塩の溶液から沈殿し得る。

【0442】

さらに、塩は、特定の有機酸および無機酸（例えば、 HCl 、 HBr 、 H_2SO_4 、 H_3PO_4 または有機スルホン酸）を、塩基中心（代表的にはアミン）または酸性基に酸付加させることによって、形成され得る。最後に、本明細書中の組成物は、本発明の化合物を、その非イオン化形態で、および双性イオン形態で、および化学量論的量の水との水和物としての組み合わせで、含有することが理解されるべきである。

30

【0443】

親化合物と1種以上のアミノ酸との塩もまた、本発明の範囲内に含まれる。天然アミノ酸または合成アミノ酸の任意のものが適切であり、特に、タンパク質成分として見出される天然に存在するアミノ酸が適切であるが、このアミノ酸は代表的に、塩基性の基または酸性の基を含む側鎖を有するもの（例えば、リジン、アルギニンまたはグルタミン酸）、あるいは中性の基を含む側鎖を有するもの（例えば、グリシン、セリン、スレオニン、アラニン、イソロイシン、またはロイシン）である。

40

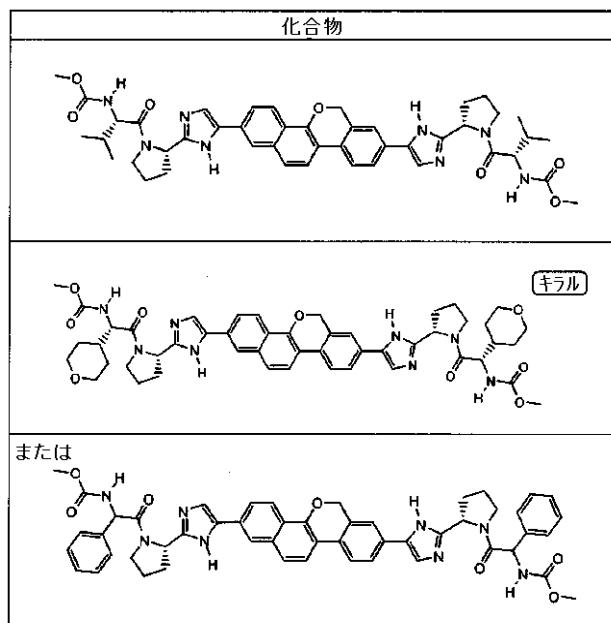
【0444】

(特定の実施形態)

本発明の1つの特定の実施形態において、式(I)の化合物は：

【0445】

【化 1 5 9】



10

20

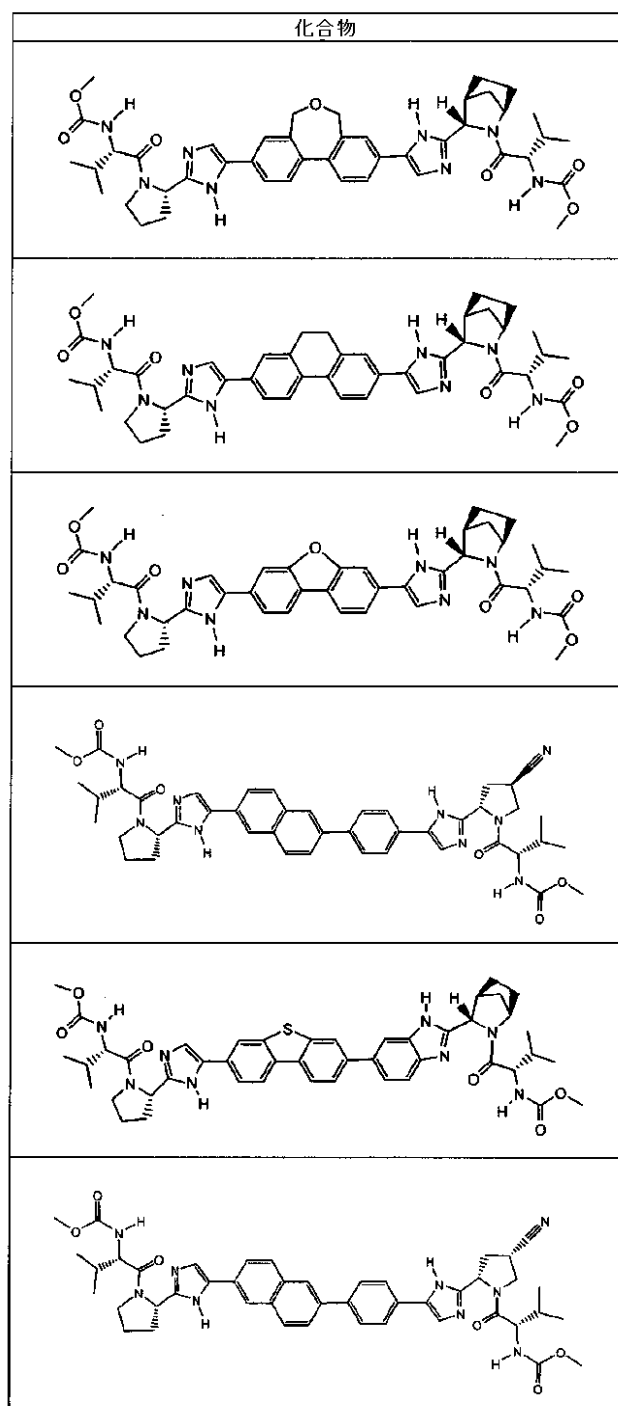
ではない。

【 0 4 4 6 】

本発明の 1 つの特定の実施形態において、式 (I) の化合物は：

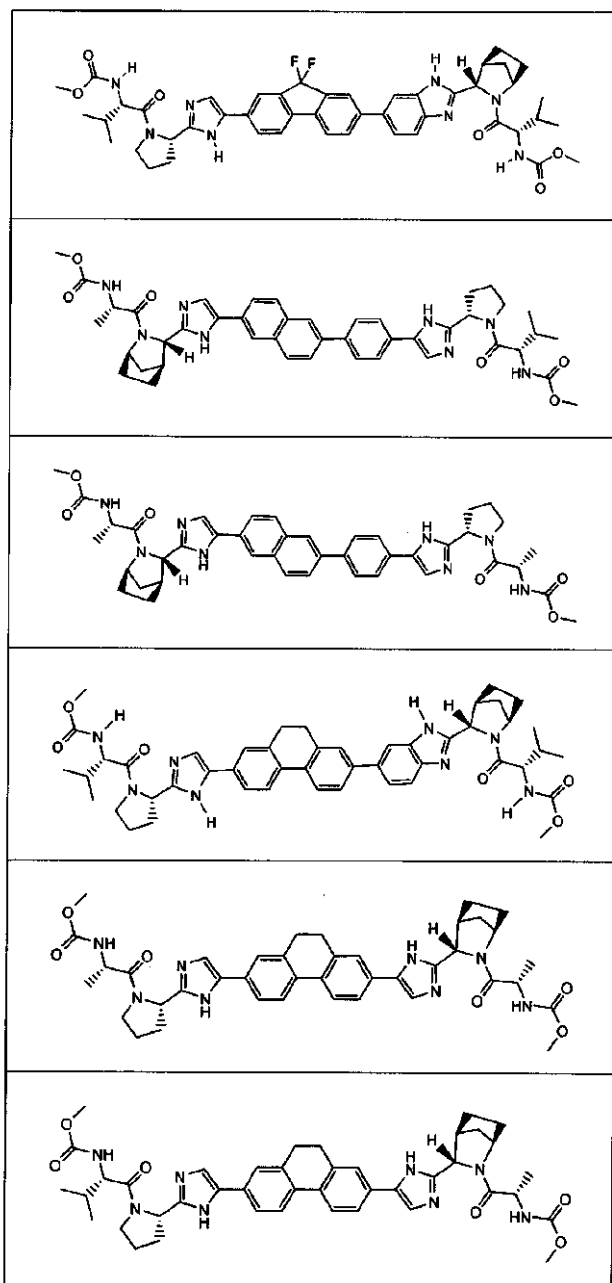
【 0 4 4 7 】

【化 1 6 0】



【 0 4 4 8】

【化 1 6 1】



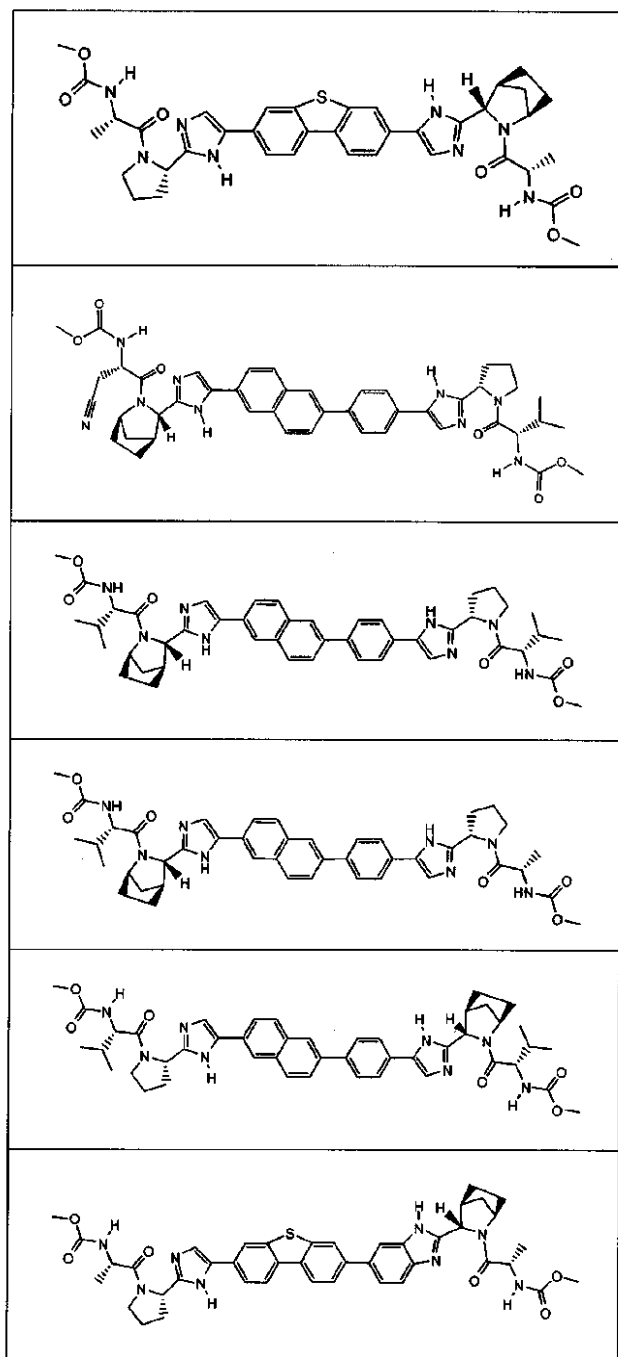
10

20

30

【 0 4 4 9 】

【化 1 6 2】



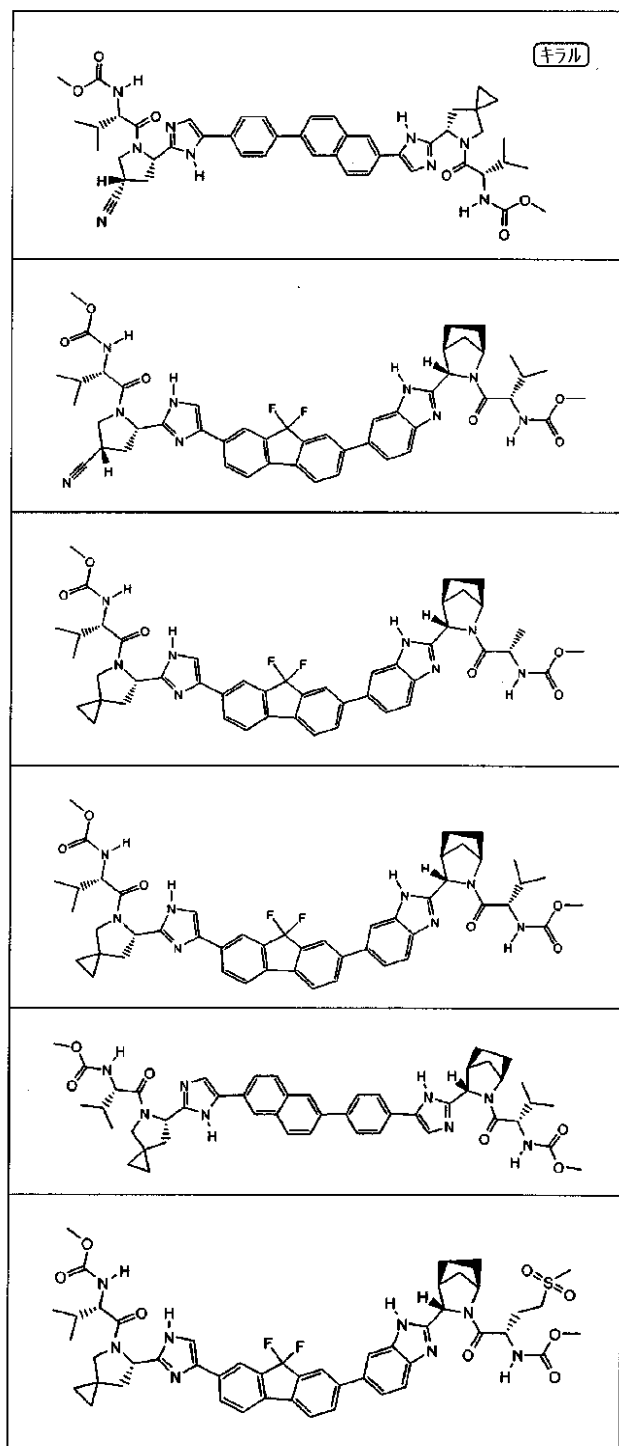
10

20

30

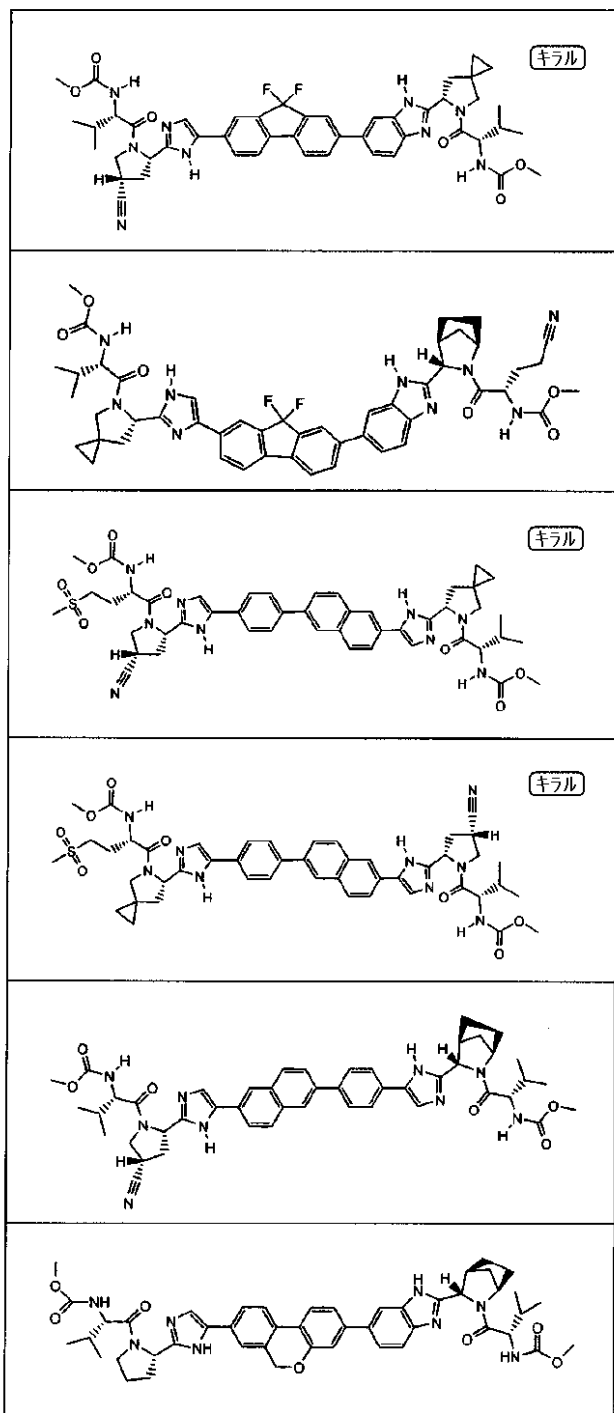
【 0 4 5 0】

【化 1 6 3】



【 0 4 5 1】

【化 1 6 4】



10

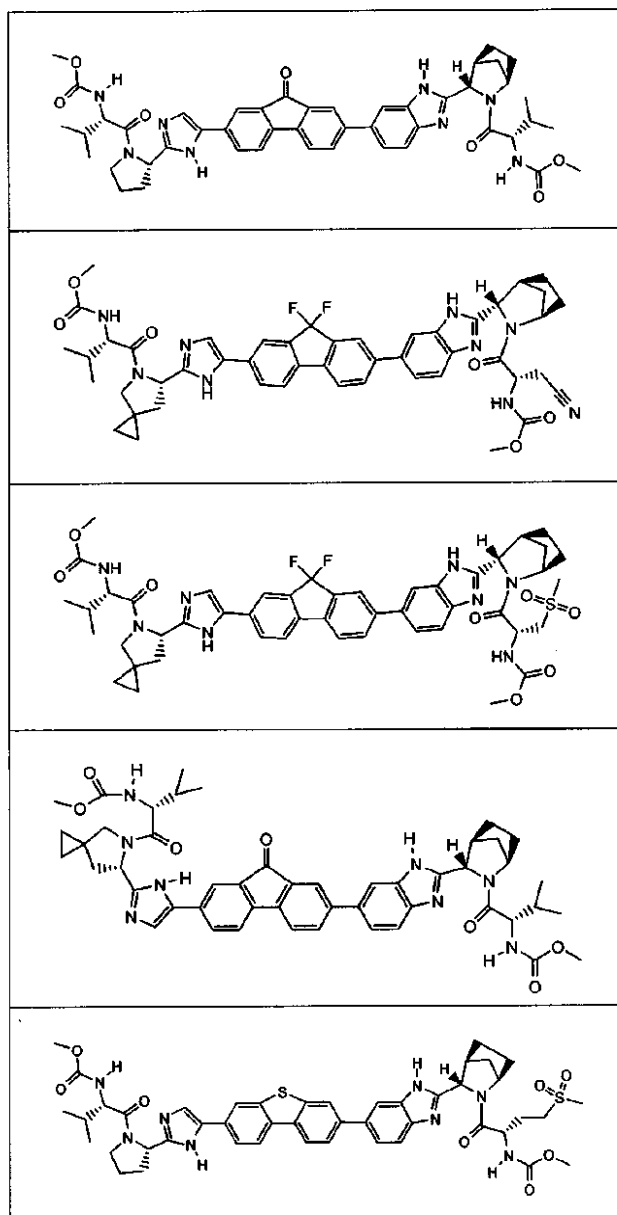
20

30

40

【 0 4 5 2】

【化 1 6 5】



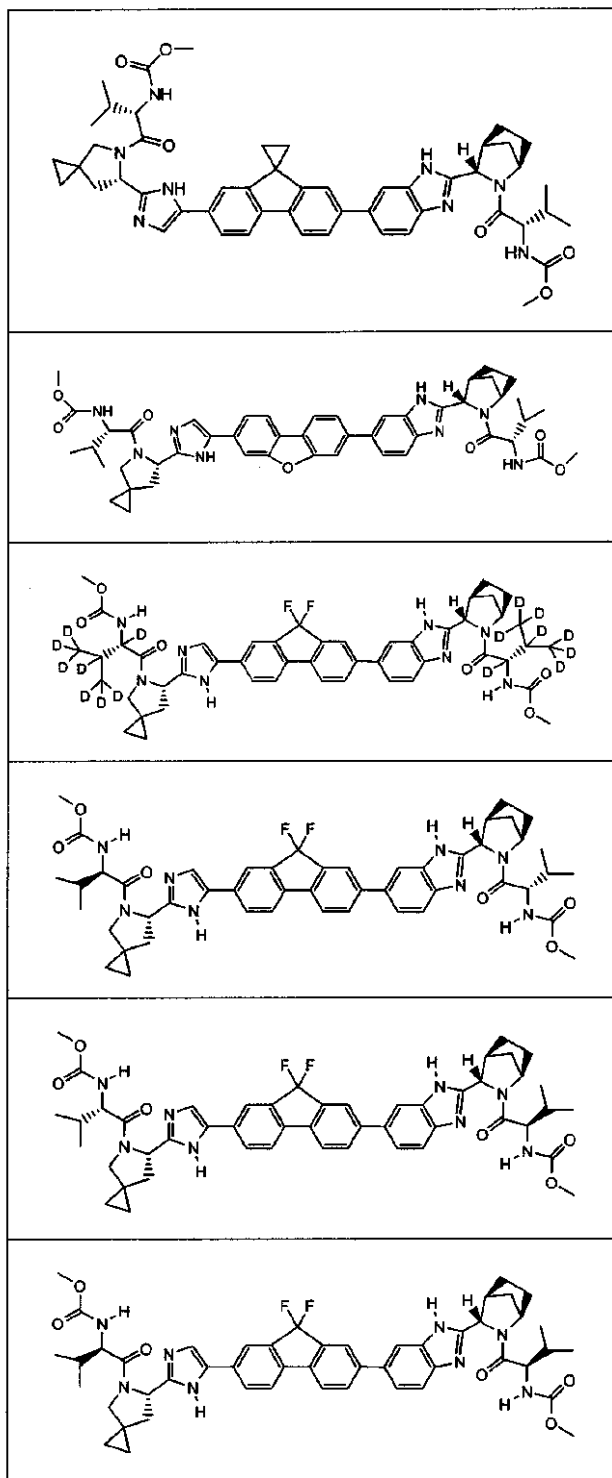
10

20

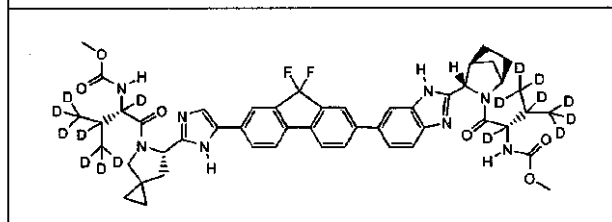
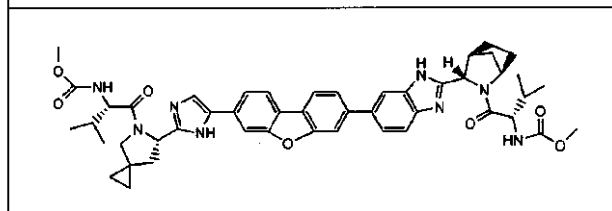
30

【 0 4 5 3】

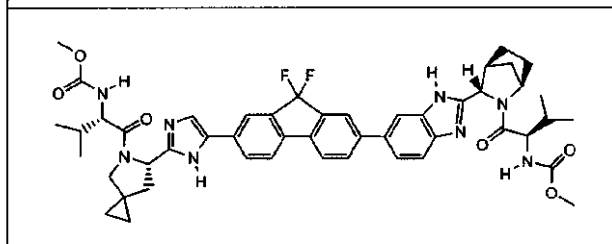
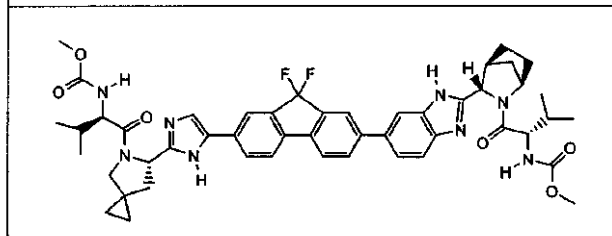
【化 1 6 6】



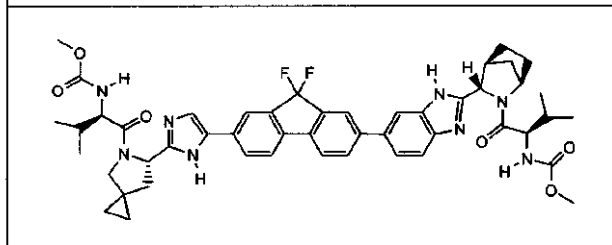
10



20



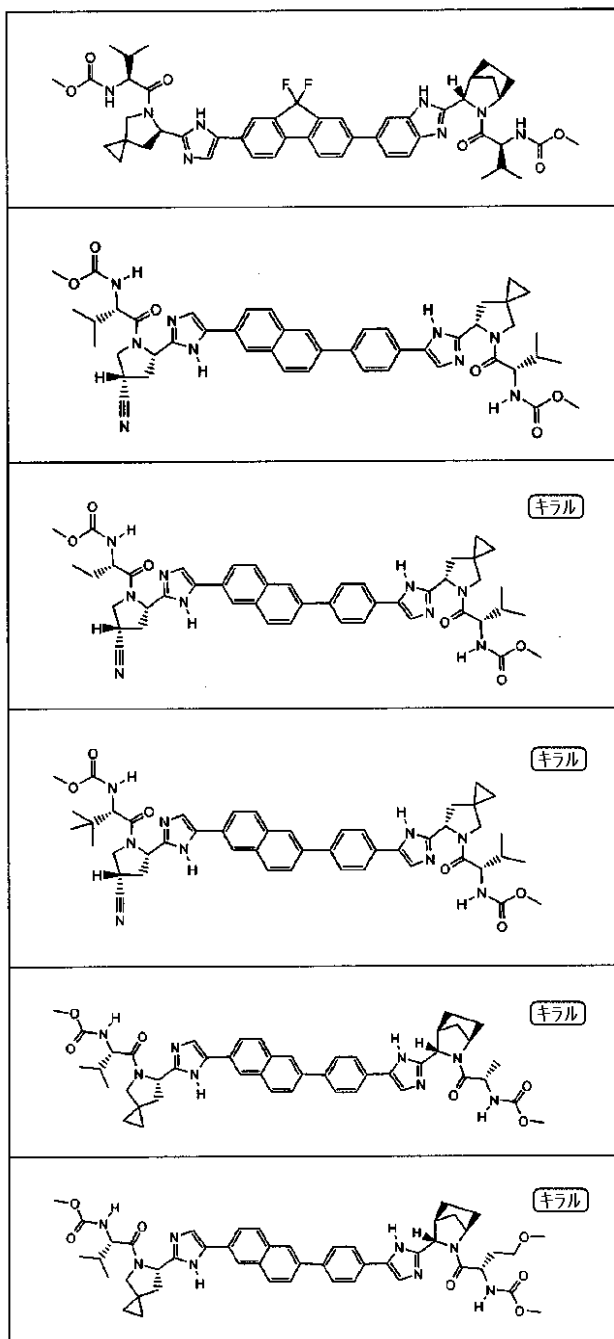
30



40

【 0 4 5 4】

【化 1 6 7】



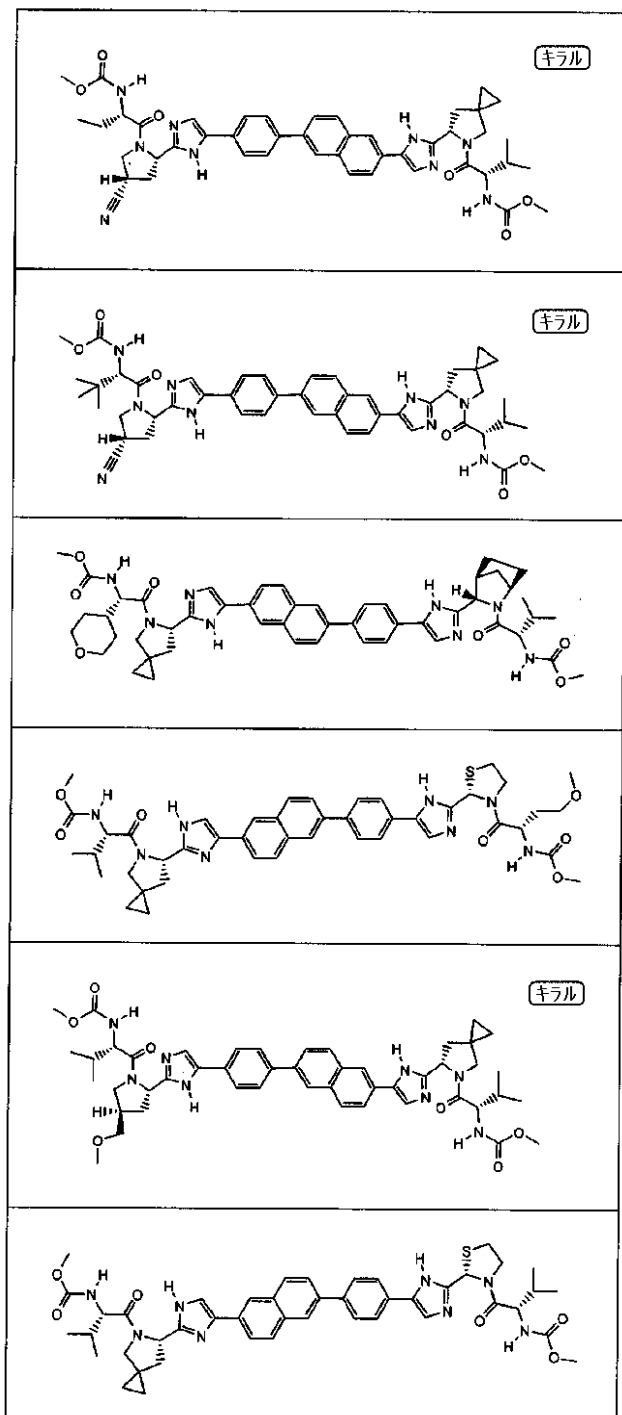
10

20

30

【 0 4 5 5】

【化 1 6 8】



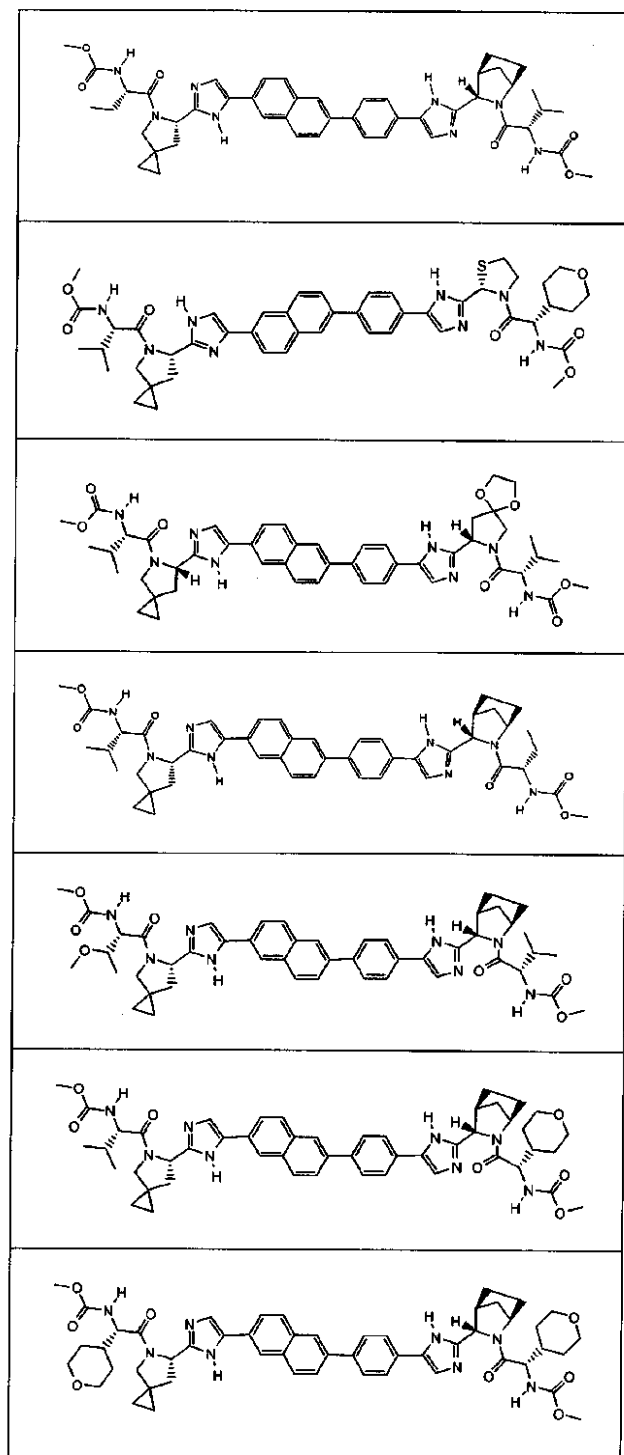
10

20

30

【 0 4 5 6 】

【化 1 6 9】



10

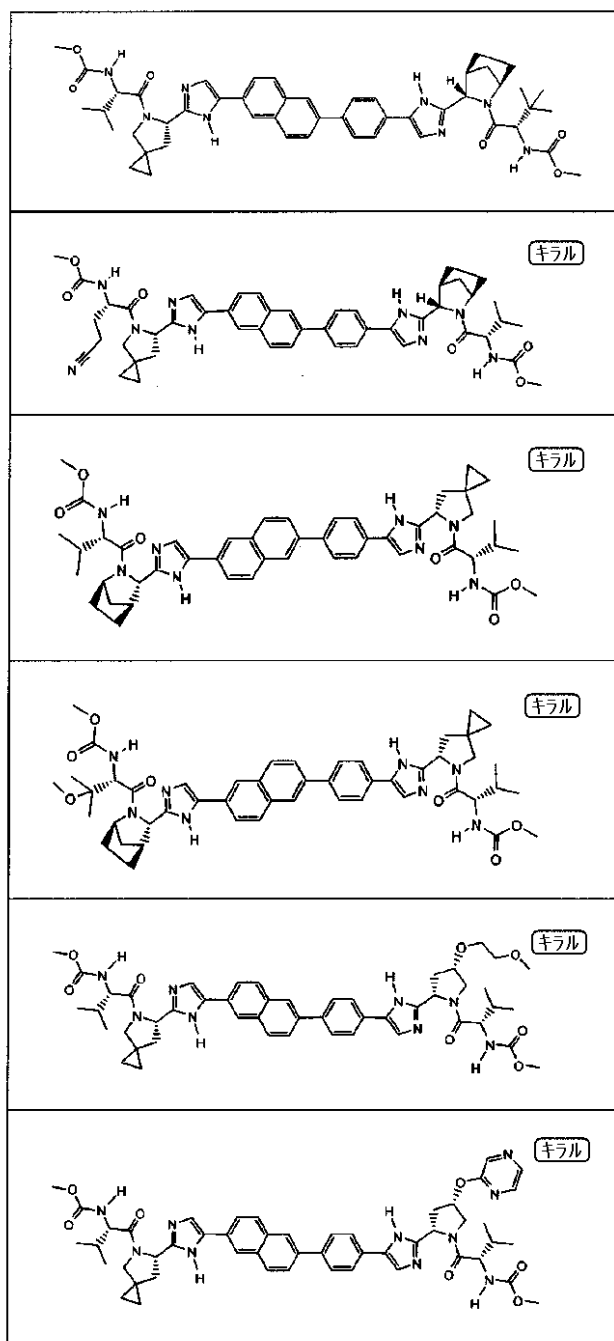
20

30

40

【 0 4 5 7】

【化 1 7 0】



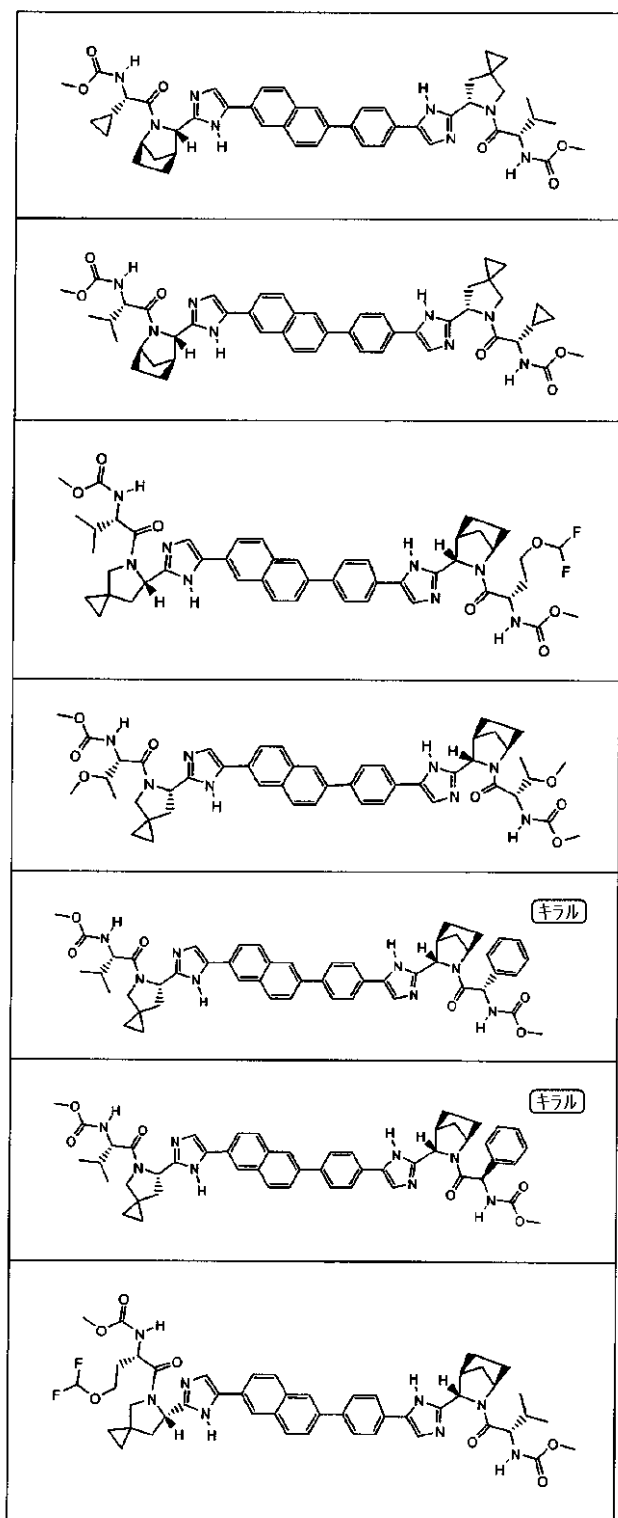
10

20

30

【 0 4 5 8 】

【化 1 7 1】



10

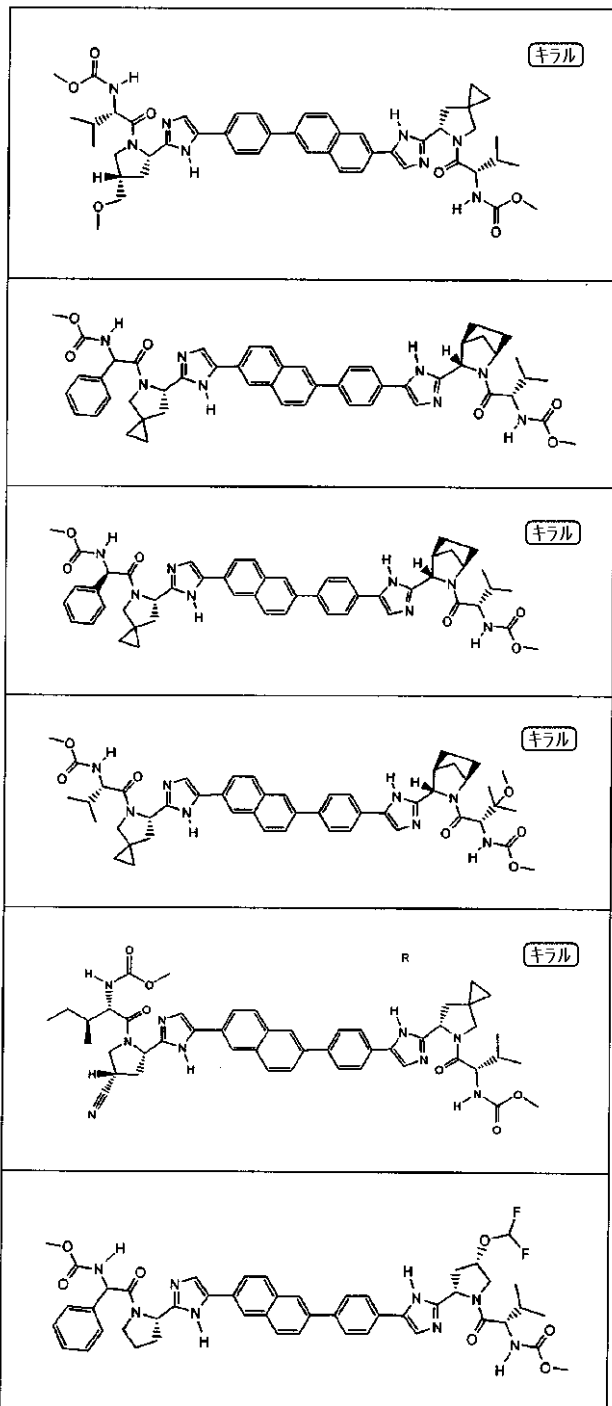
20

30

40

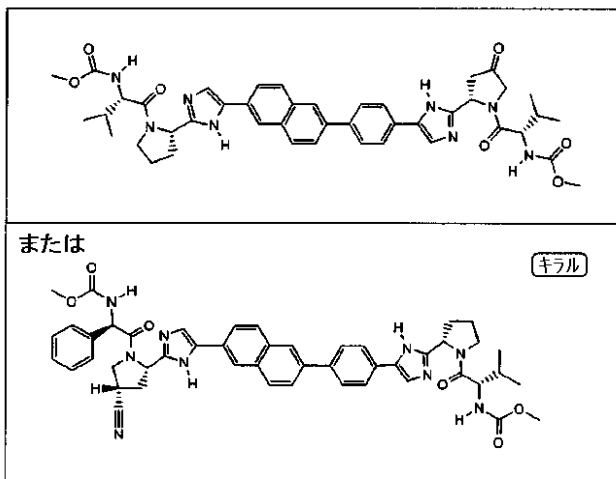
【 0 4 5 9】

【化 1 7 2】



【 0 4 6 0 】

【化 1 7 3】



10

【 0 4 6 1】

ではない。

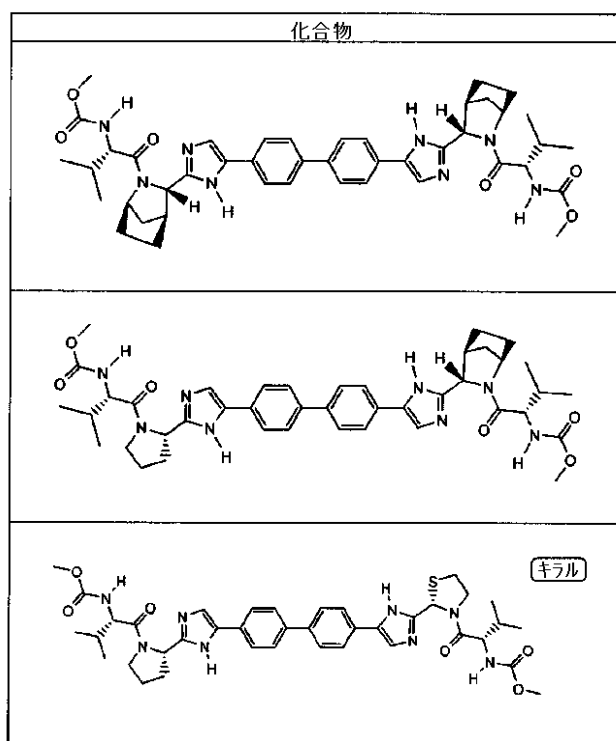
【 0 4 6 2】

本発明の 1 つの特定の実施形態において、式 (I) の化合物は：

【 0 4 6 3】

【化 1 7 4】

20

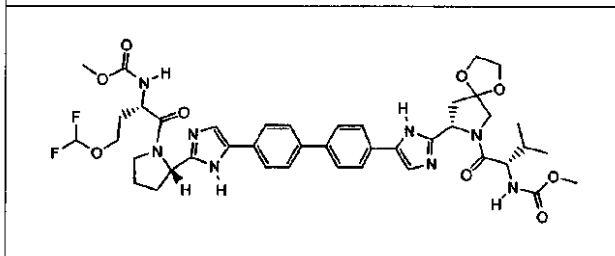
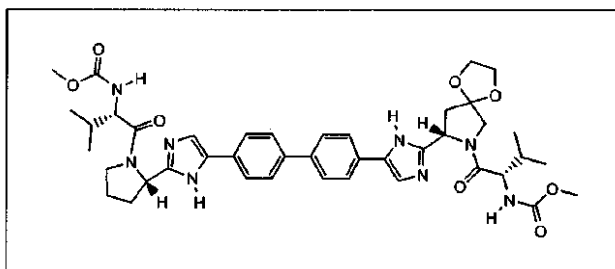


30

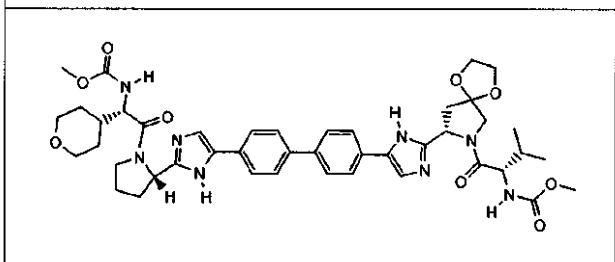
40

【 0 4 6 4】

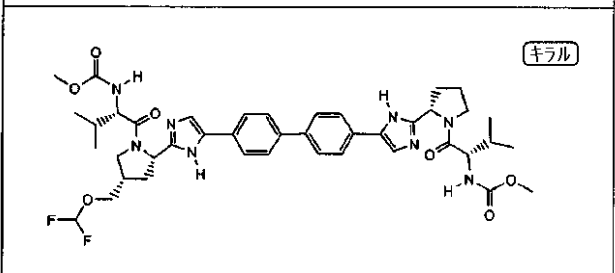
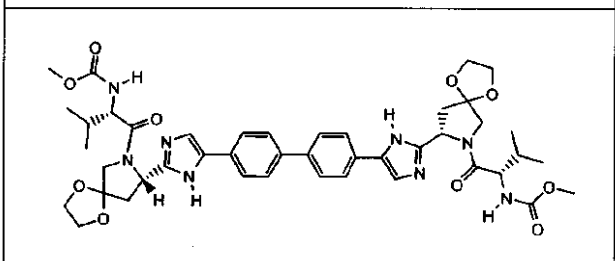
【化 1 7 5】



10



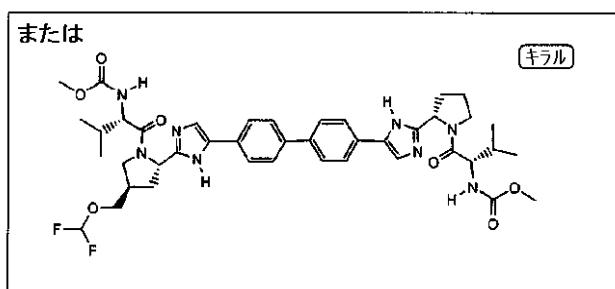
20



30

【 0 4 6 5】

【化 1 7 6】



40

【 0 4 6 6】

ではない。

【 0 4 6 7】

50

(H C V の阻害の方法)

本発明の別の局面は、H C V の活性を阻害する方法に関し、この方法は、H C V を含有すると疑わされるサンプルを、本発明の化合物または組成物で処理する工程を包含する。

【0468】

本発明の化合物は、H C V のインヒビターとして働き得るか、このようなインヒビターのための中間体として働き得るか、または以下に記載されるような他の有用性を有し得る。これらのインヒビターは、一般に、肝臓の表面または腔内の位置に結合する。肝臓において結合する化合物は、様々な程度の可逆性で結合し得る。実質的に不可逆的に結合する化合物は、本発明の方法において使用するために理想的な候補である。一旦、標識されると、これらの実質的に不可逆的に結合する化合物は、H C V の検出のためのプローブとして有用である。従って、本発明は、H C V を含有すると疑われるサンプルにおいて、N S 3 を検出する方法に関し、この方法は、H C V を含有すると疑われるサンプルを、標識に結合した本発明の化合物を含有する組成物で処理する工程；およびこの標識の活性に対するこのサンプルの効果を観察する工程を包含する。適切な標識は、診断の分野において周知であり、そして安定なフリーラジカル、発蛍光団、放射性同位体、酵素、化学発光基およびクロモゲンが挙げられる。本明細書中の化合物は、ヒドロキシルまたはアミノなどの官能基を使用して、従来の様式で標識される。1つの実施形態において、本発明は、1つ以上の検出可能な標識を含むか、または1つ以上の検出可能な標識に結合もしくは連結している、式(I)～(XII)のいずれか1つの化合物を提供する。本発明の文脈内で、H C V を含有すると疑われるサンプルは、天然材料または人工材料（例えば、生存生物；組織または細胞の培養物；生物学的材料サンプルなどの生物学的サンプル（血液、血清、尿、脳脊髄液、涙液、痰、唾液、および組織サンプルなど）；実験室サンプル；食品、水、または空気のサンプル；ならびに副生成物サンプル（例えば、細胞の抽出物、特に、所望の糖タンパク質を合成する組換え細胞）など）を含む。代表的に、このサンプルは、H C V を含有すると疑われる。サンプルは、任意の媒質（水および有機溶媒／水混合物が挙げられる）に含まれ得る。サンプルとしては、生存生物（例えば、ヒト）、および人工材料（例えば、細胞培養物）が挙げられる。

【0469】

本発明の処理する工程は、本発明の化合物をサンプルに添加する工程を包含するか、または組成物の前駆体をサンプルに添加する工程を包含する。この添加する工程は、上記のような任意の投与方法を包含する。

【0470】

所望であれば、化合物の添加後のH C V の活性が、任意の方法（H C V 活性を検出する直接的方法および間接的方法が挙げられる）によって、観察され得る。H C V 活性を検出する定量的方法、定性的方法、および半定量的方法が、全て想定される。代表的に、上記スクリーニング方法のうちの1つが適用されるが、他の任意の方法（例えば、生存生物の生理学的特性の観察）もまた適用可能である。

【0471】

多くの生物は、H C V を含む。本発明の化合物は、動物またはヒトにおける、H C V 活性化に関連する状態の処置または予防において有用である。

【0472】

しかし、H C V 活性を阻害し得る化合物をスクリーニングする際に、酵素アッセイの結果が細胞培養アッセイと常には相関しないかもしれないことを覚えておくべきである。従って、代表的に、細胞ベースのアッセイが主要なスクリーニング道具であるべきである。

【0473】

(薬学的処方物)

本発明の化合物は、従来のキャリアおよび賦形剤（これらは、通常の実施に従って選択される）と処方される。錠剤は、賦形剤、滑り剤、充填剤、および結合剤などを含有する。水性処方物は、滅菌形態で調製され、そして経口投与以外による送達が意図される場合、一般に、等張性である。全ての処方物は、必要に応じて、Handbook of P

10

20

30

40

50

h a r m a c e u t i c a l E x c i p i e n t s (1 9 8 6) に記載されるもののよ
うな賦形剤を含有する。賦形剤としては、アスコルビン酸および他の酸化防止剤、キレー
ト剤（例えば、E D T A）、炭水化物（例えば、デキストリン、ヒドロキシアアルキルセル
ロース、ヒドロキシアアルキルメチルセルロース）、およびステアリン酸などが挙げられる
。処方物のpHは、約3～約11であるが、通常は約7～10である。

【0474】

活性成分が単独で投与されることが可能であるが、これらの活性成分を薬学的処方物と
して提供することが好ましくあり得る。本発明の処方物（獣医学用とヒトでの使用のため
との両方）は、上に規定されるような少なくとも1種の活性成分を、そのための1種以上
の受容可能なキャリア、および必要に応じて他の治療成分と一緒に、含有する。このキャ
リア（単数または複数）は、この処方物の他の成分と適合性であるという意味、およびそ
のレシピエントに対して生理学的に無害であるという意味で、「受容可能」でなければなら
ない。

10

【0475】

これらの処方物としては、上記投与経路に適したものが挙げられる。これらの処方物は
、好都合には、単位剤形で提供され得、そして薬局の分野において周知である方法のうち
のいずれかによって、調製され得る。技術および処方物は、一般に、Remington
' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s (M a c k P u b l i s h i n g C o . , E a s t o n , P A) に見出される。このような方法は、活性成分を、1
つ以上の付属成分を構成するキャリアと合わせる工程を包含する。一般に、これらの処方
物は、この活性成分を、液体キャリアまたは微細に分割した固体キャリア、あるいはこれ
らの両方と、均質に緊密に合わせ、次いで必要であれば、製品を形成することによって、
調製される。

20

【0476】

経口投与に適した本発明の処方物は、各々が所定の量の活性成分を含有する不連続な単
位（例えば、カプセル剤、カシェ剤または錠剤）として；粉末または顆粒として；水性液
体中または非水性液体中の溶液または懸濁物として；あるいは水中油型液体エマルジョン
または油中水型液体エマルジョンとして、提供され得る。この活性成分はまた、ポーラス
、舐剤、またはペーストとして、投与され得る。

【0477】

錠剤は、必要に応じて1種以上の付属成分と一緒に、圧縮または成型によって作製され
る。圧縮された錠剤は、適切な機械で、自由に流動する形態（例えば、粉末または顆粒）
の活性成分を、必要に応じて結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、界面活性剤または
分散剤と混合して、圧縮することにより調製され得る。成型された錠剤は、適切な機械で
、不活性液体希釈剤で水分を与えられた、粉末化された活性成分の混合物を成型すること
により作製され得る。これらの錠剤は、必要に応じてコーティングされ得、または割り線
を入れられ得、そして必要に応じて、活性成分の遅延放出または制御放出を提供するよう
に処方される。

30

【0478】

眼または他の外部組織（例えば、口および皮膚）への投与のためには、これらの処方物
は、好ましくは、例えば0.075% w/w～20% w/wの量の活性成分（単数ま
たは複数）（0.1% w/wの増分で0.1%～20%の範囲、例えば、0.6% w
/w、0.7% w/wなどの活性成分が挙げられる）、好ましくは0.2% w/w～
15% w/w、そして最も好ましくは0.5% w/w～10% w/wの量の活性成
分を含有する、局所軟膏剤またはクリームとして塗布される。軟膏剤として処方される場
合、その活性成分は、パラフィン系または水混和性のいずれかの、軟膏剤基剤と一緒に使
用され得る。あるいは、その活性成分は、水中油型クリーム基剤と一緒に、クリームに処
方され得る。

40

【0479】

所望であれば、このクリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30% w/wの多価

50

アルコール（すなわち、2個以上のヒドロキシル基を有するアルコールであり、例えば、プロピレングリコール、1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール（PEG 400が挙げられる）、ならびにこれらの混合物）を含有し得る。局所処方物は、望ましくは、皮膚または他の罹患領域を通しての活性成分の吸収または浸透を増強する化合物を含有し得る。このような皮膚浸透増強剤としては、ジメチルスルホキシドおよび関連するアナログが挙げられる。

【0480】

本発明のエマルジョンの油性層は、公知の成分から公知の様式で構築され得る。この層は、乳化剤（emulsifier）（乳化剤（emulgent）としても公知）しか含まないかもしれないが、望ましくは、少なくとも1種の乳化剤と、脂肪もしくは油、または脂肪と油との両方との混合物を含有する。好ましくは、親水性乳化剤は、安定剤として働く親油性乳化剤と一緒に含有される。油と脂肪との両方を含有することもまた好ましい。乳化剤は、安定剤と一緒に、または乳化剤なしで、いわゆる乳化蠟を作製し、この蠟は、油および脂肪と一緒に、いわゆる乳化軟膏剤基剤を作製し、この乳化軟膏剤基剤は、クリーム処方物の油性分散相を形成する。

【0481】

本発明の処方物において使用するために適切な乳化剤およびエマルジョン安定剤としては、Tween（登録商標）60、Span（登録商標）80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、およびラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

【0482】

処方物のために適切な油または脂肪の選択は、所望の化粧目的を達成することに基づく。クリームは、好ましくは、油っぽくなく、染色性ではなく、そして洗浄可能な製品であるべきであり、適切な粘ちゅう度を有して、チューブまたは他の容器からの溶出を回避するべきである。直鎖または分枝鎖の、一塩基性または二塩基性のアルキルエステル（例えば、ジイソアジピン酸エステル、ステアリン酸イソセチル、ヤシ脂肪酸のプロピレングリコールジエステル、ミリスチン酸イソプロピル、オレイン酸デシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、パルミチン酸2-エチルヘキシル、またはCrodamol CAPとして公知である分枝鎖エステルのブレンド）が使用され得、最後の3つが好ましいエステルである。これらは、必要とされる特性に依存して、単独で使用されても組み合わせで使用されてもよい。あるいは、高融点の脂質（例えば、白色ワセリンおよび／または流動パラフィン）あるいは他の鉱油が使用される。

【0483】

本発明による薬学的処方物は、1種以上の本発明の化合物を、1種以上の薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤、および必要に応じて、他の治療剤と一緒に含有する。活性成分を含有する薬学的処方物は、意図される投与方法のために適切な任意の形態であり得る。例えば、経口使用のために使用される場合、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性または油の懸濁物、分散可能な粉末または顆粒、エマルジョン、硬カプセルまたは軟カプセル、シロップまたはエリキシル剤が、調製され得る。経口使用が意図される組成物は、薬学的組成物の製造のための当該分野において公知である任意の方法に従って調製され得、そしてこのような組成物は、1種以上の剤（甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤および防腐剤）を、味の良い調製物を提供する目的で含有し得る。活性成分を、錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に受容可能な賦形剤との混合物として含有する錠剤が、受容可能である。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（例えば、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウム、ラクトース、ラクトース一水和物、クロスカルメロースナトリウム、ポビドン、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム）；顆粒化剤および崩壊剤（例えば、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸）；結合剤（例えば、セルロース、微結晶性セルロース、デンプン、ゼラチンまたはアカシア）；ならびに滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸または滑石）であり得る。錠剤は、コーティングされていても、公知の技術（マイクロカプセル化）によりコーティングされていてもよく、このコーティングは、胃腸管

内での崩壊および吸着を遅延させ、これによって、長期間にわたる持続作用を提供する。例えば、時間遅延材料（例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリル）が、単独でかまたは蝋と一緒に、使用され得る。

【0484】

経口使用のための処方物はまた、硬ゼラチンカプセル（ここで活性成分は、不活性固体希釈剤（例えば、リン酸カルシウムもしくはカオリン）と混合されている）あるいは軟ゼラチンカプセル（ここで活性成分は、水または油媒質（例えば、落花生油、流動パラフィンもしくはオリーブ油）と混合されている）として提供され得る。

【0485】

本発明の水性懸濁物は、活性物質を、水性懸濁物の製造のために適切な賦形剤との混合物として含有する。このような賦形剤としては、懸濁剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、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、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）、ならびに分散剤または湿潤剤（例えば、天然に存在するホスファチド（例えば、レシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導された部分エステルとの縮合生成物（例えば、モノオレイン酸ポリエチレンソルビタン））が挙げられる。水性懸濁物はまた、1種以上の防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸n-プロピル）、1種以上の着色剤1種以上の矯味矯臭剤および1種以上の甘味剤（例えば、スクロースまたはサッカリン）を含有し得る。

10

20

【0486】

油懸濁物は、活性成分を、植物油（例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油）、または鉱油（例えば、流動パラフィン）に懸濁させることによって、処方され得る。これらの経口懸濁物は、増粘剤（例えば、蜜蝋、固形パラフィンまたはセチルアルコール）を含有し得る。甘味剤（例えば、上に記載されたもの）および矯味矯臭剤が、味の良い調製物を提供するために添加され得る。これらの組成物は、酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸）の添加により提供され得る。

【0487】

水の添加による水性懸濁物の調製のために適切な、本発明の分散可能な粉末および顆粒は、活性成分を、分散剤または湿潤剤、懸濁剤、および1種以上の防腐剤との混合物として提供する。適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤は、上に開示されたものにより例示される。さらなる賦形剤（例えば、甘味剤、矯味矯臭剤および着色剤）もまた存在し得る。

30

【0488】

本発明の薬学的組成物はまた、水中油型のエマルジョンの形態であり得る。油性相は、植物油（例えば、オリーブ油または落花生油）、鉱油（例えば、流動パラフィン）、あるいはこれらの混合物であり得る。適切な乳化剤としては、天然に存在するガム（例えば、アカシアガムおよびトラガカントガム）、天然に存在するホスファチド（例えば、ダイズレシチン）、脂肪酸とヘキシトール無水物とから誘導されたエステルまたは部分エステル（例えば、モノオレイン酸ソルビタン）、ならびにこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物（例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン）が挙げられる。これらのエマルジョンはまた、甘味剤および矯味矯臭剤を含有し得る。シロップおよびエリキシル剤は、甘味剤（例えば、グリセロール、ソルビトールまたはスクロース）を用いて処方され得る。このような処方物はまた、粘滑剤、防腐剤、矯味矯臭剤または着色剤を含有し得る。

40

【0489】

本発明の薬学的組成物は、滅菌注射可能調製物（例えば、滅菌注射可能な水性懸濁物または油性懸濁物）の形態であり得る。この懸濁物は、公知の技術に従って、上に記載され

50

た適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して、処方され得る。滅菌注射可能調製物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能な溶液または懸濁物（例えば、1，3-ブタンジオール中の溶液）であっても、凍結乾燥された粉末として調製されてもよい。使用され得る受容可能なビヒクルおよび溶媒のうちでも、水、リンゲル液および等張塩化ナトリウム溶液である。さらに、滅菌硬化油が、好都合に、溶媒または懸濁媒質として使用され得る。この目的で、任意のブランドの硬化油（合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドが挙げられる）が使用され得る。さらに、脂肪酸（例えば、オレイン酸）が同様に、注射可能物の調製において使用され得る。

【0490】

単一の剤形を製造するためにキャリア材料と合わせられ得る活性成分の量は、処置される宿主および特定の投与方法に依存して変わる。例えば、ヒトへの経口投与が意図された時限放出処方物は、約1mg～1000mgの活性物質を、適切な簡便な量のキャリア材料（これは、組成物全体の約5%～約95%（重量：重量）で変わり得る）と配合して含有し得る。この薬学的組成物は、容易に測定可能な投与量を提供するために調製され得る。例えば、静脈内注入を意図される水溶液は、約30mL／時間の速度での適切な体積の注入が行われ得るように、1ミリリットルの溶液あたり約3μg～500μgの活性成分を含有し得る。

【0491】

眼への投与に適した処方物としては、点眼剤が挙げられ、ここで活性成分は、適切なキャリア（特に、この活性成分のための水性溶媒）中に溶解または懸濁している。この活性成分は、好ましくは、このような処方物中に、0.5% w/w～20% w/w、有利には0.5% w/w 10% w/w、特に、約1.5% w/wの濃度で存在する。

【0492】

口内への局所投与のために適した処方物としては、活性成分を矯味矯臭基剤（通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガカント）中に含有するロゼンジ剤；活性成分を不活性基剤（例えば、ゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシア）中に含有する錠剤（pastille）；ならびに活性成分を適切な液体キャリア中に含有するうがい薬が挙げられる。

【0493】

直腸投与のための処方物は、適切な基剤（例えば、カカオ脂またはサリチレートを含む）を用いて、坐剤として提供され得る。

【0494】

肺内投与または鼻腔投与に適した処方物は、例えば、0.1ミクロン～500ミクロン（例えば0.5ミクロン、1ミクロン、30ミクロン、35ミクロンなどの増分の、0.1ミクロン～500ミクロンの範囲の粒子サイズを含む）の範囲の粒子サイズを有し、この処方物は、鼻通路を通しての迅速な吸入により投与されるか、または肺胞嚢に達するように口を通しての吸入により投与される。適切な処方物としては、活性成分の水溶液または油溶液が挙げられる。エアロゾルまたは乾燥粉末での投与に適した処方物は、従来の方法に従って調製され得、そして他の治療剤（例えば、本明細書中に記載されるようなHCV活性に関連する状態の処置または予防において現在まで使用されている化合物）と一緒に送達され得る。

【0495】

腔投与に適した処方物は、活性成分に加えて、適切であることが当該分野において公知であるようなキャリアを含有する、腔坐薬、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレー処方物として提供され得る。

【0496】

非経口投与に適した処方物としては、水性または非水性の滅菌注射溶液（酸化防止剤、緩衝剤、静菌薬、およびこの処方物を意図されるレシピエントの血液と等張性にする溶質を含有し得る）；ならびに水性および非水性の滅菌懸濁物（懸濁化剤および増粘剤を含有し得る）が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0497】

これらの処方物は、単位用量容器または多用量容器（例えば、密封されたアンプルおよびバイアル）中に提供され、そしてフリーズドライ（凍結乾燥）された条件で貯蔵され得、使用の直前に滅菌液体キャリア（例えば、注射用水）の添加のみを必要とする。即時注射の溶液および懸濁物は、先に記載された種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製される。好ましい単位投薬処方物は、本明細書中で上に記載されたような毎日の用量または毎日の単位部分用量、あるいはこれらの適切な一部の活性成分を含有する処方物である。

【0498】

上に具体的に記載された成分に加えて、本発明の処方物は、問題の処方物の型を考慮して、当該分野において慣習的である他の薬剤を含有し得ることが理解されるべきである。例えば、経口投与に適した処方物は、矯味矯臭剤を含有し得る。

10

【0499】

本発明は、上で定義されたような少なくとも1種の活性成分をそのための獣医学用キャリアと一緒に含有する、獣医学用組成物をさらに提供する。

【0500】

獣医学用キャリアとは、組成物を投与する目的のために有用な物質であり、そしてその他の点では不活性または獣医学分野において受容可能であり、そして活性成分と適合性である、固体物質、液体物質または気体物質であり得る。これらの獣医学用組成物は、経口投与され得るか、非経口投与され得るか、または他の任意の所望の経路により投与され得る。

20

【0501】

本発明の化合物はまた、活性成分の制御放出を提供して、より少ない頻度の投薬を可能にするか、または活性成分の薬物速度論もしくは毒性プロファイルを改善するように処方され得る。従って、本発明はまた、徐放または制御放出のために処方された、本発明の1種以上の化合物を含有する組成物を提供する。

【0502】

活性成分の有効用量は、少なくとも、処置される状態の性質、毒性、その化合物が予防的に（より低い用量で）使用されるのか否か、送達方法、および薬学的処方物に依存し、そして臨床医によって、従来の用量増大研究を使用して決定される。

【0503】

（投与経路）

1種以上の本発明の化合物（本明細書中で活性成分と称される）は、処置されるべき状態のために適切な任意の経路によって、投与される。適切な経路としては、経口経路、直腸経路、経鼻経路、局所経路（頬投与および舌下投与が挙げられる）、腔投与ならびに非経口経路（皮下経路、筋肉内経路、静脈内経路、皮内経路、鞘内経路および硬膜外経路が挙げられる）などが挙げられる。好ましい経路は、例えば、レシピエントの状態によって変わり得ることが理解される。本発明の化合物の利点は、経口で生体利用可能であり、そして経口投与され得ることである。

30

【0504】

（HCV併用療法）

別の実施形態において、適切な組み合わせの非限定的な例としては、本発明の1種以上の化合物と、1種以上のインターフェロン、リバビリンまたはそのアナログ、HCV NS3プロテアーゼインヒビター、 α -グルコシダーゼ1インヒビター、ヘパトプロテクトアント（hepatoprotectant）、HCV NS5Bポリメラーゼのヌクレオシドインヒビターまたはヌクレオチドインヒビター、HCV NS5Bポリメラーゼの非ヌクレオシドインヒビター、HCV NS5Aインヒビター、TLR-7アゴニスト、シクロフィリンインヒビター、HCV IRESインヒビター、薬物速度論増強剤、およびHCVを処置するための他の薬物との組み合わせが挙げられる。

40

【0505】

より具体的には、本発明の1種以上の化合物は、以下からなる群より選択される1種以

50

上の化合物と併用され得る：

- 1) インターフェロン（例えば、PEG化rIFN- α 2b（PEG-イントロン）、PEG化rIFN- α 2a（ペガシス）、rIFN- α 2b（イントロンA）、rIFN- α 2a（ロフェロン-A）、インターフェロン α （MOR-22、OPC-18、アルファフェロン（Alfaferone）、アルファナチベ（Alfanative）、マルチフェロン（Multiferon）、スバリ（subalin））、インターフェロンアルファコン-1（インフェルゲン（Infergen））、インターフェロン α -n1（ウェルフェロン（Wellferon））、インターフェロン α -n3（アルフェロン（Alferon））、インターフェロン- β （アボネックス（Avonex）、DL-8234）、インターフェロン- ω （ ω DUROS、バイオメド（Biomed）5110）、アルブインターフェロン（albインターフェロン） α -2b（アルブフェロン（Albiferon））、IFN α -2bXL、BLX-883（ロクテロン（Locteron））、DA-3021、グリコシル化インターフェロン α -2b（AVI-005）、PEG-インフェルゲン、PEG化インターフェロン λ -1（PEG化IL-29）、およびベロロフォン（belerofon））、
- 2) リバビリ（およびそのアナログ（例えば、リバビリ（レベトール、コペガス）、およびタリバリ（taribavirin）（ビラミジン））、
- 3) HCV NS3プロテアーゼインヒビター（例えば、ボセプレビル（boceprevir）（SCH-503034、SCH-7）、テラプレビル（telaprevir）（VX-950）、TMC435350、BI-1335、BI-1230、MK-7009、VBY-376、VX-500、GS-9256、GS-9451、BMS-790052、BMS-605339、PHX-1766、AS-101、YH-5258、YH5530、YH5531、およびITMN-191）、
- 4) α -グルコシダーゼ1インヒビター（例えば、セルゴシビル（celgosivir）（MX-3253）、ミグリトール、およびUT-231B）、
- 5) ヘパトプロテクタント（例えば、エメリカサン（emericasan）（IDN-6556）、ME-3738、GS-9450（LB-84451）、シリビリン（silibilinin）、およびMitOQ）、
- 6) HCV NS5Bポリメラーゼのヌクレオシドインヒビターまたはヌクレオチドインヒビター（例えば、R1626、R7128（R4048）、IDX184、IDX-102、BCX-4678、バロピシタビン（valopicitabine）（NM-283）、およびMK-0608）、
- 7) HCV NS5Bポリメラーゼの非ヌクレオシドインヒビター（例えば、PF-868554、VCH-759、VCH-916、JTK-652、MK-3281、GS-9190、VBY-708、VCH-222、A848837、ANA-598、GL60667、GL59728、A-63890、A-48773、A-48547、BC-2329、VCH-796（ネスブビル（nesbuvir））、GSK625433、BILN-1941、XTL-2125、およびGS-9190）、
- 8) HCV NS5Aインヒビター（例えば、AZD-2836（A-831）、BMS-790052、およびA-689）、
- 9) TLR-7アゴニスト（例えば、イミキモッド、852A、GS-9524、ANA-773、ANA-975、AZD-8848（DSP-3025）、およびSM-360320）、
- 10) シクロフィリンインヒビター（例えば、DEBIO-025、SCY-635、およびNIM811）、
- 11) HCV IRESインヒビター（例えば、MCI-067）、
- 12) 薬物速度論増強剤（例えば、BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、GS-9350、GS-9585、およびロキシスロマイシン（roxithromycin））、
- 13) HCVを処置するための他の薬物（例えば、サイモシン α 1（ザダキシ（Za

daxin))、ニタゾキサニド(アリネア(Alinea)、NTZ)、BIVN-401(ビロスタット(virostat))、PYN-17(アルチレックス(altirex))、KPE02003002、アクチロン(actilon)(CPG-10101)、GS-9525、KRN-7000、シバシル(civacir)、GI-5005、XTL-6865、BIT225、PTX-111、ITX2865、TT-033i、ANA 971、NOV-205、タルバシン(tarvacin)、EHC-18、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、BMS-650032、BMS-791325、バビツキシマブ(Bavituximab)、MDX-1106(ONO-4538)、オグルファニド(Oglufanide)、およびVX-497(メリメポジブ(merimepodib))。 10

【0506】

なお別の実施形態において、本願は、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および／もしくはエステルを、少なくとも1種のさらなる治療剤ならびに薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤と組み合わせて含有する、薬学的組成物を開示する。

【0507】

本発明によれば、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療剤は、本発明の化合物と組み合わせて使用される場合に治療効果を有する任意の剤であり得る。例えば、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療剤は、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼインヒビター、NS5bポリメラーゼインヒビター、 α -グルコシダーゼ1インヒビター、ヘパトプロテクタント、HCVの非ヌクレオシドインヒビター、およびHCVを処置するための他の薬物であり得る。 20

【0508】

別の実施形態において、本願は、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および／もしくはエステルを、少なくとも1種のさらなる治療剤ならびに薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤と組み合わせて含有する薬学的組成物を提供し、このさらなる治療剤は、PEG化rIFN- α 2b、PEG化rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、IFN α -2bXL、rIFN- α 2a、コンセンサスIFN α 、インフェルゲン、レビフ(rebif)、ロクテロン、AVI-005、PEG-インフェルゲン、PEG化IFN- β 、経口インターフェロン α 、フェロン、レアフェロン(reaferon)、インターマックス(intermax) α 、r-IFN- β 、インフェルゲン+アクチムン(actimmune)、IFN- ω とDUROS、アルブフェロン、レベトール、コペガス、レボビリン、VX-497、ビラミジン(タリバビリン)、A-831、A-689、NM-283、パロピシタビン、R1626、PSI-6130(R1656)、HCV-796、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433、XTL-2125、SCH-503034(SCH-7)、VX-950(テラプレビル(Telaprevir))、ITMN-191、およびBILN-2065、MX-3253(セルゴシビル)、UT-231B、IDN-6556、ME 3738、MitOQ、およびLB-84451、ベンゾイミダゾール誘導体、ベンゾ-1,2,4-チアジアジン誘導体、およびフェニルアラニン誘導体、ザダキシリン、ニタゾキサニド(アリネア)、BIVN-401(ビロスタット)、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、バビツキシマブ、オグルファニド、PYN-17、KPE02003002、アクチロン(CPG-10101)、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975(イサトリビン)、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、およびNIM811からなる群より選択される。 30 40

【0509】

なお別の実施形態において、本願は、

a) 本発明の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、またはエステルを含有する、第一の薬学的組成物；ならびに 50

b) H I Vプロテアーゼ阻害化合物、逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオシドインヒビター、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシドインヒビター、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオチドインヒビター、H I Vインテグラーゼインヒビター、g p 4 1インヒビター、C X C R 4インヒビター、g p 1 2 0インヒビター、C C R 5インヒビター、インターフェロン、リバビリンアナログ、N S 3プロテアーゼインヒビター、 α -グルコシダーゼ1インヒビター、ヘパトプロテクタント、H C Vの非ヌクレオシドインヒビター、およびH C Vを処置するための他の薬物、ならびにこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1種のさらなる治療剤を含有する、第二の薬学的組成物、

を含有する、組み合わせ薬学的剤を提供する。

10

【0510】

式Iの化合物とさらなる活性治療剤との組み合わせは、H C Vおよび他の状態（例えば、H I V感染）に感染している患者を処置するように選択され得る。従って、式Iの化合物は、H I Vを処置する際に有用な1種以上の化合物（例えば、H I Vプロテアーゼ阻害化合物、逆トランスクリプターゼH I Vの非ヌクレオシドインヒビター、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシドインヒビター、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオチドインヒビター、H I Vインテグラーゼインヒビター、g p 4 1インヒビター、C X C R 4インヒビター、g p 1 2 0インヒビター、C C R 5インヒビター、インターフェロン、リバビリンアナログ、N S 3プロテアーゼインヒビター、N S 5 bポリメラーゼインヒビター、 α -グルコシダーゼ1インヒビター、ヘパトプロテクタント、H C Vの非ヌクレ

20

【0511】

より具体的には、本発明の1種以上の化合物は、1) H I Vプロテアーゼインヒビター（例えば、アンプレナビル（amprenavir）、アタザナビル、ホスアンプレナビル、インジナビル、ロピナビル（lopinavir）、リトナビル、ロピナビル+リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル（tipranavir）、ブレカナビル（brecanavir）、ダルナビル（darunavir）、TMC-126、TMC-114、モゼナビル（moxenavir）（DMP-450）、JE-2147（AG1776）、AG1859、DG35、L-756423、RO0334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、およびGW640385X、D

G17、PPL-100）、2) 逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオシドインヒビター（例えば、カプラビリン（capravirine）、エミビリン（emivirine）、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、（+）カラノリドA（calanolide A）、エトラビリン（etravirine）、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、およびTMC-120、TMC-278（リルピビリン（rilpivirine））、エファビレンツ、BILR

355 BS、VRX 840773、UK-453, 061、RDEA806）、3) 逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシドインヒビター（例えば、ジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン（stavudine）、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル（amdoxovir）、エルブシタビン（elv

ucitabine）、アロブジン（allovudine）、MIV-210、ラシビル（racivir）（ $\pm$ -FTC）、D-d4FC、エムトリシタビン、ホスファジド、フォジブジンジドキシル（fozivudine tidoxil）、フォサルブジンチドキシル（fosalvudine tidoxil）、アプリシチビン（apricitibine）（AVX754）、アムドキシビル、KP-1461、アバカビル+ラミブジン、アバカビル+ラミブジン+ジドブジン、ジドブジン+ラミブジン）、4) 逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオチドインヒビター（例えば、テノホビル、フマル酸テノホビルジソプロキシル+エムトリシタビン、フマル酸テノホビルジソプロキシル+エムトリシタビン+エファビレンツ、およびアデホビル）、5) H I Vインテグラーゼインヒビター（例えば、クルクミン、クルクミンの誘導体、チコル酸（chicoric ac

30

40

50

id)、チコル酸の誘導体、3, 5-ジカフェオイルキニン酸、3, 5-ジカフェオイルキニン酸の誘導体、オーリントリカルボン酸、オーリントリカルボン酸の誘導体、カフェー酸フェネチルエステル、カフェー酸フェネチルエステルの誘導体、チルホスチン (tyrphostin)、チルホスチンの誘導体、ケルセチン、ケルセチンの誘導体、S-1360、ジンテビル (zintevir) (AR-177)、L-870812、および L-870810、MK-0518 (ラルテグラビル (raltegravir))、BMS-707035、MK-2048、BA-011、BMS-538158、GSK364735C)、6) gp41 インヒビター (例えば、エンフビルチド (enfuvirtide)、シフビルチド (sifuvirtide)、FB006M、TRI-1144、SPC3、DES6、Locus gp41、CovX、および REP 9)、7) CXCR4 インヒビター (例えば、AMD-070)、8) 侵入インヒビター (entry inhibitor) (例えば、SP01A、TNX-355)、9) gp120 インヒビター (例えば、BMS-488043 および BlockAide / CR)、10) G6PD オキシダーゼインヒビター および NADH オキシダーゼインヒビター (例えば、イムニチン (immunitin))、10) CCR5 インヒビター (例えば、アプラビロク (aplaviroc)、ビクリビロク (vicriviroc)、INCB9471、PRO-140、INCB15050、PF-232798、CCR5mAb004、および マラビロク (maraviroc))、11) インターフェロン (例えば、PEG 化 rIFN- α 2b、PEG 化 rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、IFN α -2b XL、rIFN- α 2a、コンセンサス IFN α 、インフェルゲン、レビフ、ロクテロン、AVI-005、PEG-インフェルゲン、PEG 化 IFN- β 、経口 インターフェロン α 、フェロン、レアフェロン、インターマックス α 、r-IFN- β 、インフェルゲン+アクチムン、IFN- ω と DUROS、および アルブフェロン)、12) リバビリニアナログ (例えば、レベトール、コペガス、レボピリン、VX-497、および ビラミジン (タリバピリン))、13) NS5 インヒビター (例えば、A-831、A-689、および BMS-790052)、14) NS5b ポリメラーゼインヒビター (例えば、NM-283、バロピシタピン、R1626、PSI-6130 (R1656)、HCV-796、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433、および XTL-2125)、15) NS3 プロテアーゼインヒビター (例えば、SCH-503034 (SCH-7)、VX-950 (テラプレビル)、ITMN-191、および BILN-2065)、16) α -グルコシダーゼ1 インヒビター (例えば、MX-3253 (セルゴシビル) および UT-231B)、17) ヘパトプロテクタント (例えば、IDN-6556、ME 3738、MittoQ、および LB-84451)、18) HCV の非ヌクレオシドインヒビター (例えば、ベンゾイミダゾール誘導体、ベンゾ-1, 2, 4-チアジアジン誘導体、および フェニルアラニン誘導体)、19) C 型肝炎を処置するための他の薬物 (例えば、ザダキシン、ニタゾキサニド (アリネア)、BIVN-401 (ビロスタット)、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、バビツキシマブ、オグルファニド、PYN-17、KPE02003002、アクチロン (CPG-10101)、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975 (イサトリビン)、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、および NIM811)、19) 薬物速度論増強剤 (例えば、BAS-100 および SPI452)、20) RNAse H インヒビター (例えば、ODN-93 および ODN-112)、21) 他の抗 HIV 抗原 (例えば、VGV-1、PA-457 (ベビリマト (bevirimat))、アンプリゲン (ampligen)、HRG214、サイトリン (cytolin)、ポリムン (polymun)、VGX-410、KD247、AMZ0026、CYT 99007、A-221 HIV、BAY 50-4798、MDX010 (イプリムマブ (iplimumab))、PBS119、ALG889、および PA-1050040 からなる群より選択される1種以上の化合物と組み合わせられ得る。

10

20

30

40

50

【0512】

(本発明の化合物の代謝産物)

本明細書中に記載される化合物のインビボ代謝産物もまた、本発明の範囲内に入る。このような産物は、投与される化合物の、特に酵素プロセスに起因する、酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生じ得る。従って、本発明は、本発明の化合物を哺乳動物に、この化合物の代謝産物を生じるために十分な時間にわたって接触させる工程を包含するプロセスによって、生成された化合物を包含する。このような生成物は、代表的に、放射線標識（例えば、 C^{14} または H^3 ）された本発明の化合物を調製すること、この化合物を検出可能な用量（例えば、約 0.5 mg/kg より多量）で、動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、サル）またはヒトに非経口投与すること、代謝が起こるために十分な時間（代表的に、約30秒～30時間）を与えること、およびその変換生成物を、尿、血液または他の生物学的サンプルから単離することによって、同定される。これらの生成物は、容易に単離される。なぜなら、これらの生成物は、標識されているからである（他の化合物は、代謝産物中に残っているエピトープに結合し得る抗体の使用によって、単離される）。代謝産物の構造は、従来の様式で（例えば、MSまたはNMR分析によって）決定される。一般に、代謝産物の分析は、当業者に周知である従来の薬物代謝研究と同じ様式で行われる。変換生成物は、他の方法ではインビボに見出されない限り、単独ではHCV阻害活性を有さない場合でさえも、本発明の化合物の治療的用量についての診断アッセイにおいて有用である。

10

【0513】

代理の胃腸分泌における化合物の安定性を決定するための方法が、公知である。

20

【0514】

(本発明の化合物を作製するための例示的な方法)

本発明はまた、本発明の組成物を作製するための方法に関する。これらの組成物は、応用可能な有機合成の技術のうちのいずれかによって調製される。多くのこのような技術は、当該分野において周知である。しかし、公知の技術の多くは、Compendium of Organic Synthetic Methods (John Wiley & Sons, New York), 第1巻, Ian T. HarrisonおよびShuyen Harrison, 1971; 第2巻, Ian T. HarrisonおよびShuyen Harrison, 1974; 第3巻, Louis S. HegedusおよびLeroy Wade, 1977; 第4巻, Leroy G. Wade, Jr., 1980; 第5巻, Leroy G. Wade, Jr., 1984; ならびに第6巻, Michael B. Smith; ならびにMarch, J., Advanced Organic Chemistry, 第3版, (John Wiley & Sons, New York, 1985), Comprehensive Organic Synthesis. Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry. 第9巻, Barry M. Trost筆頭編者, (Pergamon Press, New York, 1993年印刷)に詳細に述べられている。本発明の化合物を調製するために適切な他の方法は、国際公開第WO 2006/020276号に記載されている。

30

40

【0515】

本発明の組成物を調製するための多数の例示的な方法が、以下のスキームおよび実施例に提供されている。これらの方法は、このような調製の性質を説明することを意図されているのであり、応用可能な方法の範囲を限定することは意図されない。

【0516】

一般に、反応条件（例えば、温度、反応時間、溶媒、および後処理手順など）は、実施されるべき特定の反応について、当該分野において一般的なものである。引用文献の材料は、その文献に引用される材料と一緒に、このような条件の詳細な説明を含む。代表的に、温度は、 -100°C ～ 200°C であり、溶媒は、非プロトン性またはプロトン性であり、そして反応時間は、10秒間～10日間である。後処理は、代表的に、あらゆる未反応

50

試薬のクエンチ、続いて水／有機層系の間での分配（抽出）、および生成物を含む層の分離からなる。

【0517】

酸化反応および還元反応は、代表的に、室温（約20℃）近くの温度で行われるが、金属水素化物還元については頻繁に、その温度は0℃～-100℃まで低下させられ、その溶媒は代表的に、還元については非プロトン性であり、そして酸化についてはプロトン性であっても非プロトン性であってもいずれでもよい。反応時間は、望ましい転換を達成するように調整される。

【0518】

縮合反応は、代表的に、室温近くの温度で行われるが、非平衡の、反応速度論的に制御された縮合については、低い温度（0℃～-100℃）もまた一般的である。溶媒は、プロトン性（平衡反応において一般的）であっても非プロトン性（反応速度論的に制御された反応において一般的）であっても、いずれでもよい。

10

【0519】

標準的な合成技術（例えば、反応副生成物の共沸による除去、および無水反応条件（例えば、不活性ガス雰囲気）の使用）は、当該分野において一般的であり、そして応用可能である場合に応用される。

【0520】

用語「処理された」、「処理する」、および「処理」などは、化学合成操作に関連して使用される場合、1つ以上の化学実体が1つ以上の他の化学実体に転換するような様式で処理されることを示すための、当該分野において一般的な、接触させること、混合させること、反応させること、反応を可能にすること、接触状態にすること、および他の用語を意味する。このことは、「化合物1を化合物2で処理する」が、「化合物1と化合物2との反応を可能にする」、「化合物1を化合物2と接触させる」、「化合物1を化合物2と反応させる」、および有機合成の分野において化合物1が化合物2で（と）「処理されたこと」、「反応させられたこと」、「反応を可能にさせられたこと」などを合理的に示すための他の表現と同義であることを意味する。例えば、処理するとは、有機化学物質が反応を可能にさせられる、合理的な通常の様式を示す。他に示されない限り、通常濃度（0.01M～10M、代表的には0.1M～1M）、温度（-100℃～250℃、代表的には-78℃～150℃、より代表的には-78℃～100℃、なおより代表的には0℃～100℃）、反応容器（代表的にはガラス、プラスチック、金属）、溶媒、圧力、雰囲気（代表的に、酸素および水に非感受性である反応については空気、または水素もしくは水に感受性である反応については窒素もしくはアルゴン）などが意図される。有機合成の分野において公知である類似の反応の知識が、所定のプロセスにおける「処理」のための条件および装置を選択する際に使用される。具体的には、有機合成の当業者は、記載されるプロセスの化学反応を首尾よく実施すると合理的に予測される条件および装置を、当該分野における知識に基づいて選択する。

20

30

【0521】

例示的なスキームおよび実施例の各々（本明細書中以下で、「例示的なスキーム」）の改変は、具体的な例示的材料の生成の種々のアナログをもたらす。有機合成の適切な方法を記載する、上で引用した引用文献は、このような改変に応用可能である。

40

【0522】

例示的なスキームの各々において、反応生成物を互いから、および／または出発物質から分離することが、有利であり得る。各工程、または一連の工程の望ましい生成物が、当該分野において一般的である技術によって、所望の程度の均質性まで分離および／または精製（本明細書中以下で分離）される。代表的に、このような分離は、多相抽出、溶媒または溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、あるいはクロマトグラフィーを包含する。クロマトグラフィーは、多数の方法（例えば、逆相および順相；サイズ排除；イオン交換；高圧、中圧、および低圧の液体クロマトグラフィーの方法および装置；小規模な分析用；シミュレートされた移動床（SMB）および分取用の薄層または厚層のクロマトグラフィ

50

一、ならびに小規模の薄層クロマトグラフィーおよびフラッシュクロマトグラフィーの技術が挙げられる)を包含し得る。

【0523】

別のクラスの分離方法は、所望の生成物、未反応出発物質、または反応副生成物などを結合するかまたは他の方法で分離可能にするように選択された試薬で、混合物を処理することを包含する。このような試薬としては、吸着剤または吸収剤(例えば、活性炭、モレキュラーシーブ、またはイオン交換媒質など)が挙げられる。あるいは、これらの試薬は、塩基性材料の場合には酸、酸性材料の場合には塩基、結合試薬(例えば、抗体、結合タンパク質、選択的キレート剤(例えば、クラウンエーテル))、または液/液イオン交換試薬(LIX)などであり得る。

10

【0524】

適切な分離法方を選択は、関与する材料の性質に依存する。例えば、沸点、ならびに蒸留および昇華においては分子量、クロマトグラフィーにおいては極性官能基の存在または非存在、ならびに多相抽出においては酸性媒質および塩基性媒質における材料の安定性などである。当業者は、所望の分離を最も達成しやすい技術を応用する。

【0525】

その立体異性体を実質的に含まない単一の立体異性体(例えば、エナンチオマー)は、光学的に活性な分割剤を使用してジアステレオマーの形成などの方法を使用して、ラセミ混合物を分割することにより、得られ得る(Stereochemistry of Carbon Compounds, (1962) E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113, 3) 283-302)。本発明のキラルな化合物のラセミ混合物は、任意の適切な方法によって、分離および単離され得る。これらの方法としては、以下が挙げられる:

20

(1) イオン性のジアステレオマー塩をキラル化合物と形成し、分別晶出または他の方法により分離すること、(2) ジアステレオマー化合物をキラルな誘導体化試薬と形成し、これらのジアステレオマーを分離し、そして純粋な立体異性体に転換させること、および(3) 実質的に純粋化または富化された立体異性体を、キラル条件下で直接分離すること。

【0526】

方法(1)において、ジアステレオマー塩は、エナンチオマー的に純粋なキラルな塩基(例えば、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニン、および α -メチルー β -フェニルエチルアミン(アンフェタミン)など)を、酸性官能基(例えば、カルボン酸およびスルホン酸)を有する非対称化合物と反応させることにより、形成され得る。これらのジアステレオマー塩は、分別晶出またはイオンクロマトグラフィーにより、分離を誘導され得る。アミノ化合物の光学異性体の分離のためには、キラルなカルボン酸またはスルホン酸(例えば、ショウノウスルホン酸、酒石酸、マンデル酸、または乳酸)の添加が、ジアステレオマー塩の形成をもたらし得る。

30

【0527】

あるいは、方法(2)によって、分割されるべき物質は、キラル化合物の1つのエナンチオマーと反応させられて、ジアステレオマー対を形成する(Eliel, E. および Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322)。ジアステレオマー化合物は、非対称化合物を、エナンチオマー的に純粋なキラル誘導体化試薬(例えば、メンチル誘導体)と反応させ、続いてこれらのジアステレオマーを分離し、そして加水分解して、遊離のエナンチオマー的に富化された物質を得ることによって、形成され得る。光学純度を決定する方法は、ラセミ混合物のキラルエステル(例えば、メンチルエステルであり、例えば、(-)クロロギ酸メンチル)を、塩基またはMosherエステル(酢酸 α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル)(Jacob I I I. (1982) J. Org. Chem. 47: 4165)の存在下で作製し、そして2つのアトロプ異性体ジアステレオマーの存在についてNMRスペクトルを分析するこ

40

50

とを包含する。アトロプ異性体化合物の安定なジアステレオマーは、順相または逆相のクロマトグラフィーによって、アトロプ異性体のナフチル-イソキノリンの分離についての方法に従って、分離および単離され得る (Hoye, T., WO 96/15111)。方法 (3) によって、2つのエナンチオマーのラセミ混合物は、キラル静止相を使用するクロマトグラフィーによって、分離され得る (Chiral Liquid Chromatography (1989) W. J. Lough 編, Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) J. of Chromatogr. 513: 375-378)。富化または精製されたエナンチオマーは、不斉炭素原子を有する他のキラル分子を区別するために使用される方法 (例えば、旋光および円偏光二色性) によって、区別され得る。

10

【0528】

(スキームおよび実施例)

これらの例示的な方法の一般的な局面が、以下および実施例に記載される。以下のプロセスの生成物の各々は、その引き続くプロセスにおける使用の前に、必要に応じて分離、単離および/または精製される。

【0529】

本発明の化合物の調製のための多数の例示的な方法が、本明細書中に、例えば、以下の実施例に提供される。これらの方法は、このような調製の性質を説明することを意図されるのであり、応用可能な方法の範囲を限定することは意図されない。本発明の特定の化合物は、本発明の他の化合物の調製のための中間体として使用され得る。本明細書中に記載される例示的な方法において、フラグメント E-V- は、R₉-とも書かれ得る。PG は、それが結合している所定の官能基について一般的な保護基を表す。保護基の導入および除去は、標準的な技術 (例えば、Wuts, P. G. M., Greene, T. Protective Groups in Organic Synthesis, 第4版; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2007に記載されるもの) を使用して達成され得る。

20

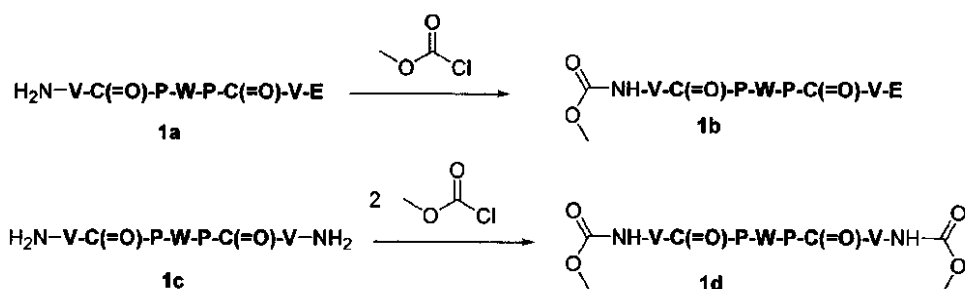
【0530】

スキーム 1. E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E の代表的な合成

【0531】

【化177】

30



40

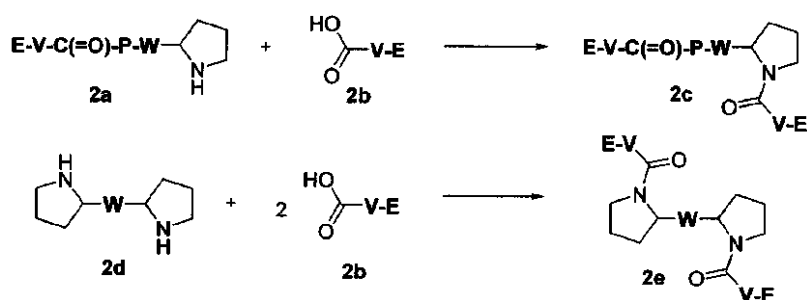
スキーム 1 は、本発明の E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E 分子の一般合成を示し、ここで説明の目的で、E はメトキシカルボニルアミノである。1a または 1c のいずれかの、それぞれ 1 当量または 2 当量のクロロギ酸メチルでの塩基性条件下 (例えば、水酸化ナトリウム) での処理は、分子 1b または 1d を与える。

【0532】

スキーム 2. E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E の代表的な合成

【0533】

【化 1 7 8】



10

スキーム 2 は、本発明の E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E 分子の一般合成を示し、ここで説明の目的で、P はピロリジンである。アミン 2 a と酸 2 b とのカップリングは、ペプチドカップリング試薬（例えば、H A T U）を使用して達成されて、2 c を得る。あるいは、アミン 2 d は、2 当量の 2 b と、類似の条件下でカップリングされて、2 e を与える。

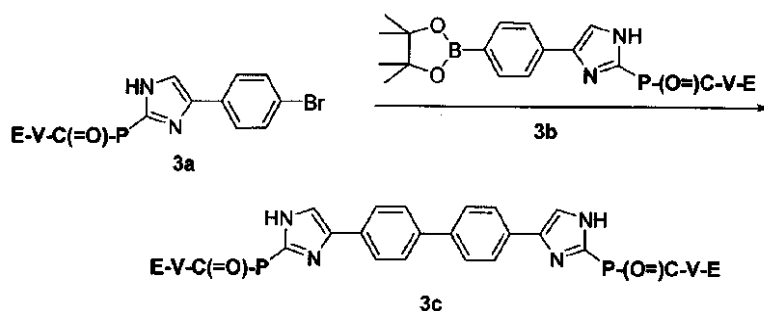
【0 5 3 4】

スキーム 3. E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E の代表的な合成

20

【0 5 3 5】

【化 1 7 9】



30

スキーム 3 は、本発明の E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E 分子の一般合成を示し、ここで説明の目的で、W は、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応によって構築された、4 つの芳香族環のユニットである。例示の目的で、S u z u k i 反応を使用して、ボロン酸エステルを、アリールブロミドまたはヘテロアリールブロミドのいずれかにカップリングさせる。ボロン酸エステル 3 b は、適切なカップリングパートナー（例えば、3 a）と、パラジウム触媒（例えば、P d (P P h 3) 4) を使用してカップリングされて、3 c を与える。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、同じカップリング生成物を得るために、求核試薬の役割と求電子試薬の役割とが逆にされ得る。W の構築を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、他の遷移金属により媒介されるクロスカップリングとしては、N e g i s h i カップリング、K u m a d a カップリング、S t i l l e カップリング、および U l l m a n カップリングが挙げられるが、これらに限定されない。

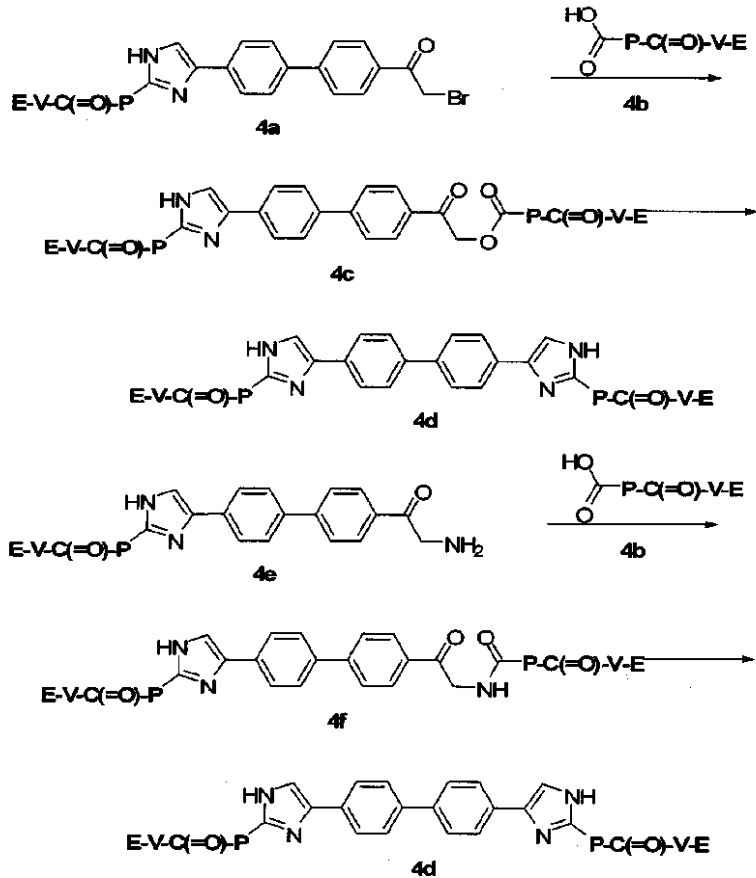
40

【0 5 3 6】

スキーム 4. E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E の代表的な合成

【0 5 3 7】

【化 180】

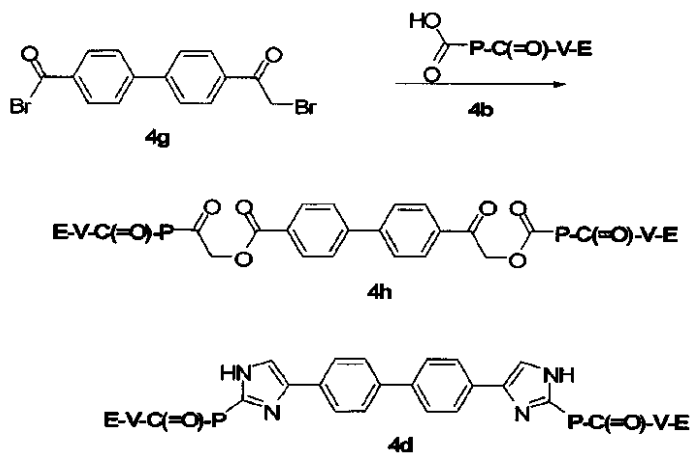


10

20

【 0 5 3 8 】

【化 181】



30

40

スキーム 4 は、本発明の E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E 分子の一般合成を示し、ここで説明の目的で、W は、置換されたイミダゾール環の形成により構築された、4 つの芳香族環のユニットである。このイミダゾールの形成は、酸 4 b を α-ハロケトン（例えば、α-プロモケトン 4 a）と塩基性条件下（例えば、Et₃N）でカップリングさせて 4 c を与えることによって、達成される。あるいは、酸 4 b は、α-アミノケトン 4 e とアミド形成条件下（例えば、EDC、Et₃N）でカップリングして、4 f を与える。4 c または 4 f と、アミンまたはアミン塩（例えば、酢酸アンモニウム）

50

との反応は、イミダゾール含有分子 4 d を与える。

【0539】

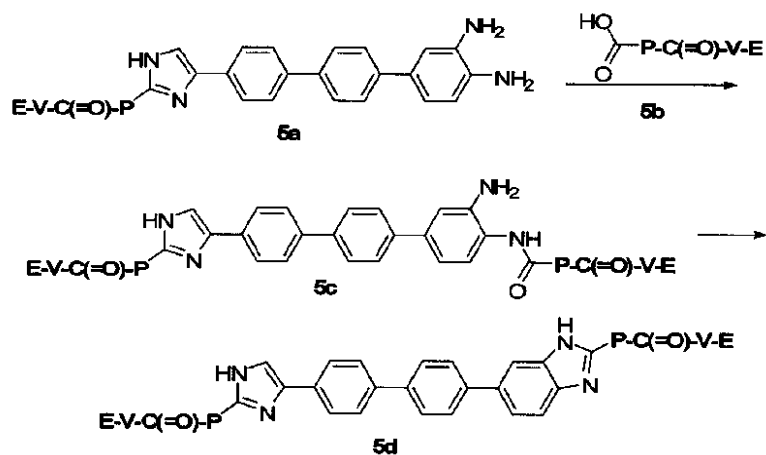
複数のイミダゾールの形成は、同じ様式で、ビス- α -ハロケトン（例えば、 α -プロモケトン 4 g）で出発して実施されて、分子 4 d を与える。

【0540】

スキーム 5. E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E の代表的な合成

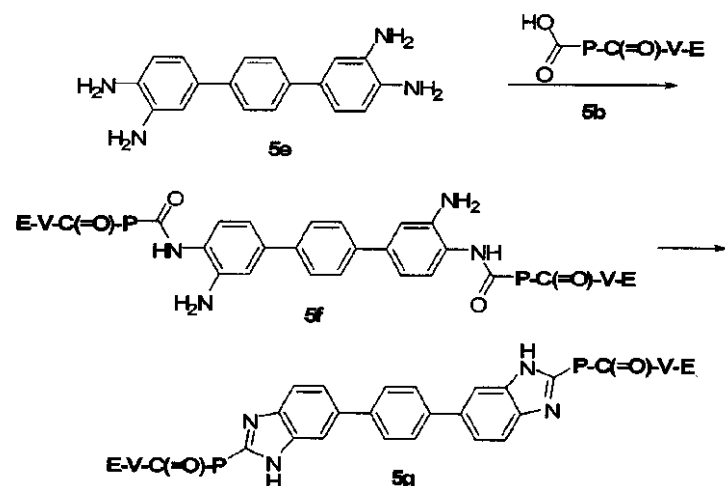
【0541】

【化183】



【0542】

【化184】



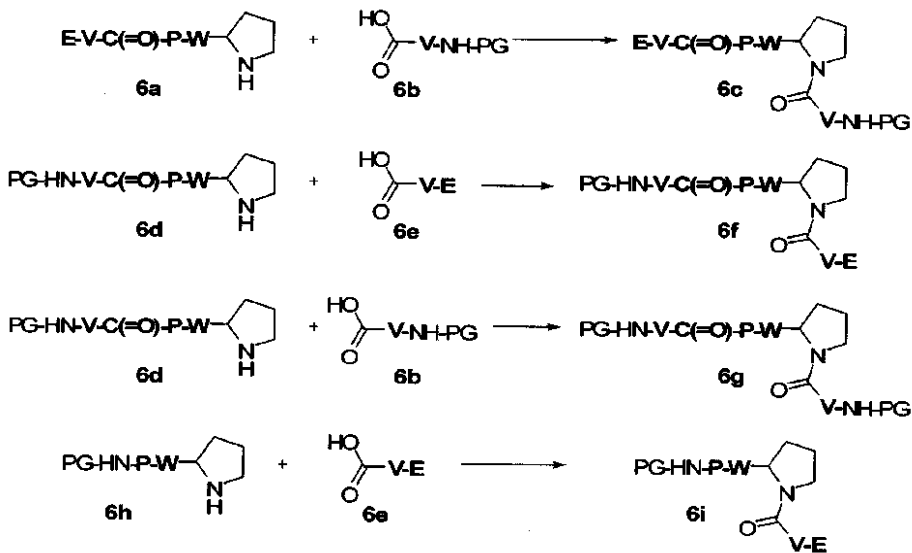
スキーム 5 は、本発明の E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E 分子の一般合成を示し、ここで説明の目的で、W は、置換されたベンゾイミダゾール環の形成により構築された、3 つまたは 4 つの芳香族環のユニットである。このベンゾイミダゾールの形成は、酸 5 b をアリールアミン 5 a と、ペプチドカップリング試薬（例えば、HATU）を使用してカップリングさせることにより達成されて、5 c を与える。酸（例えば、酢酸）の存在下でのアミド 5 c の環化は、ベンゾイミダゾール含有分子 5 d を与える。

【0543】

複数のベンゾイミダゾールの形成は、同じ様式で、ビス-ジアミン（例えば、5 f）で出発して実施されて、分子 5 g を与える。

【0544】

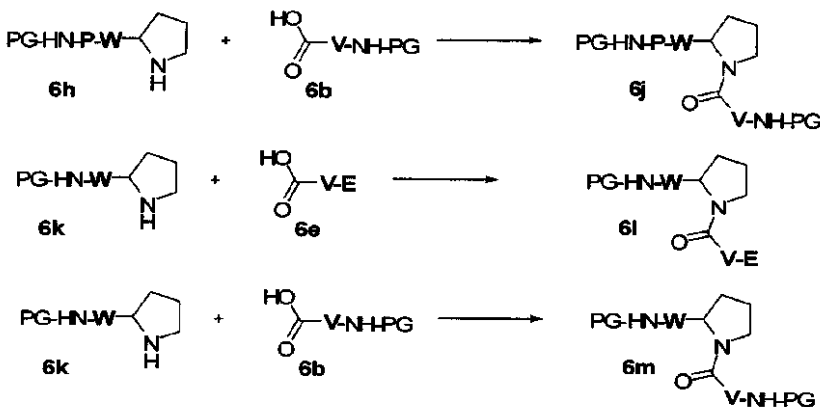
スキーム 6. $R^1 - V - C(=O) - P - R^2$ の代表的な合成
 【0545】
 【化185】



10

【0546】
 【化186】

20



30

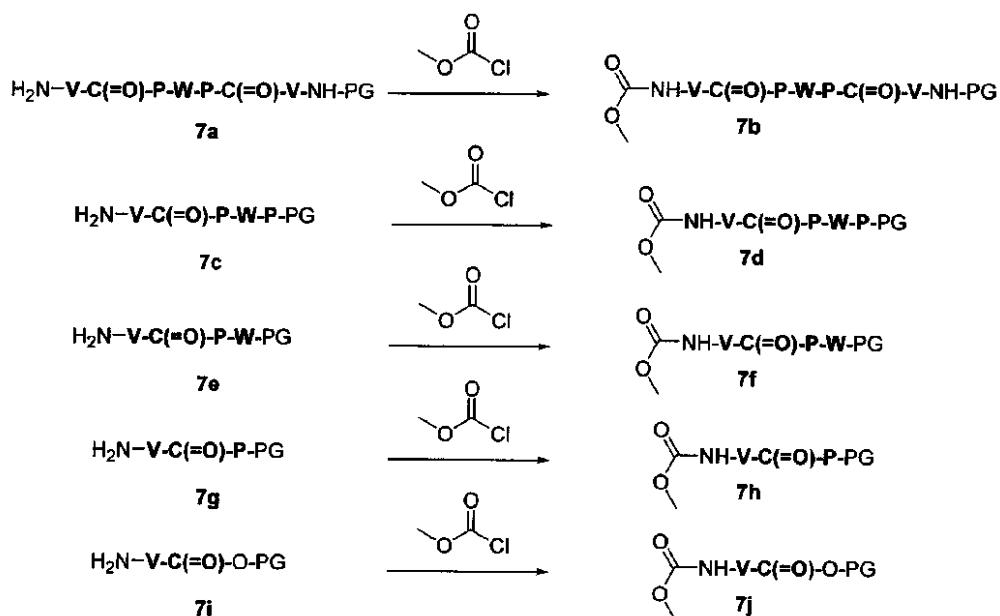
スキーム 6 は、 $R^1 - V - C(=O) - P - R^2$ 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、P はピロリジンであり、 R^1 は、 $-E$ またはアミノ保護基のいずれかとして描かれる一般的な基であり、そして R^2 は、 $-W - P - C(=O) - V - E$ 、 $-W - P - C(=O) - V - NH - PG$ 、 $-W - P - NH - PG$ 、または $-W - NH - PG$ として描かれる一般的な基である。アミン 6a (または 6d、6h、6k) と酸 6b または 6e とのカップリングは、ペプチドカップリング試薬 (例えば、HATU) を使用して達成されて、それぞれ 6c (または 6f、6g、6i、6j、6l、6m) を与える。

40

【0547】

スキーム 7. $E - V - C(=O) - R^1$ の代表的な合成
 【0548】

【化 1 8 7】



10

20

スキーム 7 は、 $\text{E}-\text{V}-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^1$ 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、E はメトキシカルボニルアミノであり、そして R^1 は、 $-\text{P}-\text{W}-\text{P}-\text{C}(=\text{O})-\text{V}-\text{NH}-\text{PG}$ 、 $-\text{P}-\text{W}-\text{P}-\text{PG}$ 、 $-\text{P}-\text{W}-\text{PG}$ 、 $-\text{P}-\text{PG}$ 、または $-\text{O}-\text{PG}$ のいずれかとして描かれる一般的な基である。7a (または 7c、7e、7g、7i) のクロロギ酸メチルでの塩基性条件下 (例えば、水酸化ナトリウム) での処理は、分子 7b (または 7d、7f、7h、7j) を与える。

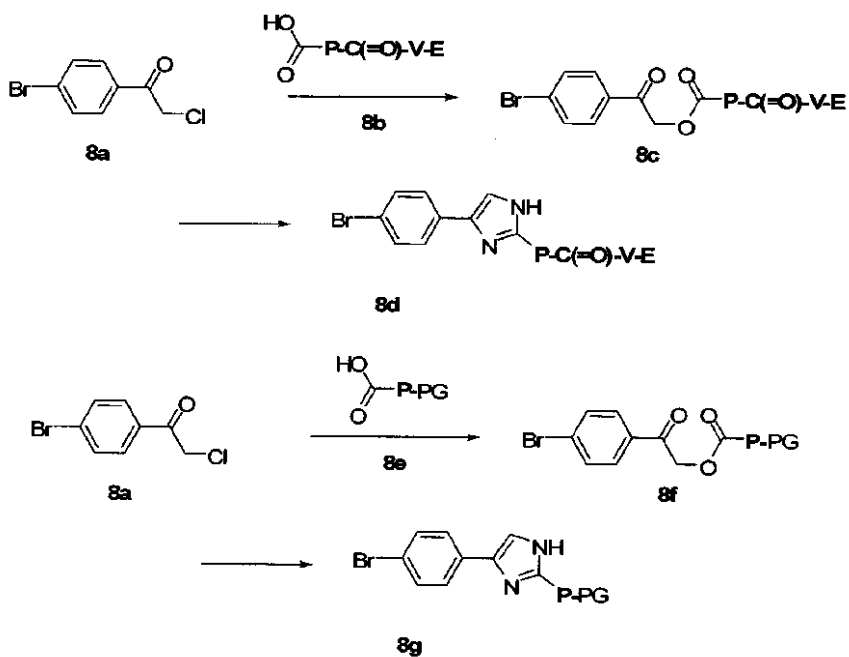
【0549】

スキーム 8. $\text{R}^1-\text{P}-\text{R}^2$ の代表的な合成

【0550】

【化 1 8 8】

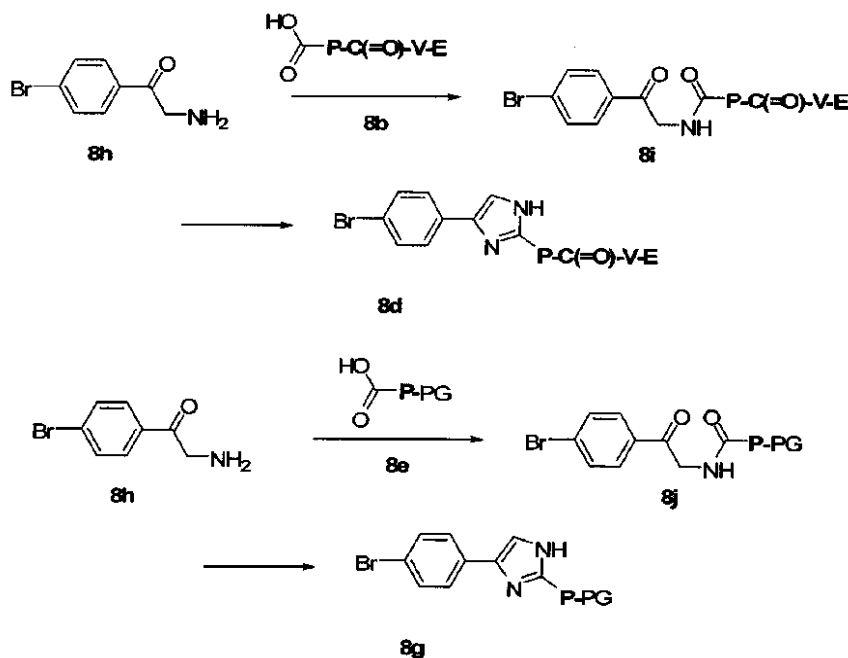
30



40

【0551】

【化 1 8 9】



10

20

30

スキーム 8 は、 R^1-P-R^2 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、 R^1 は、 $-C(=O)-V-E$ または保護基であり、そして R^2 は、置換されたイミダゾールである。このイミダゾールの形成は、酸 8 b または 8 e を α -ハロケトン（例えば、 α -クロロケトン 8 a）と塩基性条件下（例えば、 Et_3N ）でカップリングさせることにより達成されて、8 c または 8 f を与える。あるいは、酸 8 b または 8 e は、 α -アミノケトン 8 h とアミド形成条件下（例えば、EDC、 Et_3N ）でカップリングして、8 i または 8 j を与える。8 c（または 8 f、8 i、8 j）とアミンまたはアミン塩（例えば、酢酸アンモニウム）との反応は、イミダゾール含有分子 8 d または 8 g を与える。

【0 5 5 2】

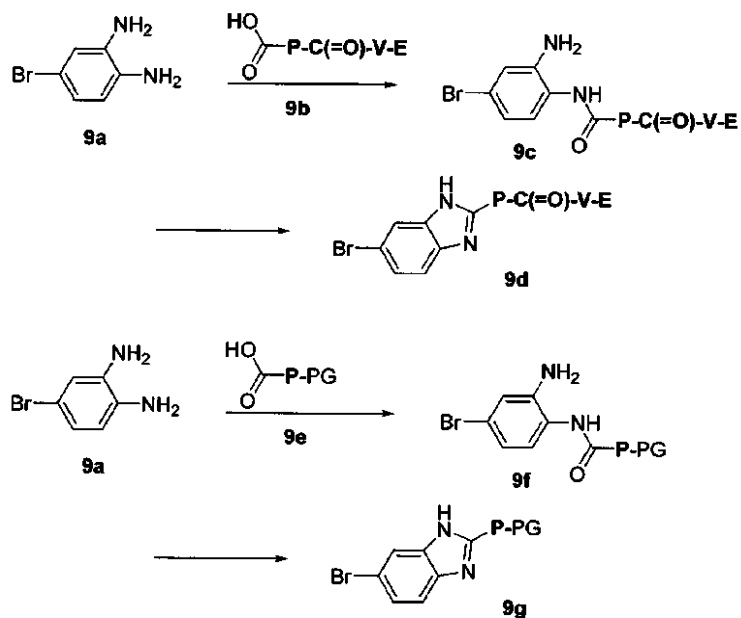
複数のイミダゾールの形成は、同じ様式で、ビス- α -ハロケトンで出発して実施されて、対応するビス-イミダゾールを与える。

【0 5 5 3】

スキーム 9. R^1-P-R^2 の代表的な合成

【0 5 5 4】

【化 1 9 0】



10

20

スキーム 9 は、 $\text{R}^1-\text{P}-\text{R}^2$ 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、 R^1 は、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{V}-\text{E}$ または保護基であり、そして R^2 は、置換されたベンゾイミダゾール (benzimidazole) である。ベンゾイミダゾールの形成は、酸 9b または 9e をアリールアミン 9a と、ペプチドカップリング試薬 (例えば、HATU) を使用して達成されて、9c または 9d を与える。酸 (例えば、酢酸) の存在下でのこのアミドの環化は、ベンゾイミダゾール含有分子 9d または 9g を与える。

【0555】

複数のベンゾイミダゾールの形成は、同じ様式で、ビスージアミンで出発して実施されて、対応するビスベンゾイミダゾールを与える。

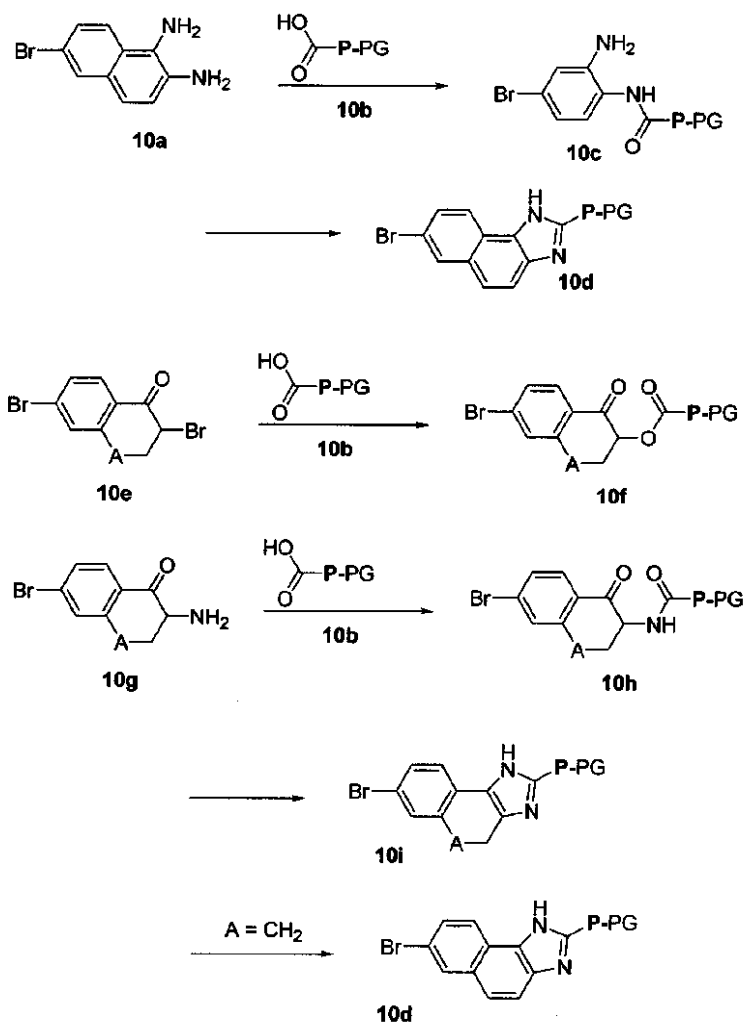
30

【0556】

スキーム 10. $\text{R}^1-\text{P}-\text{R}^2$ の代表的な合成

【0557】

【化 1 9 1】



10

20

30

40

スキーム 10 は、 R^1-P-R^2 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、 R^1 は保護基であり、そして R^2 は、置換されたナフトイミダゾール (naphthamidoazole) である。このナフトイミダゾールの形成は、酸 10b をアリールアミン 10a と、ペプチドカップリング試薬 (例えば、HATU) を使用してカップリングさせることにより達成されて、10c を与える。酸 (例えば、酢酸) の存在下でのこのアミドの環化は、ベンゾイミダゾール含有分子 10d を与える。

【0558】

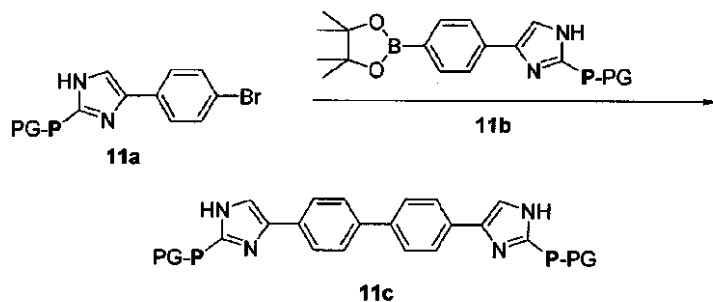
このナフトイミダゾールはまた、A が O または CH₂ を表す場合、酸 10b を α -ハロケトン (例えば、 α -プロモケトン 10e) と塩基性条件下 (例えば、Et₃N) でカップリングさせることにより達成されて、10f を与え得る。あるいは酸 8b は、 α -アミノケトン 10g とアミド形成条件下 (例えば、EDC、Et₃N) でカップリングして、10h を与える。10f または 10h とアミンまたはアミン塩 (例えば、酢酸アンモニウム) との反応は、イミダゾール含有分子 10i を与える。A が CH₂ である場合、10i の 10d への酸化は、MnO₂ の存在下で加熱することにより達成され得る。

【0559】

スキーム 11. $R^1-P-W-P-R^2$ の代表的な合成

【0560】

【化 1 9 2】



10

スキーム 11 は、本発明の $R^1 - P - W - P - R^2$ 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、 R^1 および R^2 は、独立した保護基であり、そして W は、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応により構築される 4 つの芳香族環のユニットである。例示の目的で、Suzuki 反応を使用して、ボロン酸エステルを、アリールブロミドまたはヘテロアリールブロミドのいずれかにカップリングさせる。ボロン酸エステル 11b は、適切なカップリングパートナー（例えば、11a）と、パラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄) を使用してカップリングされて、11c を与える。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、同じカップリング生成物を得るために、求核試薬の役割と求電子試薬の役割とが逆にされ得る。 W の構築を可能にするが、代替のカップリングパートナーを使用する、他の遷移金属により媒介されるクロスカップリングとしては、Negishi カップリング、Kumada カップリング、Stille カップリング、および Ullman カップリングが挙げられるが、これらに限定されない。

20

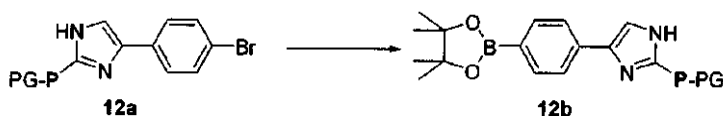
【0561】

スキーム 12. $R^1 - P - R^2$ の代表的な合成

【0562】

【化 1 9 3】

30



40

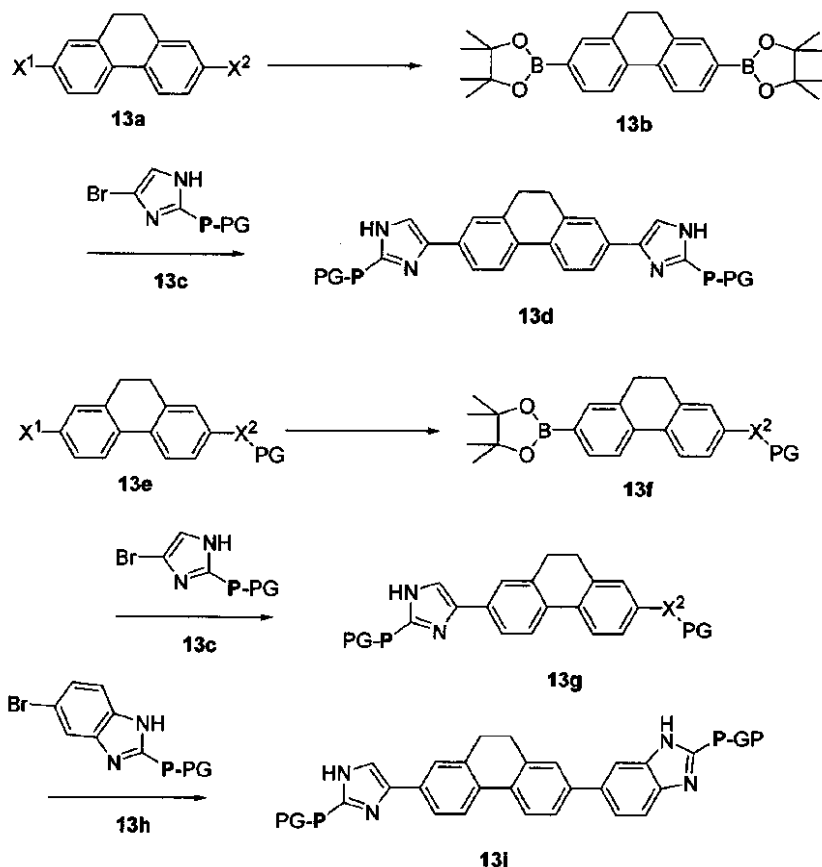
スキーム 12 は、本発明の $R^1 - P - R^2$ 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、 R^1 は、保護基として描かれる一般的な基であり、そして R^2 は、アリールボロン酸エステルとして描かれる一般的な基である。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応を利用して、ボロン酸エステルを導入する。対応するアリールブロミドの、パラジウム触媒（例えば、PdCl₂(dppf)）およびホウ素供給源（例えば、ビス(ピナコラト)ジボロン）での処理は、ボロン酸エステル 12b を与える。

【0563】

スキーム 13. $R^1 - P - W - P - R^2$ の代表的な合成

【0564】

【化 1 9 4】



10

20

40

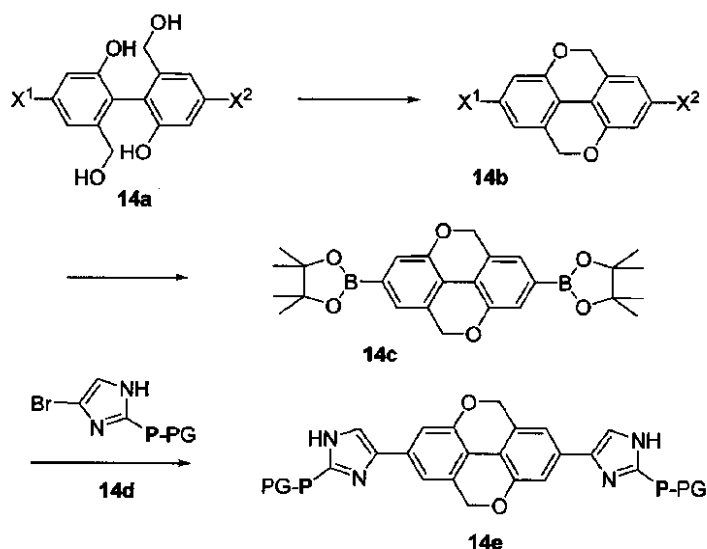
スキーム 13 は、本発明の $R^1-P-W-P-R^2$ 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、 R^1 および R^2 は、独立した保護基であり、そして W は、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応により構築された、3つの芳香族環のユニットである。例示の目的で、 W は、三環式芳香族環から構築され、ここで X^1 および X^2 は独立して、適切に保護され得るハロゲンまたはハロゲン等価物である。例示の目的で、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応を利用して、ボロン酸エステルを導入し、そして Suzuki 反応を使用して、このボロン酸エステルをヘテロアリールブロミドにカップリングさせる。13a または 13e の、パラジウム触媒（例えば、 $PdCl_2(dppf)$ ）およびホウ素供給源（例えば、ビス（ピナコラト）ジボロン）での処理は、ボロン酸エステル 13b または 13f を与える。このボロン酸エステルは、適切なカップリングパートナー（例えば、13c または 13h）と、パラジウム触媒（例えば、 $Pd(PPh_3)_4$ ）を使用してカップリングして、13d または 13i を与える。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、同じカップリング生成物を得るために、求核試薬の役割と求電子試薬の役割とが逆にされ得る。 W の構築を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、他の遷移金属により媒介されるクロスカップリングとしては、Negishi カップリング、Kumada カップリング、Stillé カップリング、および Ullman カップリングが挙げられるが、これらに限定されない。

【0565】

スキーム 14. $R^1-P-W-P-R^2$ の代表的な合成

【0566】

【化 1 9 5】



10

20

30

スキーム 1 4 は、本発明の R¹ - P - W - P - R² 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、R¹ および R² は、独立した保護基であり、そして W は、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応により構築された、3 つの芳香族環のユニットである。例示の目的で、W は、三環式芳香族環から構築され、ここで X¹ および X² は独立して、適切に保護され得るハロゲンまたはハロゲン等価物である。四環式化合物 1 4 b の構築は、適切に官能基化されたビフェニル中間体（例えば、1 4 a）から、PBr₃ での活性化、その後の塩基（例えば、炭酸セシウム）での処理によって、達成され得る。例示の目的で、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応を利用してボロン酸エステルを導入し、そして Suzuki 反応を使用して、このボロン酸エステルをヘテロアリールブロミドにカップリングさせる。1 4 b の、パラジウム触媒（例えば、PdCl₂(dppf)）およびホウ素供給源（例えば、ビス（ピナコラト）ジボロン）での処理は、ボロン酸エステル 1 4 c を与える。このボロン酸エステルは、適切なカップリングパートナー（例えば、1 4 d）と、パラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄）を使用してカップリングされて、1 4 e を与える。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、同じカップリング生成物を得るために、求核試薬の役割と求電子試薬の役割とが逆にされ得る。W の構築を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、他の遷移金属により媒介されるクロスカップリングとしては、Negishi カップリング、Kumada カップリング、Stille カップリング、および Ullmann カップリングが挙げられるが、これらに限定されない。

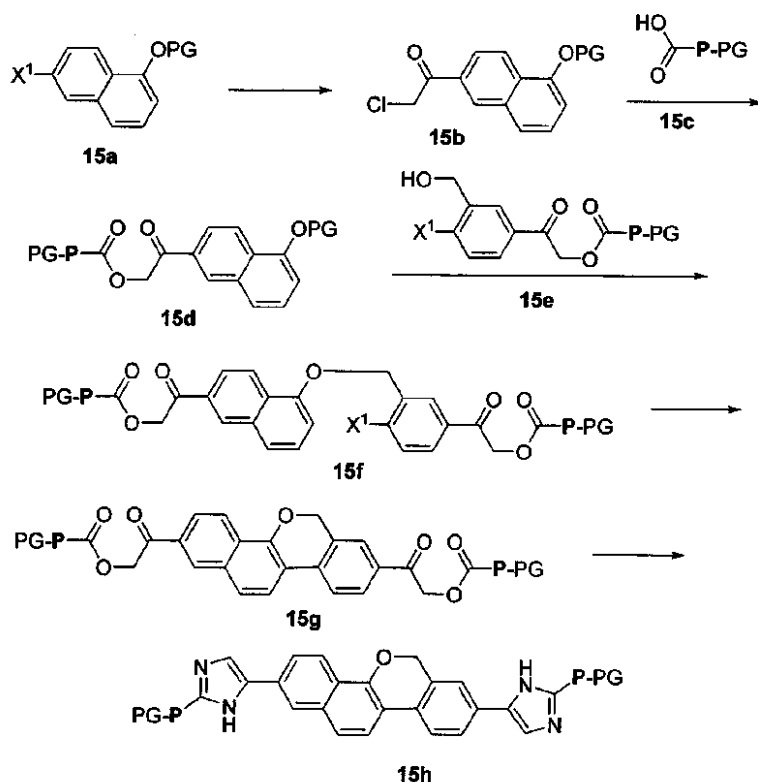
【0 5 6 7】

スキーム 1 5. R¹ - P - W - P - R² の代表的な合成

【0 5 6 8】

40

【化 1 9 6】



10

20

スキーム 15 は、本発明の $R^1-P-W-P-R^2$ 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、 R^1 および R^2 は、独立した保護基であり、そして W は、遷移金属により媒介される環化によって構築される、3つの芳香族環のユニットである。例示の目的で、 W は、三環式芳香族環を含む。15aの、 $n-BuLi$ または $i-PrMgCl$ のいずれかでの金属化、引き続く2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミドでの処理は、 α -ハロケトン15bを与える。酸（例えば、15c）での塩基性条件下（例えば、 Et_3N ）での処理は、エステル15dを与える。15eの活性化、および15dでの塩基性条件下での処理は、エーテル15fを与える。遷移金属触媒（例えば、 $Pd(OAc)_2$ ）の存在下での環化は、15gを与える。15gとアミンまたはアミン塩（例えば、酢酸アンモニウム）との反応は、イミダゾール含有分子15hを与える。

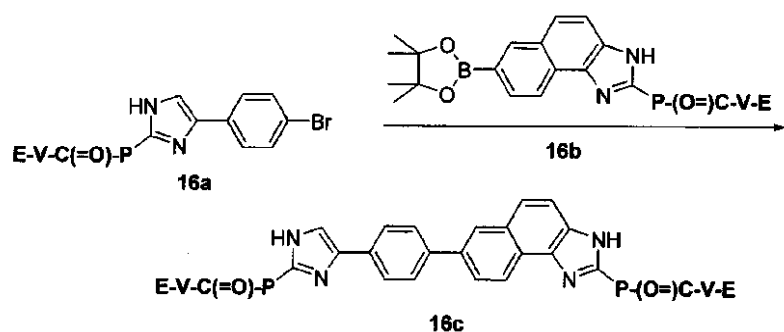
30

【0569】

スキーム 16. $E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E$ の代表的な合成

【0570】

【化 1 9 7】



40

50

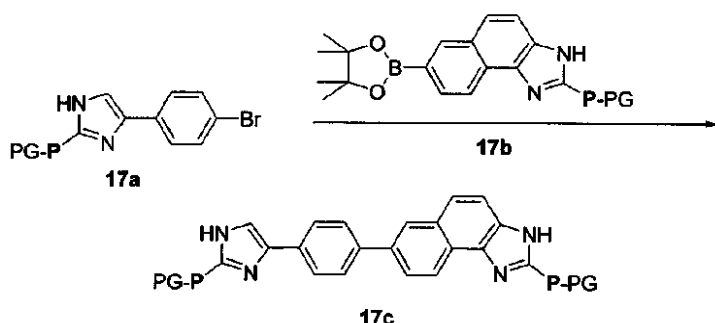
スキーム 16 は、本発明の $E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E$ 分子の一般合成を示し、ここで説明の目的で、W は、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応によって構築された 3 つの芳香族環のユニットである。例示の目的で、Suzuki 反応を使用して、ボロン酸エステルを、アリールブロミドまたはヘテロアリールブロミドのいずれかにカップリングさせる。ボロン酸エステル 16b は、適切なカップリングパートナー（例えば、16a）と、パラジウム触媒（例えば、 $Pd(PPh_3)_4$ ）を使用してカップリングされて、16c を与える。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、同じカップリング生成物を得るために、求核試薬の役割と求電子試薬の役割とが逆にされ得る。W の構築を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、他の遷移金属により媒介されるクロスカップリングとしては、Negishi カップリング、Kumada カップリング、Stillé カップリング、および Ullman カップリングが挙げられるが、これらに限定されない。3 つの芳香族環を含む、他の W 基の調製のために、適切なクロスカップリングパートナーおよび試薬の選択によって、この一般スキームが応用され得る。

【0571】

スキーム 17. $R^1-P-W-P-R^2$ の代表的な合成

【0572】

【化 198】



スキーム 17 は、本発明の $R^1-P-W-P-R^2$ 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、 R^1 および R^2 は、独立した保護基であり、そして W は、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応によって構築された 3 つの芳香族環のユニットである。例示の目的で、Suzuki 反応を使用して、ボロン酸エステルを、アリールブロミドまたはヘテロアリールブロミドのいずれかにカップリングさせる。ボロン酸エステル 17b は、適切なカップリングパートナー（例えば、17a）と、パラジウム触媒（例えば、 $Pd(PPh_3)_4$ ）を使用してカップリングされて、17c を与える。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、同じカップリング生成物を得るために、求核試薬の役割と求電子試薬の役割とが逆にされ得る。W の構築を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、他の遷移金属により媒介されるクロスカップリングとしては、Negishi カップリング、Kumada カップリング、Stillé カップリング、および Ullman カップリングが挙げられるが、これらに限定されない。3 つの芳香族環を含む、他の W 基の調製のために、適切なクロスカップリングパートナーおよび試薬の選択によって、この一般スキームが応用され得る。

【0573】

スキーム 18. $E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E$ の代表的な合成

【0574】

10

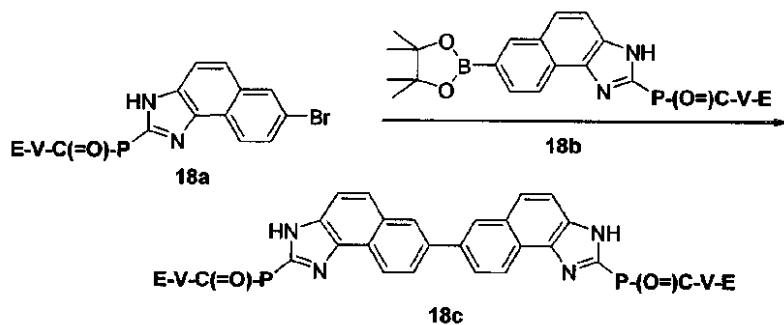
20

30

40

50

【化 1 9 9】



10

スキーム 18 は、本発明の E-V-C(=O)-P-W-P-C(=O)-V-E 分子の一般合成を示し、ここで説明の目的で、W は、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応によって構築された、2つの芳香族環のユニットである。例示の目的で、Suzuki 反応を使用して、ボロン酸エステルを、アリールブロミドまたはヘテロアリールブロミドのいずれかにカップリングさせる。ボロン酸エステル 18b は、適切なカップリングパートナー（例えば、18a）と、パラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄）を使用してカップリングされて、18c を与える。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、同じカップリング生成物を得るために、求核試薬の役割と求電子試薬の役割とが逆にされ得る。W の構築を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、他の遷移金属により媒介されるクロスカップリングとしては、Negishi カップリング、Kumada カップリング、Stille カップリング、および Ullman カップリングが挙げられるが、これらに限定されない。2つの芳香族環を含む、他の W 基の調製のために、適切なクロスカップリングパートナーおよび試薬の選択によって、この一般スキームが応用され得る。

20

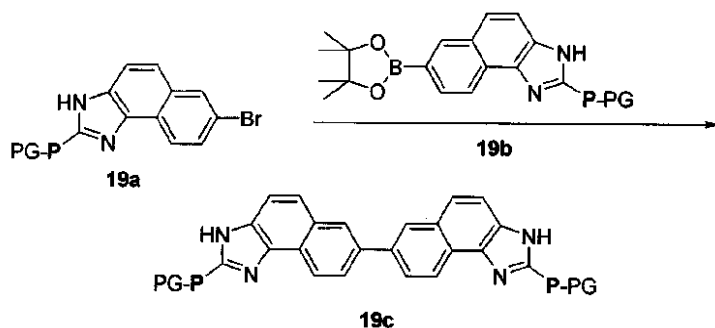
【0575】

スキーム 19. R¹-P-W-P-R² の代表的な合成

【0576】

30

【化 200】



40

スキーム 19 は、本発明の R¹-P-W-P-R² 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、R¹ および R² は、独立した保護基であり、そして W は、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応によって構築された、2つの芳香族環のユニットである。例示の目的で、Suzuki 反応を使用して、ボロン酸エステルを、アリールブロミドまたはヘテロアリールブロミドのいずれかにカップリングさせる。ボロン酸エステル 19b は、適切なカップリングパートナー（例えば、19a）と、パラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄）を使用してカップリングされて、19c を与える。遷移金属により

50

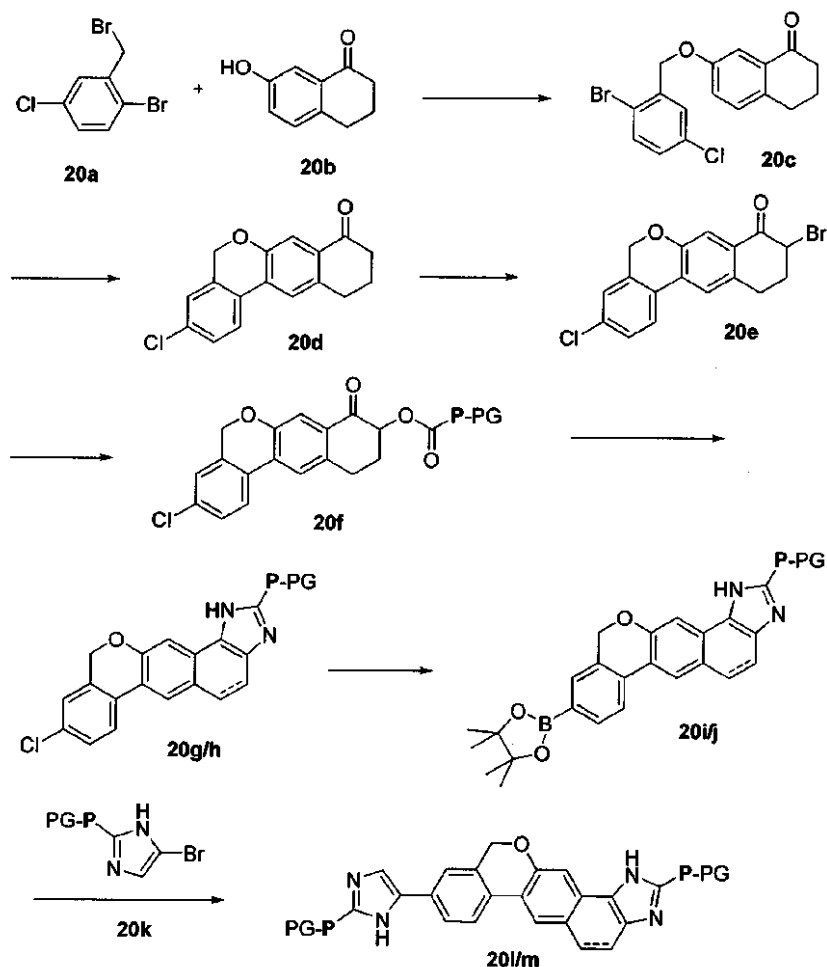
媒介されるクロスカップリング反応の各々について、同じカップリング生成物を得るために、求核試薬の役割と求電子試薬の役割とが逆にされ得る。Wの構築を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、他の遷移金属により媒介されるクロスカップリングとしては、Negishiカップリング、Kumadaカップリング、Stilleカップリング、およびUllmanカップリングが挙げられるが、これらに限定されない。2つの芳香族環を含む、他のW基の調製のために、適切なクロスカップリングパートナーおよび試薬の選択によって、この一般スキームが応用され得る。

【0577】

スキーム20. $R^1-P-W-P-R^2$ の代表的な合成

【0578】

【化201】



スキーム20は、本発明の $R^1-P-W-P-R^2$ 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、 R^1 および R^2 は、独立した保護基であり、そしてWは、遷移金属により媒介される環化によって構築された、2つの芳香族環のユニットである。フェノール20bのアルキルブロミド（例えば、20a）でのアルキル化は、エーテル20cを与える。パラジウム触媒の存在下での芳香族環の環化は、化合物20dを与える。20dのCuBr₂での処理は、 α -ハロケトン20eを与え、これは、酸塩基性条件下（例えば、Et₃N）の添加により、20fを与える。20fとアミンまたはアミン塩（例えば、酢酸アンモニウム）との反応は、イミダゾール含有分子20gを与える。20g、20i、または20lの酸化は、MnO₂の存在下で加熱することにより達成されて、それぞれ20h、20j、または20mを与え得る。20gまたは20hの、パラジウム触媒（例えば、P

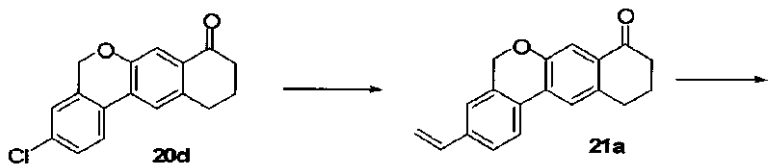
d₂dba₃ および X-Phos) およびホウ素供給源 (例えば、ビス (ピナコラト) ジボロン) での転換は、ボロン酸エステル 20i または 20j を与える。このボロン酸エステルは、適切なカップリングパートナー (例えば、20k) と、パラジウム触媒 (例えば、Pd(PPh₃)₄ または PdCl₂(dppf)) を使用してカップリングされて、20l または 20m を与える。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、同じカップリング生成物を得るために、求核試薬の役割と求電子試薬の役割とが逆にされ得る。W の構築を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、他の遷移金属により媒介されるクロスカップリングとしては、Negishi カップリング、Kumada カップリング、Stille カップリング、および Ullmann カップリングが挙げられるが、これらに限定されない。2 つの芳香族環を含む、他の W 基の調製のために、出発試薬の適切な選択によって、この一般スキームが応用され得る。

【0579】

スキーム 21. R¹-P-W-P-R² の代表的な合成

【0580】

【化 202】

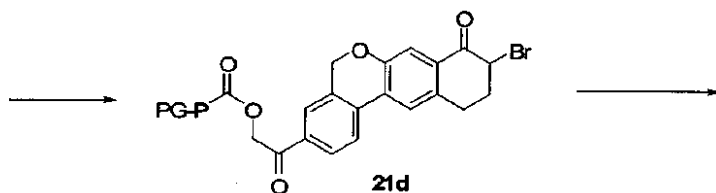


20

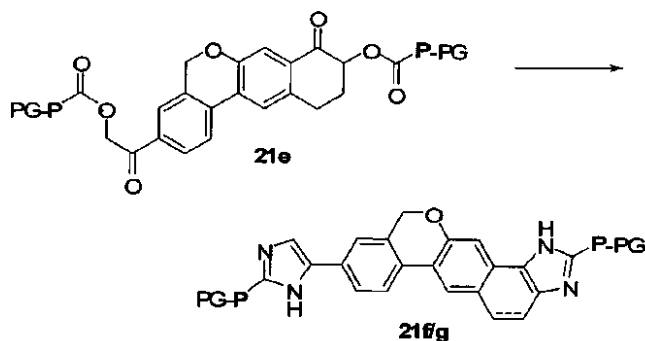


【0581】

【化 203】



30



40

スキーム 21 は、本発明の R¹-P-W-P-R² 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、R¹ および R² は、独立した保護基であり、そして W は、遷移金属により媒介される環化によって構築された、2 つの芳香族環のユニットである。20d の、活性化

50

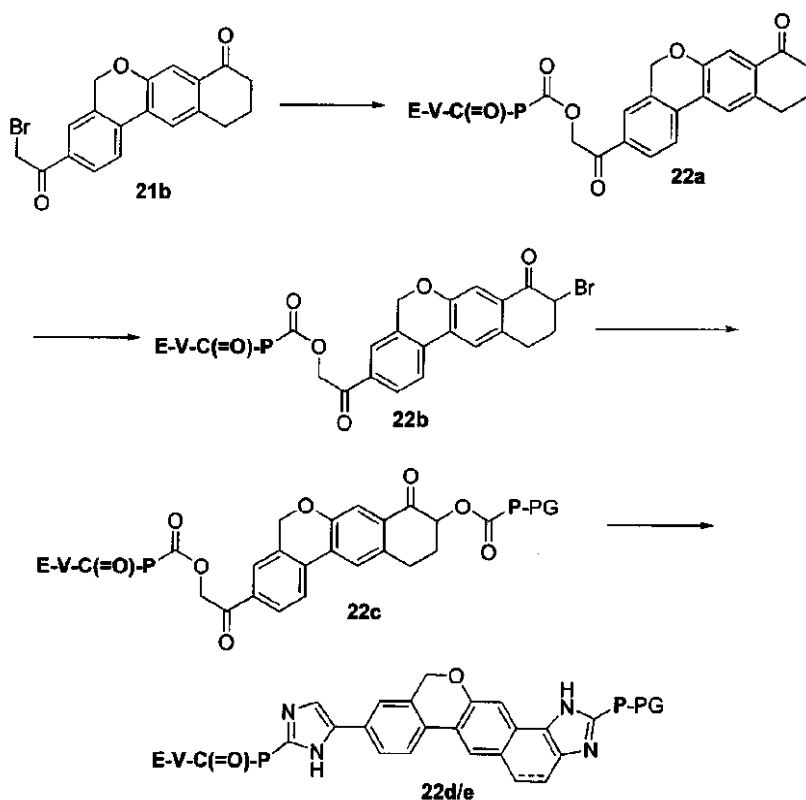
ビニル試薬（例えば、カリウムビニルトリフルオロボレート）でのパラジウム触媒（例えば、酢酸パラジウムおよび $S\text{-}Phos$ ）の存在下での処理は、ビニル化合物 21a を与える。対応する α -ハロケトンへの転換は、 N -ブロモスクシンイミドでの臭素化、引き続き MnO_2 での酸化によって達成され得る。 α -ハロケトンの置き換えは、酸塩基性条件下（例えば、 Et_3N ）の添加により進行する。21d の臭素化は、ピリジニウムトリブロミドでの処理により進行し、その後、第二の酸塩基性条件下の添加により、ジエステル 21e を与える。21e とアミンまたはアミン塩（例えば、酢酸アンモニウム）との反応は、イミダゾール含有分子 21f を与える。21f の酸化は、 MnO_2 の存在下で達成されて、21g を与え得る。

【0582】

スキーム 22. $E-V-C(=O)-P-W-P-R$ の代表的な合成

【0583】

【化204】



スキーム 22 は、本発明の $E-V-C(=O)-P-W-P-R$ 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、 R は保護基であり、そして W は、2つの芳香族環のユニットである。 α -ハロケトン 21b の置き換えは、酸塩基性条件下（例えば、 Et_3N ）の添加により進行する。22b の臭素化は、ピリジニウムトリブロミドでの処理により進行し、その後、第二の酸塩基性条件下の添加により、ジエステル 22c を与える。22c とアミンまたはアミン塩（例えば、酢酸アンモニウム）との反応は、イミダゾール含有分子 22d を与える。22d の酸化は、 MnO_2 の存在下で達成されて、22e を与え得る。

【0584】

スキーム 23. $R-P-W-P-C(=O)-V-E$ の代表的な合成

【0585】

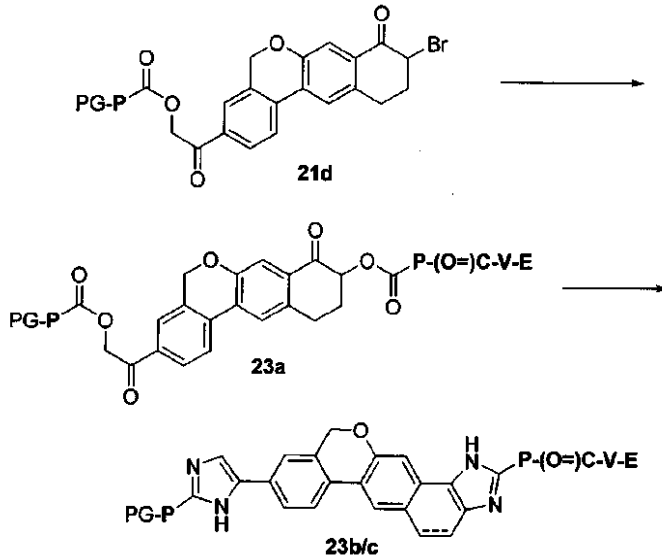
10

20

30

40

【化 2 0 5】



10

スキーム 23 は、本発明の E-V-C(=O)-P-W-P-R 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、R は保護基であり、そして W は、2 つの芳香族環のユニットである。 α -ハロケトン 21d の置き換えは、酸塩基性条件下（例えば、 Et_3N ）の添加により進行する。23a とアミンまたはアミン塩（例えば、酢酸アンモニウム）との反応は、イミダゾール含有分子 23b を与える。23b の酸化は、 MnO_2 の存在下で達成されて、23c を与え得る。

20

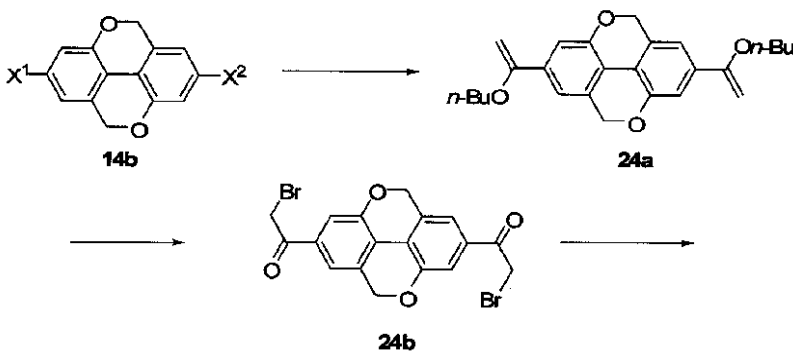
【0586】

スキーム 24. $\text{R}^1\text{-P-W-P-R}^2$ の代表的な合成

【0587】

【化 2 0 6】

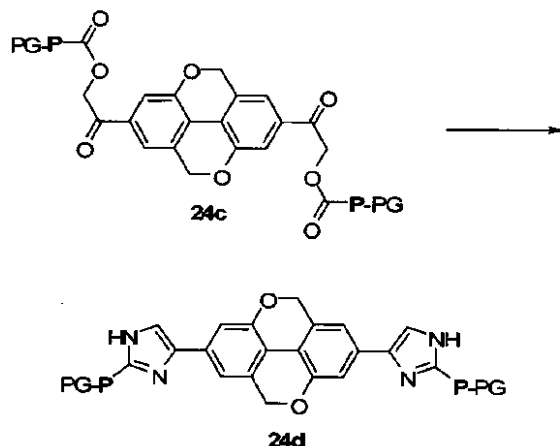
30



【0588】

40

【化 2 0 7】



10

スキーム 24 は、本発明の $R^1 - P - W - P - R^2$ 中間体の一般合成を示し、ここで説明の目的で、 R^1 および R^2 は、独立した保護基であり、そして W は、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応によって構築された 3 つの芳香族環のユニットである。例示の目的で、 W は、三環式芳香族環から構築され、ここで X^1 および X^2 は独立して、適切に保護され得るハロゲンまたはハロゲン等価物である。ブチルビニルエーテルとの、酢酸パラジウムおよび $dppp$ の存在下での、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応は、ジビニル化合物 24a を与える。24a の、 N -ブロモスクシンイミドでの処理は、対応する α -ハロケトンを導入する。 α -ハロケトン 24b の置き換えは、2 当量の酸塩基性条件下（例えば、 Et_3N ）の添加により進行する。24c とアミンまたはアミン塩（例えば、酢酸アンモニウム）との反応は、ビス-イミダゾール含有分子 24d を与える。

20

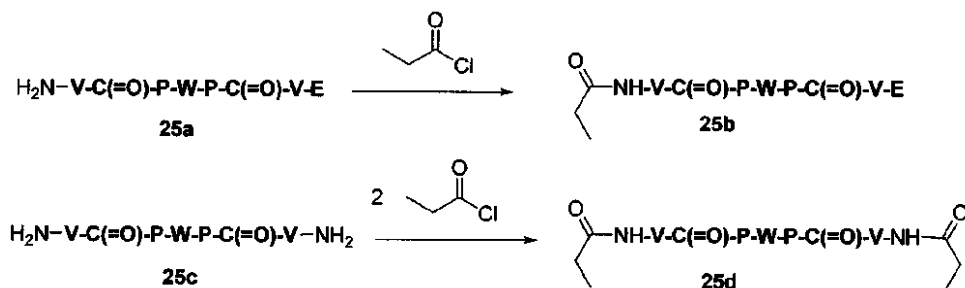
【0589】

スキーム 25. $E - V - C(=O) - P - W - P - C(=O) - V - E$ の代表的な合成

30

【0590】

【化 2 0 8】

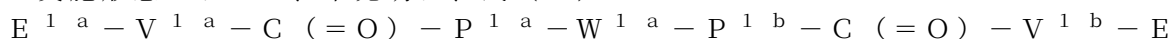


40

スキーム 25 は、本発明の $E - V - C(=O) - P - W - P - C(=O) - V - E$ 分子の一般合成を示し、ここで説明の目的で、 E はエチルカルボニルアミノである。25a または 25c のいずれかの、それぞれ 1 当量または 2 当量の塩化プロピオニルでの、塩基性条件下（例えば、水酸化ナトリウム）での処理は、分子 25b または 25d を与える。

【0591】

1 つの実施形態において、本発明は、式 (I) :



50

1 b (I)

の化合物である、本発明の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式 (I) において：

E^{1a} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

P^{1b} は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ であり、ここで R^{Ec} および R^{Ed} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3 個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される 1 個または 2 個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、

10

20

30

40

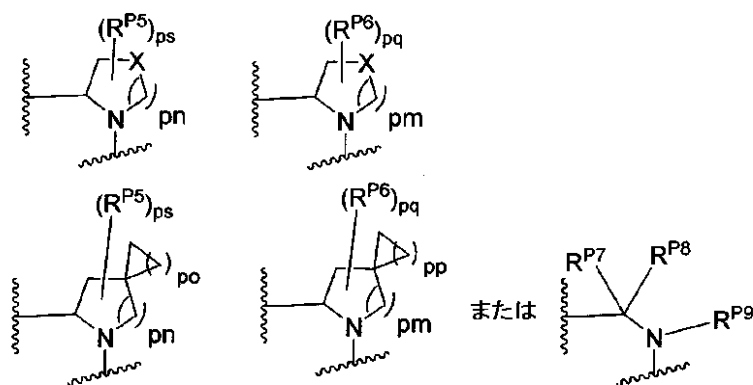
50

ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 P^0 は独立して：

【0592】

【化209】



であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；ただし、pn または pm が 0 である場合、X は、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^P a R^P b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^P a R^P b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm および pn は独立して、0、1、または2であり；

po および pp は独立して、1、2、または3であり；

R^{P^7} および R^{P^8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および $(NR^{P^a}R^{P^b})$ アルキルから選択されるか；または R^{P^7} および R^{P^8} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、 NR^{P^z} 、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここで R^{P^z} は、水素およびアルキルから選択され；

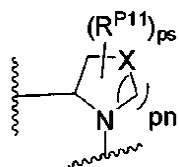
10

R^{P^9} は、水素およびアルキルから選択され；

各 P^1 は独立して：

【0593】

【化210】



20

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P^a}R^{P^b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

30

少なくとも1つの R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^{hh}R^h$ 、 $(NR^{hh}R^h)$ アルキル、 $(NR^{hh}R^h)$ カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P^5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) ス

40

50

ルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

10

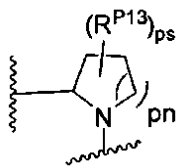
ps は、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【0594】

【化211】



20

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

30

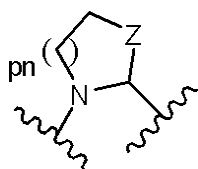
ps は、0、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【0595】

【化212】



40

【0596】

の環であり、この環において：

50

この環は、1 個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒にする場合、3 員～6 員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

R^a および R^b は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^a および R^b は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pn は、0、1、または 2 であり；

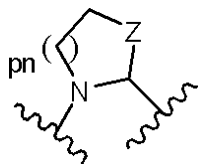
Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【0597】

【化213】



【0598】

の環であり、この環において：

この環は、1 個以上のオキソで置換されており、そして 1 個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^a および R^b は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^a および R^b は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

pn は、0、1、または 2 であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキ

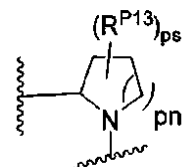
シ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【0599】

【化214】



10

の環であり、この環において：

ps は、2、3、4、5、または6であり；

pn は、0、1または2であり；

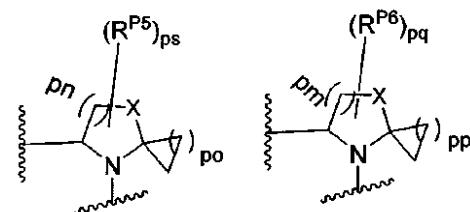
各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【0600】

【化215】



40

であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、 pn または pm が0である場合、 X は、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原

50

子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または4であり；

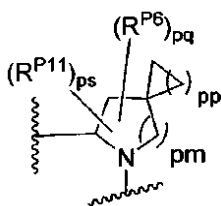
pm および pn は独立して、0、1、または2であり；

po および pp は独立して、1、2、または3であり；

各 P^{12} は独立して；

【0601】

【化216】



であり、ここで；

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm は独立して、0、1、または2であり；

pp は独立して、1、2、または3であり；

ps は、1、2、3、または4であり；

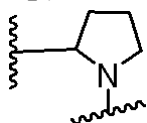
R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、(NR^hR^h) アルキル、(NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^hR^h は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、ア

ルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、($\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{h}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{h}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ であり；そして残りの $\text{R}^{\text{P}11}$ は独立して、 $\text{R}^{\text{P}5}$ 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、($\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリーロキシアルキルオキシ、ヘテロアリーロキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、($\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^{h} は独立して、 $-\text{H}$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^{h} 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【0602】

【化217】



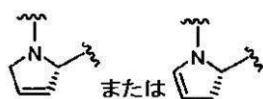
【0603】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【0604】

【化218】

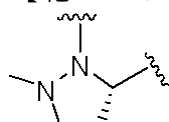


であり、これは、必要に応じて置換された、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、($\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$)アルケニル、($\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$)アルキル、および($\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$)カルボニルであり； R^{c} および R^{d} は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニルから選択され、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個以上の基を有し；

各 P^{19} は：

【0605】

【化219】



【0606】

であり；

各 P^{30} は独立して、式：

10

20

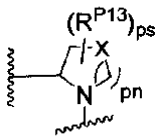
30

40

50

【0607】

【化220】



の環であり、

$p s$ は 2 であり、

$p n$ は、0、1 または 2 であり；

X は、O、S、S(O)、 $S O_2$ 、または $C H_2$ から選択され；ただし、 $p n$ が 0 である場合、 X は $C H_2$ であり、

各 R^{P13} は独立して、アルキル、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合した 2 個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

各 R^9a は独立して、アルコシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコシ、アリールアルキル、アリールオシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオシアルキル、ヒドロシアルキル、 $-N R^c R^d$ 、($N R^c R^d$)アルケニル、($N R^c R^d$)アルキル、および($N R^c R^d$)カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオシカルボニル、ヒドロシアルキルカルボニル、($N R^e R^f$)アルキル、($N R^e R^f$)アルキルカルボニル、($N R^e R^f$)カルボニル、($N R^e R^f$)スルホニル、 $-C(N C N) O R'$ 、および $-C(N C N) N R^x R^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-N R^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(N R^x R^y)$ アルキル、および $-($

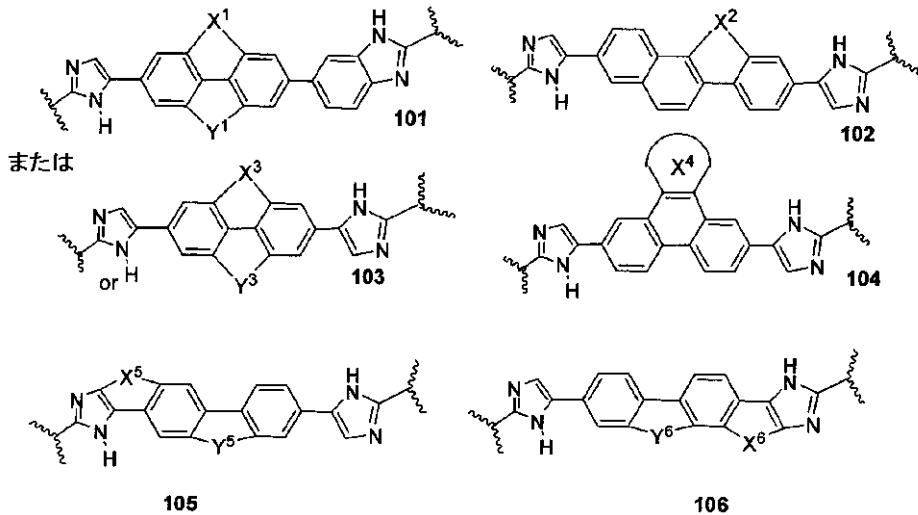
$\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$) カルボニルから選択され; R^{X} および R^{Y} は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(\text{NR}^{\text{X}'}\text{R}^{\text{Y}'})$ カルボニルから選択され、ここで $\text{R}^{\text{X}'}$ および $\text{R}^{\text{Y}'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され;

各 R^{9b} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}}$ 、 $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})$ アルケニル、 $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})$ アルキル、および $(\text{NR}^{\text{c}}\text{R}^{\text{d}})$ カルボニルから選択され; R^{c} および R^{d} は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ アルキル、 $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ アルキルカルボニル、 $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ カルボニル、 $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ スルホニル、 $-\text{C}(\text{NCN})\text{OR}'$ 、および $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ 基で必要に応じて置換されており;そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており; R^{e} および R^{f} は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})$ アルキル、および $-(\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})$ カルボニルから選択され; R^{X} および R^{Y} は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(\text{NR}^{\text{X}'}\text{R}^{\text{Y}'})$ カルボニルから選択され、ここで $\text{R}^{\text{X}'}$ および $\text{R}^{\text{Y}'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され;そして

W^{1a} は:

【0608】

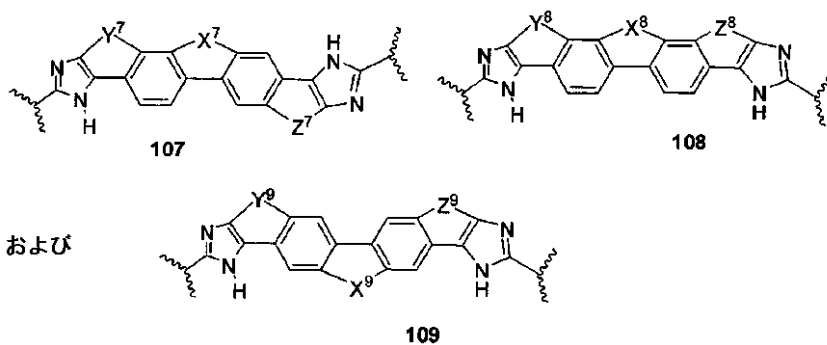
【化 2 2 1】



10

【0 6 0 9】

【化 2 2 2】



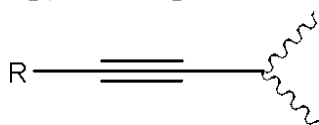
20

から選択され、ここで各 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

30

【0 6 1 0】

【化 2 2 3】



【0 6 1 1】

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

40

X^1 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{O})\text{CO}-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

Y^1 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{O})\text{CO}-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

X^2 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、

50

S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

X³は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

Y³は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

X⁴は、六員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環、または五員ヘテロ芳香族環であり；

X⁵は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

Y⁵は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

X⁶は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

Y⁶は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

X⁷は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

Y⁷は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

Z⁷は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

X⁸は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

Y⁸は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

Z⁸は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-であり；

10

20

30

40

50

X⁹ は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{O})\text{CO}-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

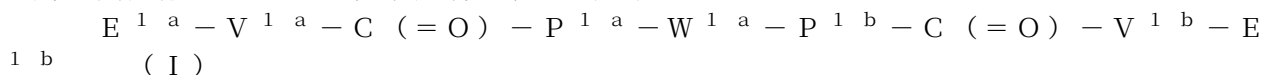
Y⁹ は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{O})\text{CO}-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；そして

Z⁹ は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{O})\text{CO}-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である。

10

【0612】

別の実施形態において、本発明は、式 (I)：



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供し、式 (I) において：

E^{1a} は E⁰ もしくは E¹ であるか、または E^{1a} - V^{1a} が一緒になったものは、R^{9a} であり；

20

E^{1b} は E⁰ もしくは E¹ であるか、または E^{1b} - V^{1b} が一緒になったものは、R^{9b} であり；

V^{1a} は V⁰ であるか、または E^{1a} - V^{1a} が一緒になったものは、R^{9a} であり；

V^{1b} は V⁰ であるか、または E^{1b} - V^{1b} が一緒になったものは、R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P¹⁰、P¹²、P¹⁵、P¹⁸、P¹⁹ および P³⁰ から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、P⁰、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P¹⁰、P¹²、P¹⁵、P¹⁸、P¹⁹ および P³⁰ から選択され；

各 E⁰ は独立して、 $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{d}}$ であり、ここで R^e および R^d は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ アルキル、 $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ アルキルカルボニル、 $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ カルボニル、 $(\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})$ スルホニル、 $-\text{C}(\text{NCN})\text{OR}'$ 、および $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{\text{x}}\text{R}^{\text{y}}$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

30

40

50

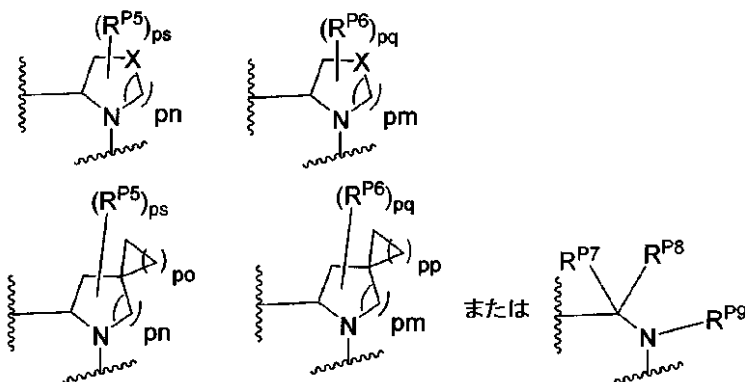
各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 P^0 は独立して：

【0613】

【化224】



10

20

30

40

50

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；

各R^{P 1 0}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P 5}およびR^{P 6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a}およびR^{P b}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{P a}およびR^{P b}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

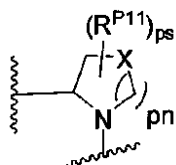
R^{P 7}およびR^{P 8}は各々独立して、水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および(NR^{P a}R^{P b})アルキルから選択されるか；またはR^{P 7}およびR^{P 8}は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、NR^{P z}、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここでR^{P z}は、水素およびアルキルから選択され；

R^{P 9}は、水素およびアルキルから選択され；

各P¹は独立して：

【0614】

【化225】



であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；

各R^{P 1 0}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

少なくとも1つのR^{P 1 1}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキ

シアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^{hh} R^h$ 、 $(NR^{hh} R^h)$ アルキル、 $(NR^{hh} R^h)$ カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；そして残りの R^{p11} は独立して、 R^{p5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

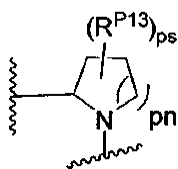
p_s は、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【0615】

【化226】



の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{p13} は独立して、 R^{p5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキ

シアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

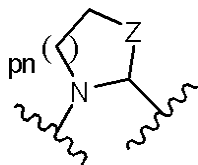
p_s は、0、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【0616】

【化227】



10

【0617】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

20

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p_n は、0、1、または2であり；

Zは、O、S、S(=O)、S(=O)₂、または NR^f であり；

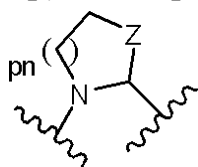
各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

30

各 P^6 は独立して、式：

【0618】

【化228】



40

【0619】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、

50

ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $\text{—NR}^{\text{P a}}\text{R}^{\text{P b}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

$\text{R}^{\text{P a}}$ および $\text{R}^{\text{P b}}$ は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または $\text{R}^{\text{P a}}$ および $\text{R}^{\text{P b}}$ は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

Z は、O、S、S(=O)、S(=O)₂、または NR^{f} であり；

p n は、0、1、または2であり；

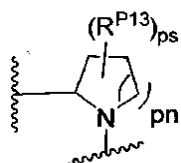
各 R^{f} は独立して、 —H 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $\text{—S(=O)}_2\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ 、 $\text{—S(=O)}_2\text{R}^{\text{h}}$ 、 C(=O)R^{h} 、 $\text{C(=O)OR}^{\text{h}}$ 、 $\text{—C(=O)NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ であり；各 R^{h} は独立して、 —H 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^{h} 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 $\text{R}^{\text{P 6}}$ および $\text{R}^{\text{P 1 1}}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【0620】

【化229】



の環であり、この環において：

p s は、2、3、4、5、または6であり；

p n は、0、1または2であり；

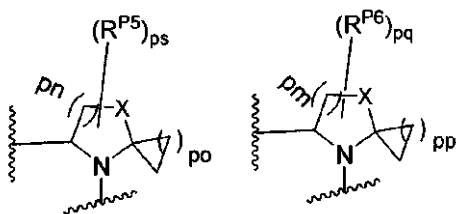
各 $\text{R}^{\text{P 1 3}}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $\text{—NR}^{\text{P a}}\text{R}^{\text{P b}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 $\text{R}^{\text{P 1 3}}$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

$\text{R}^{\text{P a}}$ および $\text{R}^{\text{P b}}$ は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または $\text{R}^{\text{P a}}$ および $\text{R}^{\text{P b}}$ は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【0621】

【化 2 3 0】



10

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

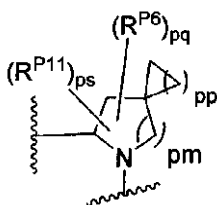
poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

各P¹²は独立して；

【0 6 2 2】

30

【化 2 3 1】



40

であり、ここで：

各R^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmは独立して、0、1、または2であり；

50

p p は独立して、1、2、または3であり；

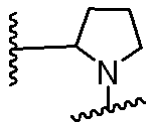
p s は、1、2、3、または4であり；

R^{P 1 1} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^h R^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^h R^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^h R^h、(NR^h R^h) アルキル、(NR^h R^h) カルボニルから選択され、ここで各R^h は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各R^h は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^h R^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂ R^h、-C(=O) R^h、-C(=O) NR^h R^h であり；そして残りのR^{P 1 1} は独立して、R^{P 5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^h R^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^h R^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各R^h は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各P^{1 5} は：

【0 6 2 3】

【化 2 3 2】



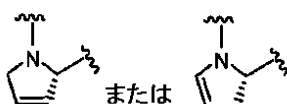
【0 6 2 4】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各P^{1 8} は：

【0 6 2 5】

【化 2 3 3】



10

20

30

40

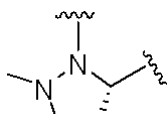
50

であり、これは、ハロ、アルキル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換されており；

各 P^{19} は：

【0626】

【化234】



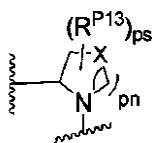
【0627】

であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【0628】

【化235】



10

20

の環であり、

ps は 2 であり、

pn は、0、1 または 2 であり；

X は、O、S、S(O)、SO₂、または CH₂ から選択され；ただし、 pn が 0 である場合、 X は CH₂ であり、

各 R^{P13} は独立して、アルキル、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合した 2 個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

30

各 R^9a は独立して、アルコシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および (NR^cR^d)カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、-C(NCN)OR'、および -C(NCN)NR^xR^y から

40

50

選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

10

各 R^g は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオシアルキル、ヒドロシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオシカルボニル、ヒドロシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され；

20

30

40

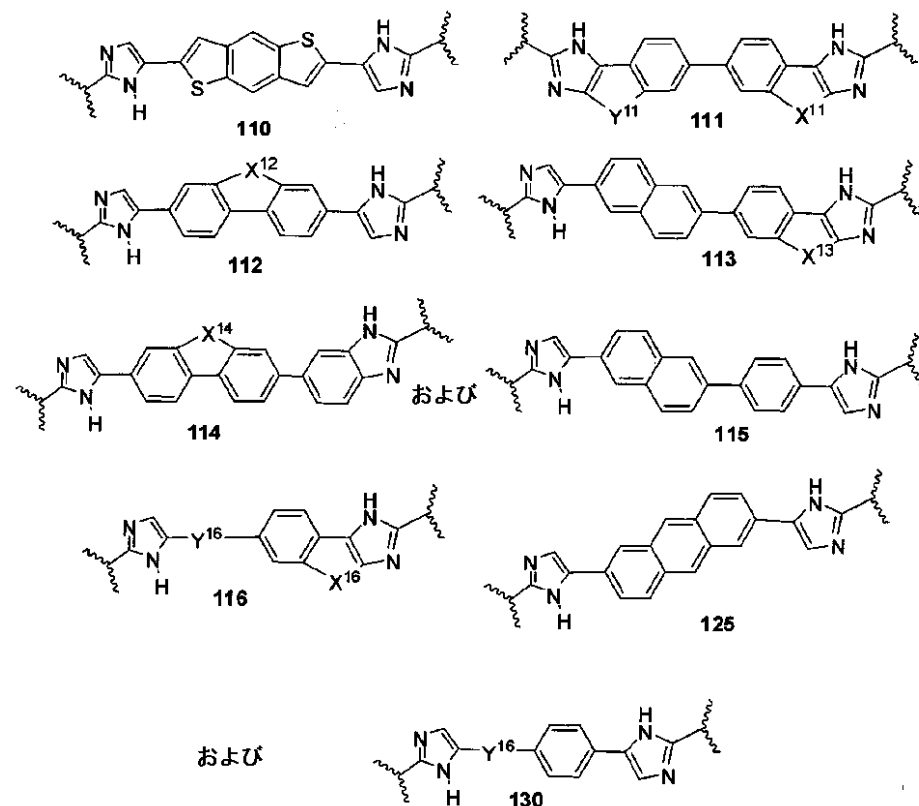
50

$\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$) カルボニルから選択され; R^{X} および R^{Y} は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および ($\text{NR}^{\text{X}'}\text{R}^{\text{Y}'}$) カルボニルから選択され、ここで $\text{R}^{\text{X}'}$ および $\text{R}^{\text{Y}'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され;

W^{1a} は:

【0629】

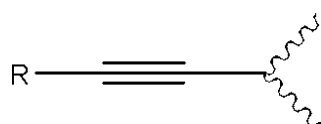
【化236】



から選択され、ここで各 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【0630】

【化237】



【0631】

から独立して選択される1個以上(例えば、1個、2個、3個、もしくは4個)の基で必要に応じて置換されており;

ここで各 R は独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり;

X^{11} は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$;
 $-\text{N}=\text{CH}-$; または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

Y^{11} は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、

10

20

30

40

50

$S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

X^{12} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

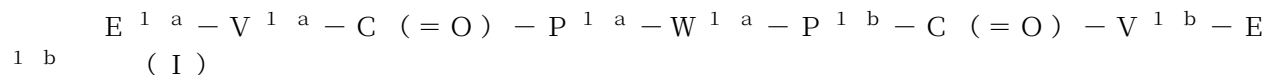
X^{13} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり；そして

X^{14} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり；そして

各 Y^{16} は、8個～12個の原子を含み、O、S、およびNから選択される1個以上のヘテロ原子を必要に応じて含む、二環式芳香族環系であり、この二環式環系は、ハロ、ハロアルキル、アルキルおよびオキソから独立して選択される1個以上の基を必要に応じて伴う。

【0632】

別の実施形態において、本発明は、式(I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供し、式(I)において：

E^{1a} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ であり、ここで R^{Ec} および R^{Ed} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこの

10

20

30

40

50

アリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

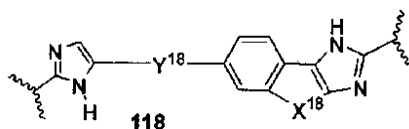
各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、($NR^X R^Y$)アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、($NR^X R^Y$)アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

W^{1a} は：

【0633】

【化238】



10

20

30

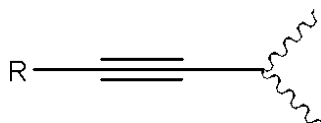
40

50

であり、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【0634】

【化239】



【0635】

から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

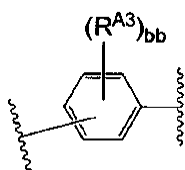
ここで各Rは独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Y^{18} は、 A^0 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^7 、 A^{15} 、 A^{16} 、および A^{20} から選択され；

各 A^0 は独立して：

【0636】

【化240】



であり、ここで：

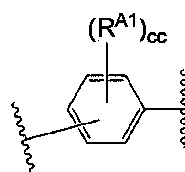
各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして各 bb は独立して、0、1、2、3、または4であるか；あるいは

各 A^0 は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1個、2個、3個、もしくは4個の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

各 A^1 は独立して：

【0637】

【化241】



であり、ここで：

各 R^{A1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、一アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；そして

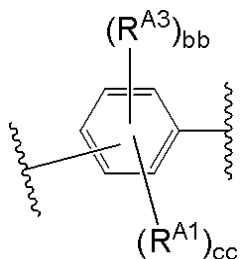
各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

各 c は独立して、1、2、3、または4であり；

各 A^2 は独立して：

【0638】

【化242】



10

【0639】

であり、ここで：

20

各 R^{A1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、一アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；

各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

30

各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

R^a および R^b は独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各 b は、0、1、2、3、または4であり；各 c は、1、2、3、または4であり；そして b と c との合計は、1、2、3、または4であり；

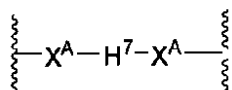
各 A^3 は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1個以上の R^{A1} 基で置換されており、そしてこの環は、1個以上の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

40

各 A^7 は独立して：

【0640】

【化243】



50

であり、ここで：

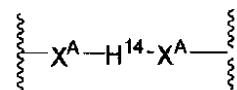
各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、この H^7 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず；そして各 R は独立して、H またはアルキルから選択され；

各 A^{15} は独立して：

【0641】

【化244】



10

であり、ここで：

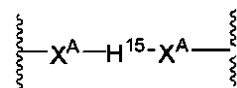
各 H^{14} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり、この三環式炭素環は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、H またはアルキルから選択され；

各 A^{16} は独立して：

【0642】

【化245】



20

30

であり、ここで：

各 H^{15} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、この三環式複素環は、少なくとも 1 個のヘテロ原子をその環系内に含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、H またはアルキルから選択され；

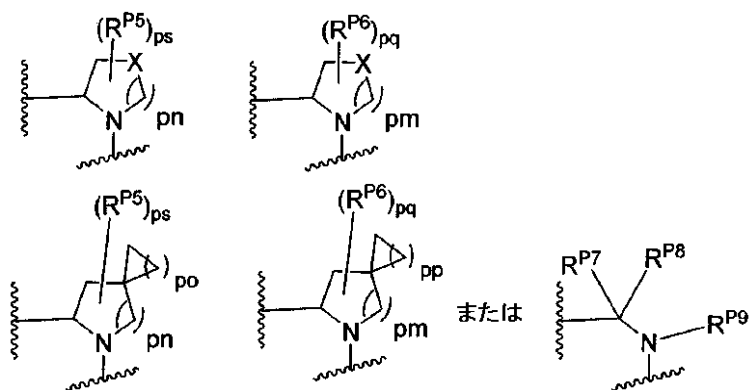
各 A^{20} は独立して、5 員または 6 員のヘテロアリール環であり、このヘテロアリール環は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^0 は独立して：

【0643】

40

【化 2 4 6】



10

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

30

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

R^{P7}およびR^{P8}は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および(NR^{Pa}R^{Pb})アルキルから選択されるか；またはR^{P7}およびR^{P8}は、これらが結合している炭素原子と一緒に、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、NR^{Pz}、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここでR^{Pz}は、水素およびアルキルから選択され；

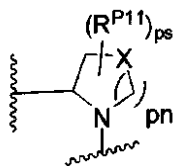
R^{P9}は、水素およびアルキルから選択され；

各P¹は独立して；

40

【0 6 4 4】

【化 2 4 7】



50

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；ただし、p_nが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；

各R^{P 1 0}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a}およびR^{P b}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{P a}およびR^{P b}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つのR^{P 1 1}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^{h h}R^h、(NR^{h h}R^h)アルキル、(NR^{h h}R^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各R^{h h}は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂R^h、-C(=O)R^h、-C(=O)NR^hR^hであり；そして残りのR^{P 1 1}は独立して、R^{P 5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

p_sは、1、2、3、または4であり；

p_nは、0、1、または2であり；

各P³は独立して、式：

【0645】

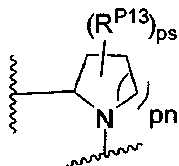
10

20

30

40

【化 2 4 8】



の環であり、この環において：

10

この環は、1 個以上のオキシ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

20

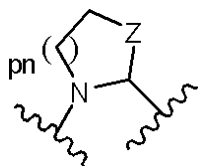
ps は、0、1、2、3、または 4 であり；

pn は、0、1、または 2 であり；

各 P^5 は独立して、式：

【0 6 4 6】

【化 2 4 9】



30

【0 6 4 7】

の環であり、この環において：

この環は、1 個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および NR^pR^b から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3 員～6 員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

40

R^p および R^b は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^p および R^b は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pn は、0、1、または 2 であり；

Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキ

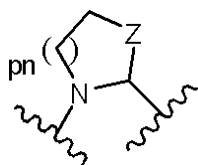
50

ル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【0648】

【化250】



10

【0649】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリーール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリーール、もしくはアリーールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

30

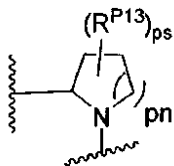
各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個の N 結合および1個の C 結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

40

各 P^8 は独立して、式：

【0650】

【化 2 5 1】



の環であり、この環において：

p_s は、2、3、4、5、または6であり；

p_n は、0、1または2であり；

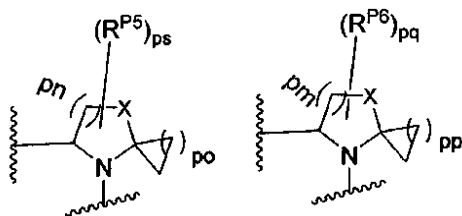
各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【0 6 5 1】

【化 2 5 2】



であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 p_n または p_m が0である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

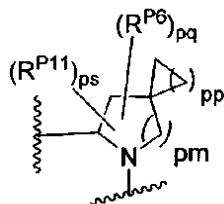
p_q および p_s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p_m および p_n は独立して、0、1、または2であり；

p o および p p は独立して、1、2、または3であり；
各 P^{1 2} は独立して：

【0 6 5 2】

【化 2 5 3】



10

であり、ここで：

各 R^{P 6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および -NR^{P a} R^{P b} から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a} および R^{P b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P a} および R^{P b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

p q は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p m は独立して、0、1、または2であり；

p p は独立して、1、2、または3であり；

p s は、1、2、3、または4であり；

R^{P 1 1} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^h R^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^h R^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^{h h} R^h、(NR^{h h} R^h) アルキル、(NR^{h h} R^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{h h} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^h R^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂ R^h、-C(=O) R^h、-C(=O) NR^h R^h であり；そして残りの R^{P 1 1} は独立して、R^{P 5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^h R^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^h R^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、

30

40

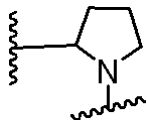
50

ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各P¹⁵は：

【0653】

【化254】



10

【0654】

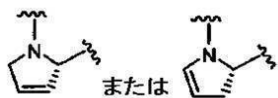
であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

20

各P¹⁸は：

【0655】

【化255】



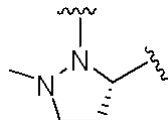
であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

30

各P¹⁹は：

【0656】

【化256】



【0657】

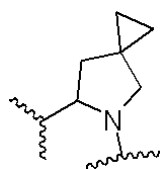
であり；

40

各P²⁰は：

【0658】

【化257】



【0659】

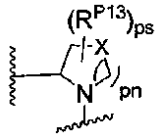
であり；

50

各 P^{30} は独立して、式：

【0660】

【化258】



10

の環であり、

ps は 2 であり、

pn は、0、1 または 2 であり；

X は、O、S、S(O)、SO₂、または CH₂ から選択され；ただし、 pn が 0 である場合、 X は CH₂ であり、

各 R^{P13} は独立して、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合した 2 個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

20

各 R^a は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および (NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、-C(NCN)OR[']、および -C(NCN)NR^xR^y から選択され、ここで R['] は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の -NR^eR^f 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換 (シクロアルキル)アルキル、非置換ヘ

30

40

50

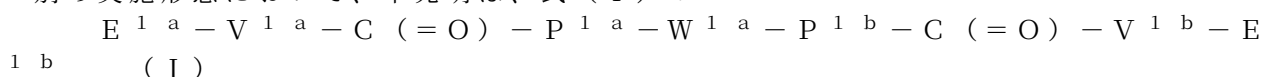
テロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；そして

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルケニル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル) アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；

X^{18} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ； $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ である。

【0661】

別の実施形態において、本発明は、式 (I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供し、式（I）において：

E^{1a} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

各 E^0 は独立して、 $-NR^e R^f$ であり、ここで R^e および R^f は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3 個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される 1 個または 2 個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、

10

20

30

40

50

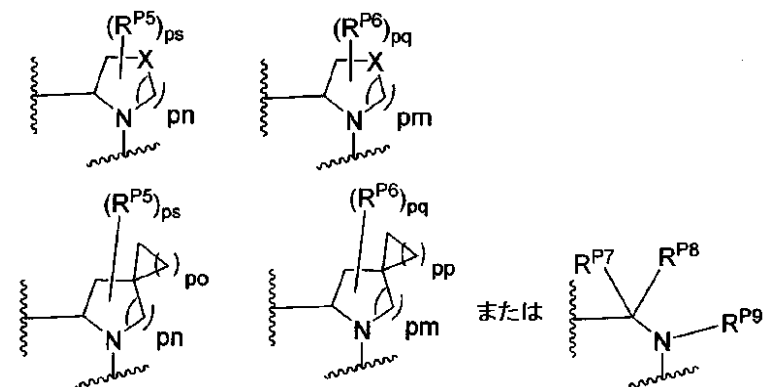
このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

P^{1a} および P^{1b} は各々独立して、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

各 P^0 は独立して：

【0662】

【化259】



であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^a R^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^a R^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^a および R^b は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^a および R^b は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p q および p s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p m および p n は独立して、0、1、または2であり；

p o および p p は独立して、1、2、または3であり；

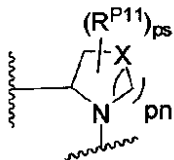
R^{P 7} および R^{P 8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および (NR^{P a} R^{P b}) アルキルから選択されるか；または R^{P 7} および R^{P 8} は、これらが結合している炭素原子と一緒に、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、NR^{P z}、O、および S から選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここで R^{P z} は、水素およびアルキルから選択され；

R^{P 9} は、水素およびアルキルから選択され；

各 P¹ は独立して：

【0 6 6 3】

【化 2 6 0】



10

20

であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、および C(R^{P 1 0})₂ から選択され；ただし、p n が0である場合、X は、CH₂、CHR^{P 1 0}、および C(R^{P 1 0})₂ から選択され；

各 R^{P 1 0} は独立して、アルコシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および -NR^{P a} R^{P b} から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a} および R^{P b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P a} および R^{P b} は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

30

少なくとも1つの R^{P 1 1} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^h R^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、(NR^h R^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^{h h} R^h、(NR^{h h} R^h) アルキル、(NR^{h h} R^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{h h} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^h R^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂ R^h、-C(=O) R^h、-C(=O) NR^h R^h であり；そして残りの R^{P 1 1} は独立して、R^{P 5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^h R^h) ス

40

50

ルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

10

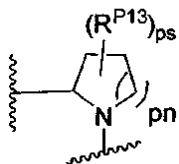
ps は、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【0664】

【化261】



20

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

30

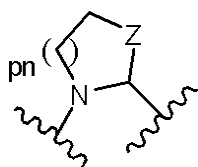
ps は、0、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【0665】

【化262】



40

【0666】

の環であり、この環において：

50

この環は、1 個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒にになる場合、3 員～6 員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にになって、複素環を形成し；

10

pn は、0、1、または 2 であり；

Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

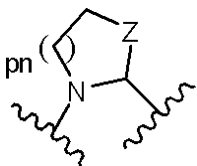
各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にになって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

20

各 P^6 は独立して、式：

【0667】

【化263】



30

【0668】

の環であり、この環において：

この環は、1 個以上のオキソで置換されており、そして 1 個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にになって、複素環を形成し；

40

Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

pn は、0、1、または 2 であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキ

50

シ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

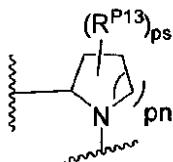
各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【0669】

【化264】

10



の環であり、この環において：

20

ps は、2、3、4、5、または6であり；

pn は、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

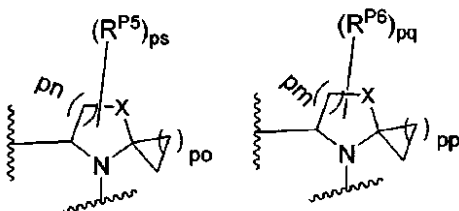
R^a および R^b は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^a および R^b は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

30

各 P^{10} は独立して：

【0670】

【化265】



40

であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、 pn または pm が0である場合、 X は、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原

50

子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または4であり；

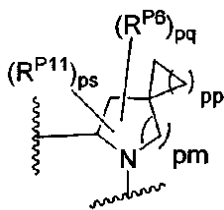
pm および pn は独立して、0、1、または2であり；

po および pp は独立して、1、2、または3であり；

各 P^{12} は独立して；

【0671】

【化266】



であり、ここで；

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm は独立して、0、1、または2であり；

pp は独立して、1、2、または3であり；

ps は、1、2、3、または4であり；

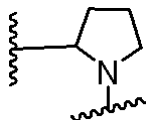
R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、(NR^hR^h) アルキル、(NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、ア

ルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、($\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{h}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{h}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ であり；そして残りの $\text{R}^{\text{P}11}$ は独立して、 $\text{R}^{\text{P}5}$ 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、($\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリーロキシアルキルオキシ、ヘテロアリーロキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、($\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^{h} は独立して、 $-\text{H}$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^{h} 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【0672】

【化267】



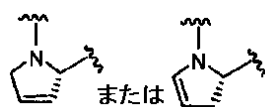
【0673】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【0674】

【化268】

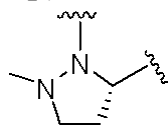


であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

各 P^{19} は：

【0675】

【化269】



【0676】

であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【0677】

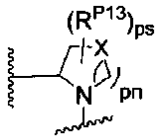
10

20

30

40

【化 270】



の環であり、

ps は 2 であり、

pn は、0、1 または 2 であり；

X は、O、S、S(O)、SO₂、または CH₂ から選択され；ただし、 pn が 0 である場合、 X は CH₂ であり、

各 R^{P13} は独立して、アルキル、アルコキシアリル、ヒドロキシアリル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合した 2 個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

各 R^a は独立して、アルコキシ、アルコキシアリル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアリル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアリル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアリル、ヒドロキシアリル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および (NR^cR^d)カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアリルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアリルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、-C(NCN)OR'、および -C(NCN)NR^xR^y から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の -NR^eR^f 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、-(NR^xR^y)アルキル、および -(NR^xR^y)カルボニルから選択され； R^x および R^y は独立して、水素、アルコキシカ

10

20

30

40

50

ルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^{9b} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

W^{1a} は：

【0678】

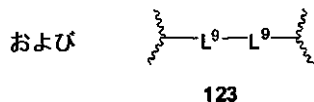
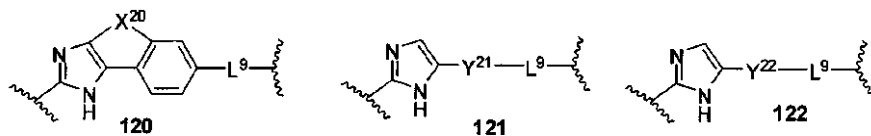
10

20

30

40

【化 2 7 1】

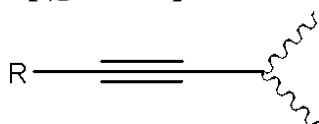


10

から選択され、ここで各 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【0 6 7 9】

【化 2 7 2】



【0 6 8 0】

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

X^{20} は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-$ ；または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

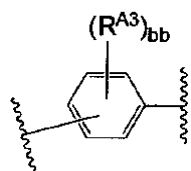
Y^{21} は、8 個～12 個の原子を含み、O、S、および N から選択される 1 個以上のヘテロ原子を必要に応じて含む、二環式芳香族環系であり、この二環式環系は、ハロ、ハロアルキル、アルキルおよびオキソから独立して選択される 1 個以上の基を必要に応じて伴い；

Y^{22} は、 A^0 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^7 、 A^{15} 、 A^{16} 、および A^{20} から選択され；

各 A^0 は独立して：

【0 6 8 1】

【化 2 7 3】



40

であり、ここで：

各 R^{A^3} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボ

50

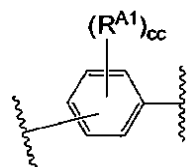
ニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして各 b は独立して、0、1、2、3、または4であるか；あるいは

各 A^0 は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1個、2個、3個、もしくは4個の R^{A^3} 基で必要に応じて置換されており；

各 A^1 は独立して：

【0682】

【化274】



10

であり、ここで：

各 R^{A^1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、一アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；そして

20

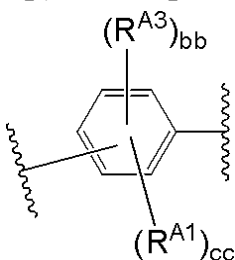
各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

各 c は独立して、1、2、3、または4であり；

各 A^2 は独立して：

【0683】

【化275】



30

【0684】

であり、ここで：

各 R^{A^1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、一アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；

40

各 R^{A^3} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

50

各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリーール、およびアリーールアルキルから選択され；

R^a および R^b は独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリーール、アリーールアルキル、アリーールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各 b は、0、1、2、3、または4であり；各 c は、1、2、3、または4であり；そして b と c との合計は、1、2、3、または4であり；

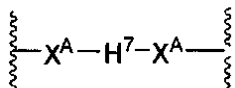
各 A^3 は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1個以上の R^{A1} 基で置換されており、そしてこの環は、1個以上の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

10

各 A^7 は独立して：

【0685】

【化276】



であり、ここで：

20

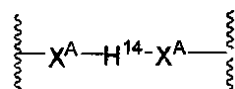
各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、この H^7 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず；そして各 R は独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^{15} は独立して：

【0686】

【化277】



30

であり、ここで：

各 H^{14} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり、この三環式炭素環は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

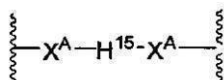
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、Hまたはアルキルから選択され；

40

各 A^{16} は独立して：

【0687】

【化278】



50

であり、ここで：

各 H^{15} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、この三環式複素環は、少なくとも 1 個のヘテロ原子をその環系内に含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、H またはアルキルから選択され；

各 A^{20} は独立して、5 員または 6 員のヘテロアリール環であり、このヘテロアリール環は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

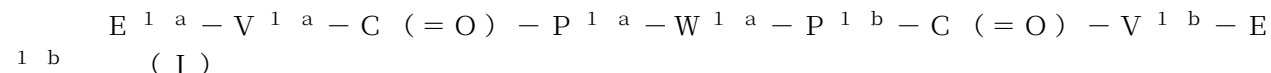
各 L^9 は独立して、縮合した四環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、ハロ、 $-R^{L9}$ 、 $-OR^{L9}$ 、 $-SR^{L9}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{L9})C(=O)R^{L9}$ 、 $-C(=O)R^{L9}$ 、 $-OC(=O)R^{L9}$ 、 $-C(O)OR^{L9}$ 、 $-C(=O)NR^{L9}$ 、 $-S(=O)R^{L9}$ 、 $-S(=O)_2OR^{L9}$ 、 $-S(=O)_2R^{L9}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{L9}$ 、 $-S(=O)_2NR^{L9}$ 、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 R^{L9} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；そして

R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択される。

【0688】

別の実施形態において、本発明は、式 (I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供し、式 (I) において：

E^{1a} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

各 E^0 は独立して、 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ であり、ここで R^{Ec} および R^{Ed} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシ

クリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

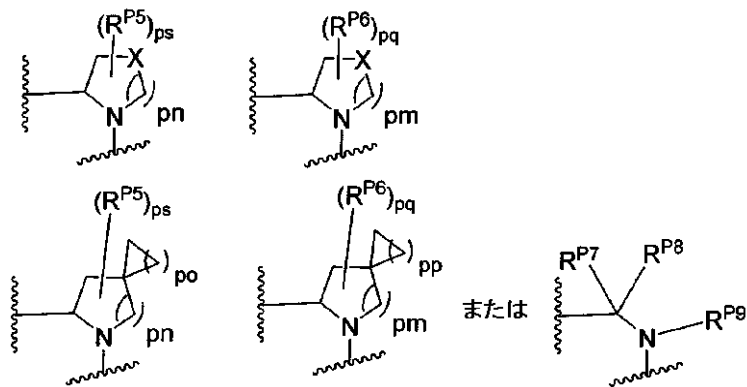
各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^XR^Y$ 、 (NR^XR^Y) アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^XR^Y$ 、 (NR^XR^Y) アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

P^{1a} および P^{1b} は各々独立して、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

各 P^0 は独立して；

【0689】

【化 2 7 9】



10

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

30

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

R^{P7}およびR^{P8}は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および(NR^{Pa}R^{Pb})アルキルから選択されるか；またはR^{P7}およびR^{P8}は、これらが結合している炭素原子と一緒に、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、NR^{Pz}、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここでR^{Pz}は、水素およびアルキルから選択され；

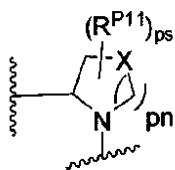
R^{P9}は、水素およびアルキルから選択され；

各P¹は独立して；

40

【0 6 9 0】

【化 2 8 0】



50

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；ただし、p_nが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；

各R^{P 1 0}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a}およびR^{P b}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{P a}およびR^{P b}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つのR^{P 1 1}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^{h h}R^h、(NR^{h h}R^h)アルキル、(NR^{h h}R^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各R^{h h}は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂R^h、-C(=O)R^h、-C(=O)NR^hR^hであり；そして残りのR^{P 1 1}は独立して、R^{P 5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

p_sは、1、2、3、または4であり；

p_nは、0、1、または2であり；

各P³は独立して、式：

【0691】

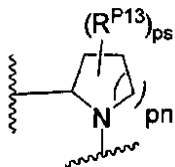
10

20

30

40

【化 2 8 1】



の環であり、この環において：

10

この環は、1 個以上のオキシ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

20

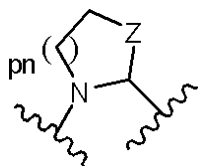
ps は、0、1、2、3、または 4 であり；

pn は、0、1、または 2 であり；

各 P^5 は独立して、式：

【0 6 9 2】

【化 2 8 2】



30

【0 6 9 3】

の環であり、この環において：

この環は、1 個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および NR^pR^b から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3 員～6 員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

40

R^p および R^b は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^p および R^b は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pn は、0、1、または 2 であり；

Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキ

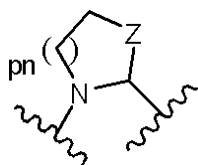
50

ル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【0694】

【化283】



10

【0695】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキシで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコシ、アルキル、アリーール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリーール、もしくはアリーールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

30

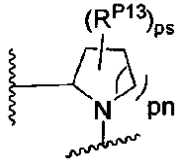
各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個の N 結合および1個の C 結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

40

各 P^8 は独立して、式：

【0696】

【化 2 8 4】



の環であり、この環において：

10

p_s は、2、3、4、5、または6であり；

p_n は、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

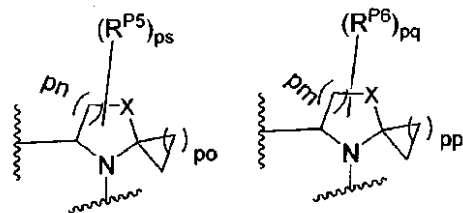
R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

各 P^{10} は独立して：

【0 6 9 7】

【化 2 8 5】



30

であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 p_n または p_m が0である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

40

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

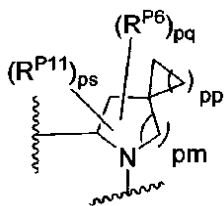
p_q および p_s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

50

p_m および p_n は独立して、0、1、または2であり；
 p_o および p_p は独立して、1、2、または3であり；
 各 P^{12} は独立して：

【0698】

【化286】



10

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

p_q は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p_m は独立して、0、1、または2であり；

p_p は独立して、1、2、または3であり；

p_s は、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は

30

40

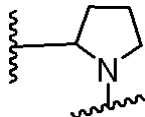
50

独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【0699】

【化287】



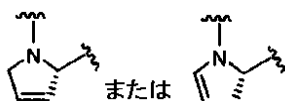
【0700】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【0701】

【化288】

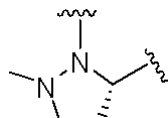


であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

各 P^{19} は：

【0702】

【化289】



【0703】

であり；

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および(NR^cR^d)カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル

カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^g は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置

10

20

30

40

50

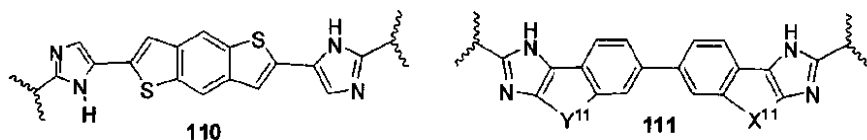
換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；

W^{1a} は：

【0704】

【化290】

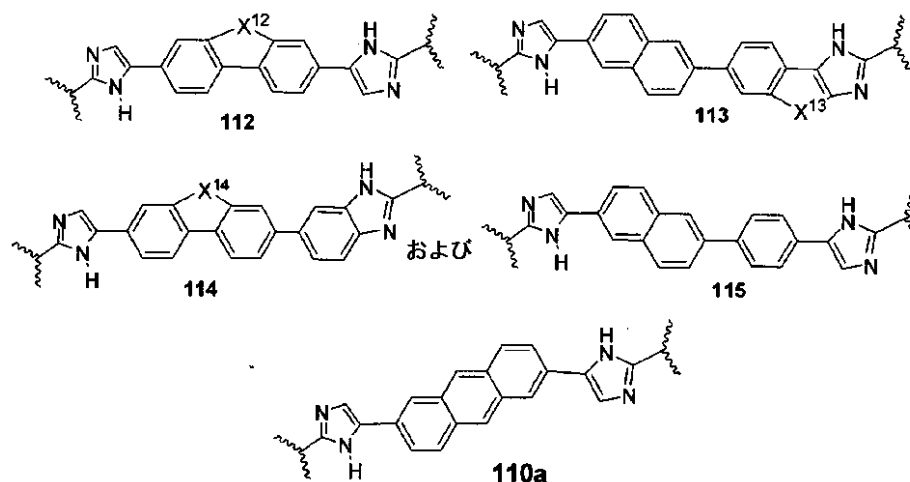
10



【0705】

【化291】

20

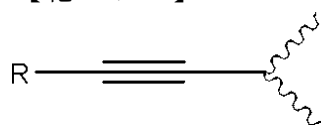


30

から選択され、ここで各 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノから独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており、そしてここで各 W^{1a} は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の：

【0706】

【化292】



40

【0707】

で置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

X^{11} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ； $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

50

Y^{11} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

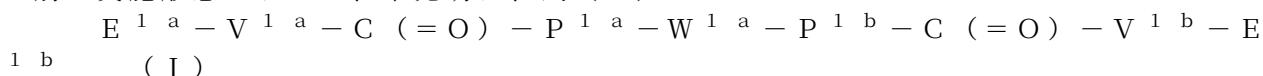
X^{12} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

X^{13} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり；そして

X^{14} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ である。

【0708】

別の実施形態において、本発明は、式 (I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供し、式 (I) において：

E^{1a} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^0 から選択され、そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^eR^d$ であり、ここで R^e および R^d は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^xR^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルの

ヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

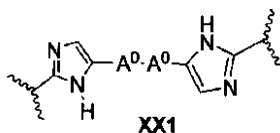
各E¹は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリアル、およびヘテロシクリルから選択され；

各V⁰は独立して、アルキル、アリアルアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリアルアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリアルアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリアル基で置換され得、そしてこのアリアルアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリアル部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリアル基、アリアルアルコキシ、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、-NR^XR^Y、-(NR^XR^Y)アルキル、オキソ、および-P(O)OR₂から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリアルアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリアル基、このアリアルアルキルのアリアル部分、このアリアルカルボニルのアリアル部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、-NR^XR^Y、(NR^XR^Y)アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリアルアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリアル、このアリアルアルキルのアリアル部分；該アリアルカルボニルのアリアル部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

W^{1a}は：

【0709】

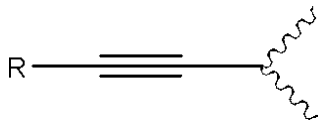
【化293】



であり、ここでW^{1a}は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【0710】

【化294】



【0711】

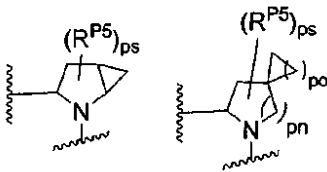
から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各Rは独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

各 P^0 は独立して；

【0712】

【化295】



10

20

であり、

各 R^{P5} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

ps は独立して、0、1、2、3、または4であり；

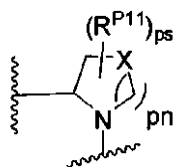
pn は独立して、0、1、または2であり；

po は独立して、1、2、または3であり；

各 P^1 は独立して；

【0713】

【化296】



30

40

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、 pn が0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

50

少なくとも1つの R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

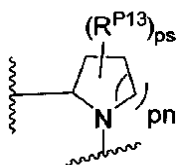
ps は、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【0714】

【化297】



の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シア

ノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

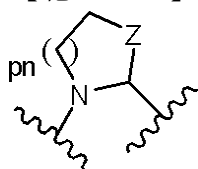
p_s は、0、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【0715】

【化298】



10

【0716】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

20

p_n は、0、1、または2であり；

Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

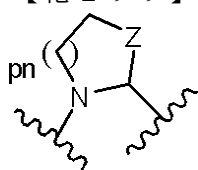
各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

30

各 P^6 は独立して、式：

【0717】

【化299】



40

【0718】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に

50

応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

Zは、O、S、S(=O)、S(=O)₂、または NR^f であり；

pnは、0、1、または2であり；

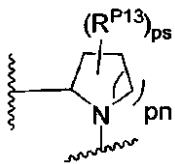
各 R^f は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【0719】

【化300】



の環であり、この環において：

psは、2、3、4、5、または6であり；

pnは、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【0720】

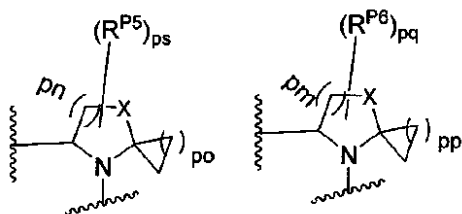
10

20

30

40

【化 3 0 1】



10

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

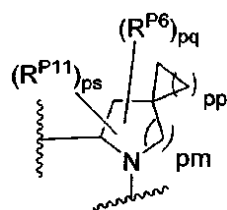
pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

各P¹²は独立して：

【0 7 2 1】

【化 3 0 2】



30

であり、ここで：

各R^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

40

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmは独立して、0、1、または2であり；

ppは独立して、1、2、または3であり；

psは、1、2、3、または4であり；

R^{P11}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ

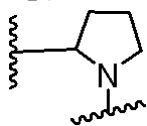
50

アルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^h R^h$ 、 $(NR^h R^h)$ アルキル、 $(NR^h R^h)$ カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 $R^{h h}$ は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；そして残りの $R^{p 1 1}$ は独立して、 $R^{p 5}$ 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 $P^{1 5}$ は：

【0722】

【化303】



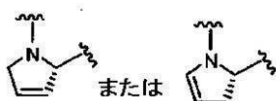
【0723】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 $P^{1 8}$ は：

【0724】

【化304】



であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

各 $R^{9 a}$ は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アル

コキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリー
 ルアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シク
 ロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル
 キルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ
 ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、
 および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アル
 ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル
 キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボ
 ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリー
 オキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル
 カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f)
 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f)
 スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から
 選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、
 このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル
 、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$
 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのア
 リールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル
 、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホ
 ニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘ
 テロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル
 部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、
 およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置
 換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換ア
 リールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘ
 テロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^XR^Y)$ アルキル、および $-(NR^XR^Y)$
 カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカル
 ボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシ
 カルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、
 および $(NR^X'R^Y')$ カルボニルから選択され、ここで R^X' および R^Y' は独立し
 て、水素およびアルキルから選択され；

10

20

30

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アル
 コキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリー
 ルアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シク
 ロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル
 キルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ
 ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、
 および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アル
 ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル
 キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボ
 ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリー
 オキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル
 カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR$

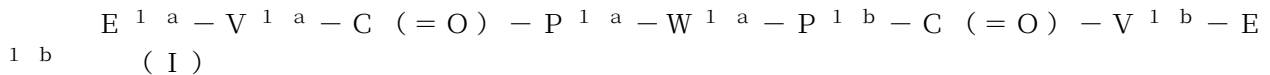
40

50

$R^e R^f$) アルキル、($NR^e R^f$) アルキルカルボニル、($NR^e R^f$) カルボニル、($NR^e R^f$) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および($NR^X R^Y$)カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択される。

【0725】

別の実施形態において、本発明は、式(I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供し、式(I)において：

E^{1a} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^0 から選択され、そして P^{1a} および P^{1b} のうちの他方は、 P^{21} 、 P^3 、 P^6 、 P^7 、 P^{28} 、 P^{12} 、 P^{15} および P^{38} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^e R^f$ であり、ここで R^e および R^f は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、($NR^e R^f$) アルキル、($NR^e R^f$) アルキルカルボニル、($NR^e R^f$) カルボニル、($NR^e R^f$) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、

ならびにこのアリアルアルコキシカルボニル、このアリアルアルキル、このアリアルアルキルカルボニル、このアリアルカルボニル、このアリアルオキシカルボニル、およびこのアリアルスルホニルのアリアル部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリアル、およびヘテロシクリルから選択され；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリアルアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリアルアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリアルアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリアル基で置換され得、そしてこのアリアルアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリアル部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリアル基、アリアルアルコキシ、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリアルアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリアル基、このアリアルアルキルのアリアル部分、このアリアルカルボニルのアリアル部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリアルアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリアル、このアリアルアルキルのアリアル部分；該アリアルカルボニルのアリアル部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

W^{1a} は：

【0726】

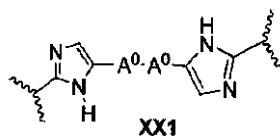
10

20

30

40

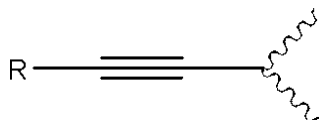
【化 3 0 5】



であり、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【0 7 2 7】

【化 3 0 6】



【0 7 2 8】

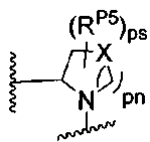
から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

各 P^{0b} は独立して；

【0 7 2 9】

【化 3 0 7】



であり、

X は、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および -NR^{Pa}R^{Pb} から選択され、

各 R^{P5} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および -NR^{Pa}R^{Pb} から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

ps は独立して、0、1、2、3、または 4 であり；

pn は独立して、0、1、または 2 であり；

各 P^{21} は独立して；

【0 7 3 0】

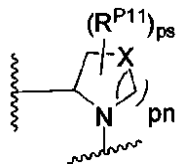
10

20

30

40

【化 3 0 8】



であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

少なくとも1つのR^{P11}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、-NR^{hh}R^h、(NR^{hh}R^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；ここで各R^{hh}は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂R^h、-C(=O)R^h、-C(=O)NR^hR^hであり；そして残りのR^{P11}は独立して、R^{P5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；

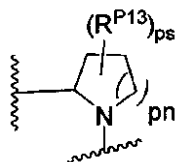
psは、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各P³は独立して、式：

【0 7 3 1】

【化 3 0 9】



の環であり、この環において：

10

この環は、1 個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

20

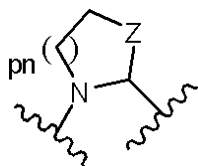
ps は、0、1、2、3、または 4 であり；

pn は、0、1、または 2 であり；

各 P^6 は独立して、式：

【0 7 3 2】

【化 3 1 0】



30

【0 7 3 3】

の環であり、この環において：

この環は、1 個以上のオキソで置換されており、そして 1 個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^pR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

40

Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

pn は、0、1、または 2 であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシ

50

アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

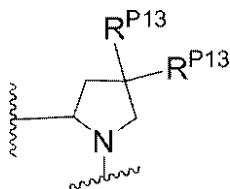
各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^{28} は独立して、式：

【0734】

【化311】

10



【0735】

の環であり、この環において：

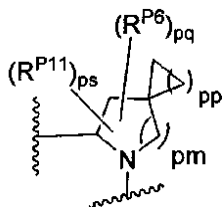
各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここで、2つの R^{P13} 基は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

20

各 P^{12} は独立して：

【0736】

【化312】



30

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pq は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm は独立して、0、1、または2であり；

pp は独立して、1、2、または3であり；

40

ps は、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、(NR^hR^h)アルキル、(NR^hR^h)カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、ア

50

ルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^h は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

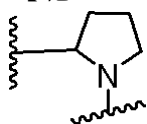
10

20

各 P^{15} は：

【0737】

【化313】



【0738】

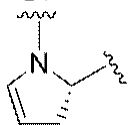
であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

30

各 P^{38} は：

【0739】

【化314】



【0740】

であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基が必要に応じて置換されており；

40

各 R^9a は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および(NR^cR^d)カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル

50

キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボ
 ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリー
 オキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリ
 ルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^e
 R^f) アルキル、(NR^e R^f) アルキルカルボニル、(NR^e R^f) カルボニル、(NR^e R^f)
 スルホニル、-C(NCN)OR', および-C(NCN)NR^xR^y から
 選択され、ここでR'は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、
 このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル
 、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の-NR^e
 R^f 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのア
 リールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル
 、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホ
 ニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘ
 テロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル
 部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、
 およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置
 換されており；R^e およびR^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換ア
 リールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘ
 テロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、-(NR^xR^y) アルキル、および-(NR^xR^y)
 カルボニルから選択され；R^x およびR^y は独立して、水素、アルコキシカル
 ボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシ
 カルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、
 および(NR^x'R^y') カルボニルから選択され、ここでR^x' およびR^y' は独立し
 て、水素およびアルキルから選択され；

10

20

各R^gは独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アル
 コキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリー
 ルアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シク
 ロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル
 キルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ
 ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d) アルケニル、(NR^cR^d) アルキル、
 および(NR^cR^d) カルボニルから選択され；R^c およびR^d は独立して、水素、アル
 ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル
 キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボ
 ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリー
 オキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリ
 ルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^e
 R^f) アルキル、(NR^e R^f) アルキルカルボニル、(NR^e R^f) カルボニル、(NR^e R^f)
 スルホニル、-C(NCN)OR', および-C(NCN)NR^xR^y から
 選択され、ここでR'は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、
 このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル
 、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の-NR^e
 R^f 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのア
 リールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル
 、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホ

30

40

50

ニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択される。

10

【0741】

別の実施形態において、本発明は、表1に示されるような式1～25、25b、25c、および25dのうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供する。

【0742】

別の実施形態において、本発明は、表2に示されるような式26～102のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供する。

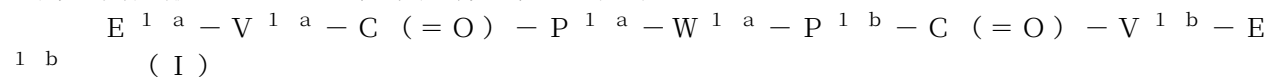
20

【0743】

別の実施形態において、本発明は、表3に示されるような式103～289のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供する。

【0744】

別の実施形態において、本発明は、式(I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供し、式(I)において：

30

E^{1a} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

P^{1b} は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

40

各 E^0 は独立して、 $-NR^e R^f$ であり、ここで R^e および R^f は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$

50

カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^xR^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

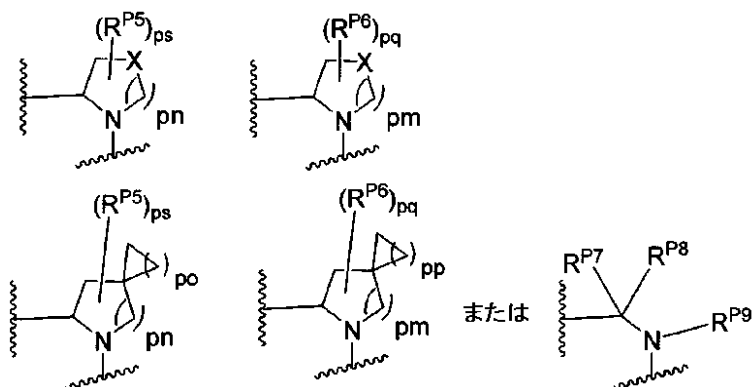
各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキル、アルコシアルキル、アルコシアルキルカルボニルアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコシアルキルカルボニルアルキル、カルボシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、ニトロ、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、ニトロ、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 P^0 は独立して；

【0745】

【化315】



10

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

20

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択されここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

30

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

R^{P7}およびR^{P8}は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および(NR^{Pa}R^{Pb})アルキルから選択されるか；またはR^{P7}およびR^{P8}は、これらが結合している炭素原子と一緒に、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、NR^{Pz}、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここでR^{Pz}は、水素およびアルキルから選択され；

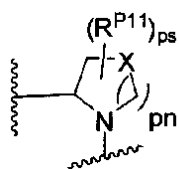
R^{P9}は、水素およびアルキルから選択され；

40

各P¹は独立して：

【0746】

【化316】



50

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；

各R^{P 1 0}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a}およびR^{P b}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{P a}およびR^{P b}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つのR^{P 1 1}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^{h h}R^h、(NR^{h h}R^h)アルキル、(NR^{h h}R^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアマミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各R^{h h}は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂R^h、-C(=O)R^h、-C(=O)NR^hR^hであり；そして残りのR^{P 1 1}は独立して、R^{P 5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアマミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

psは、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各P³は独立して、式：

【0747】

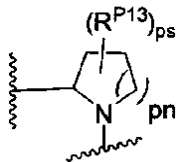
10

20

30

40

【化 3 1 7】



の環であり、この環において：

10

この環は、1 個以上のオキシ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

20

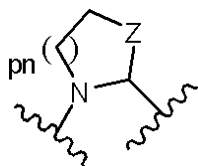
ps は、0、1、2、3、または 4 であり；

pn は、0、1、または 2 であり；

各 P^5 は独立して、式：

【0 7 4 8】

【化 3 1 8】



30

【0 7 4 9】

の環であり、この環において：

この環は、1 個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および NR^pR^b から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3 員～6 員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

40

R^p および R^b は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^p および R^b は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pn は、0、1、または 2 であり；

Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキ

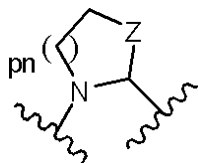
50

ル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【0750】

【化319】



10

【0751】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリーール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリーール、もしくはアリーールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

30

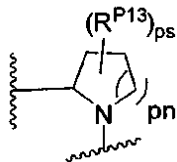
各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個の N 結合および1個の C 結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

40

各 P^8 は独立して、式：

【0752】

【化 3 2 0】



の環であり、この環において：

10

p_s は、2、3、4、5、または6であり；

p_n は、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

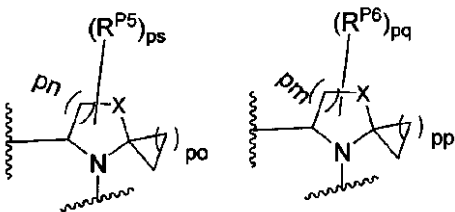
R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

各 P^{10} は独立して：

【0 7 5 3】

【化 3 2 1】



30

であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 p_n または p_m が0である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

40

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

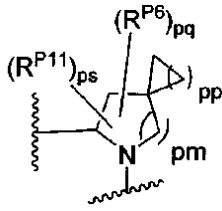
p_q および p_s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

50

p_m および p_n は独立して、0、1、または2であり；
 p_o および p_p は独立して、1、2、または3であり；
 各 P^{12} は独立して：

【0754】

【化322】



10

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

p_q は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p_m は独立して、0、1、または2であり；

p_p は独立して、1、2、または3であり；

p_s は、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は

30

40

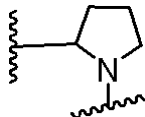
50

独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【0755】

【化323】



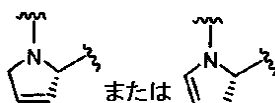
【0756】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【0757】

【化324】

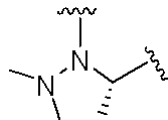


であり、これは、必要に応じて置換された、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルであり； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニルから選択され、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個以上の基を有し；

各 P^{19} は：

【0758】

【化325】



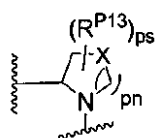
【0759】

であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【0760】

【化326】



10

20

30

40

50

の環であり、

p は 2 であり、

p は、0、1 または 2 であり；

X は、O、S、S(O)、SO₂、または CH₂ から選択され；ただし、 p が 0 である場合、 X は CH₂ であり、

各 R^{p13} は独立して、アルキル、アルコキシアリル、ヒドロキシアリル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合した 2 個の基 R^{p13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

各 R^a は独立して、アルコキシ、アルコキシアリル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリーラルケニル、アリーラルコキシ、アリーラルキル、アリーロキシアリル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアリル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアリル、ヒドロキシアリル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および (NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアリルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリーラルコキシカルボニル、アリーラルキル、アリーラルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリーロキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアリルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、-C(NCN)OR'、および -C(NCN)NR^xR^y から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリーラルキル、このアリーラルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の-NR^eR^f 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリーラルコキシカルボニル、このアリーラルキル、このアリーラルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリーロキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリーラルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、-(NR^xR^y)アルキル、および -(NR^xR^y)カルボニルから選択され；R^x および R^y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリーラルコキシカルボニル、非置換アリーラルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および (NR^x'R^y')カルボニルから選択され、ここで R^x' および R^y' は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^b は独立して、アルコキシ、アルコキシアリル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリーラルケニル、アリーラルコキシ、アリーラルキル、アリーロキシアリル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル

10

20

30

40

50

キルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ
 ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、
 および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アル
 ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル
 キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボ
 ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリール
 オキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル
 カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f)
 アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、
 および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から
 選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、
 このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル
 、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$
 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのア
 リールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル
 、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホ
 ニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘ
 テロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル
 部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、
 およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置
 換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換ア
 リールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘ
 テロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^XR^Y)$ アルキル、および $-(NR^XR^Y)$
 カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカル
 ボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシ
 カルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、
 および $(NR^X'R^Y')$ カルボニルから選択され、ここで R^X' および R^Y' は独立し
 て、水素およびアルキルから選択され；そして

10

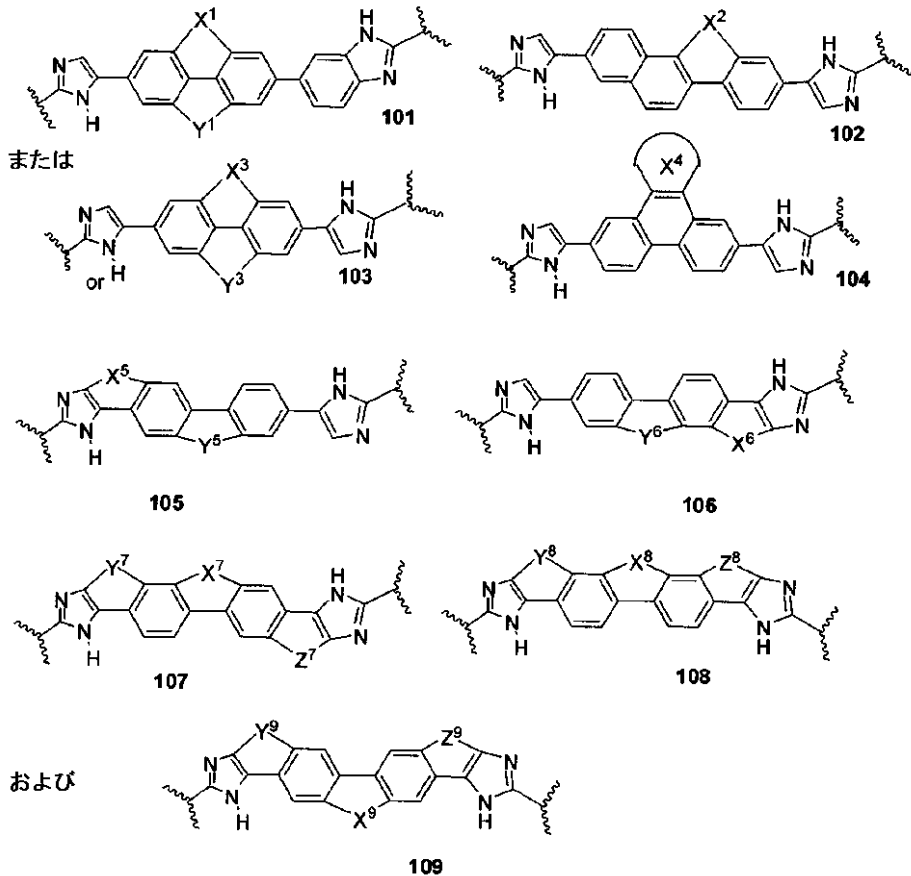
20

30

W^{1a} は：

【0761】

【化 3 2 7】



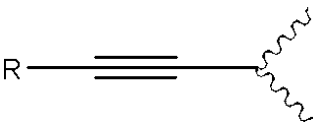
10

20

から選択され、ここで各 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【0 7 6 2】

【化 3 2 8】



【0 7 6 3】

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

X^1 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{O})\text{CO}-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

Y^1 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{O})\text{CO}-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

X^2 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{O})\text{CO}-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

40

50

X^3 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

Y^3 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

X^4 は、六員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環、または五員ヘテロ芳香族環であり；

X^5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

10

Y^5 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

X^6 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

20

Y^6 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

X^7 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

Y^7 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

30

Z^7 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

X^8 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

40

Y^8 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

Z^8 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

X^9 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

50

$S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

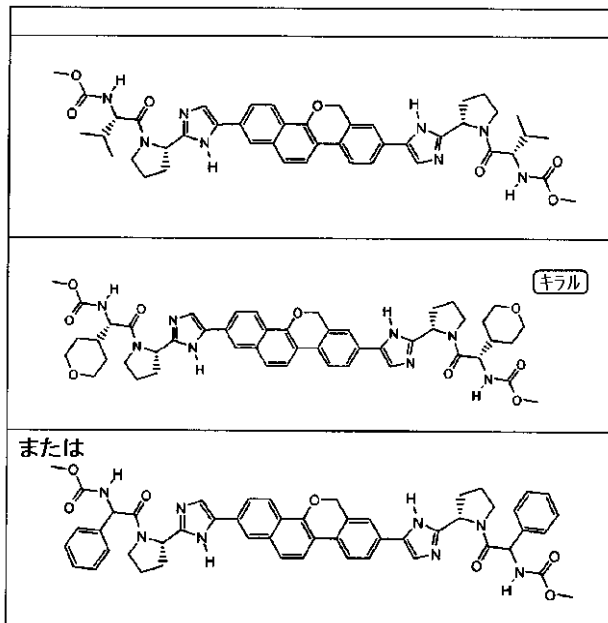
Y^9 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $---O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；そして

Z^9 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $---O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-(O)CO-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

ただし、式 (I) の化合物は：

【0764】

【化329】



ではない。

【0765】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} は E^0 である。

【0766】

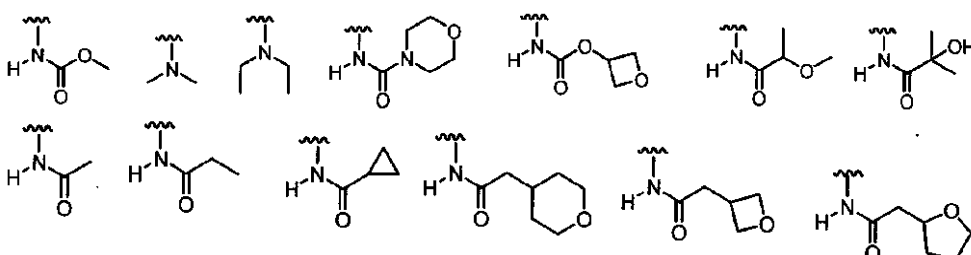
1つの特定の実施形態において、 E^{1a} は E^1 である。

【0767】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} は：

【0768】

【化330】



10

20

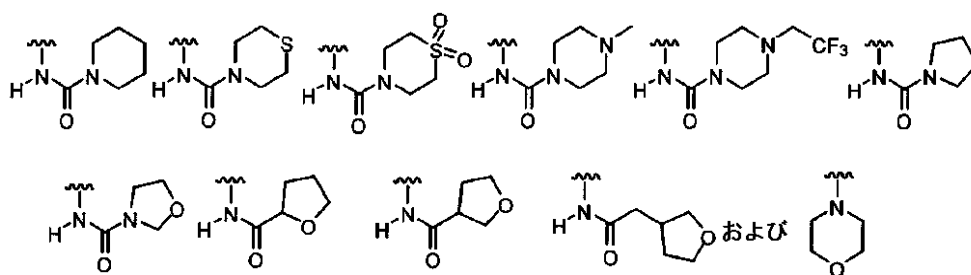
30

40

50

【0769】

【化331】



10

から選択される。

【0770】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} は $-N(H)$ アルコシカルボニルである。

【0771】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} は $-N(H)C(=O)OMe$ である。

【0772】

1つの特定の実施形態において、 E^{1b} は E^0 である。

20

【0773】

1つの特定の実施形態において

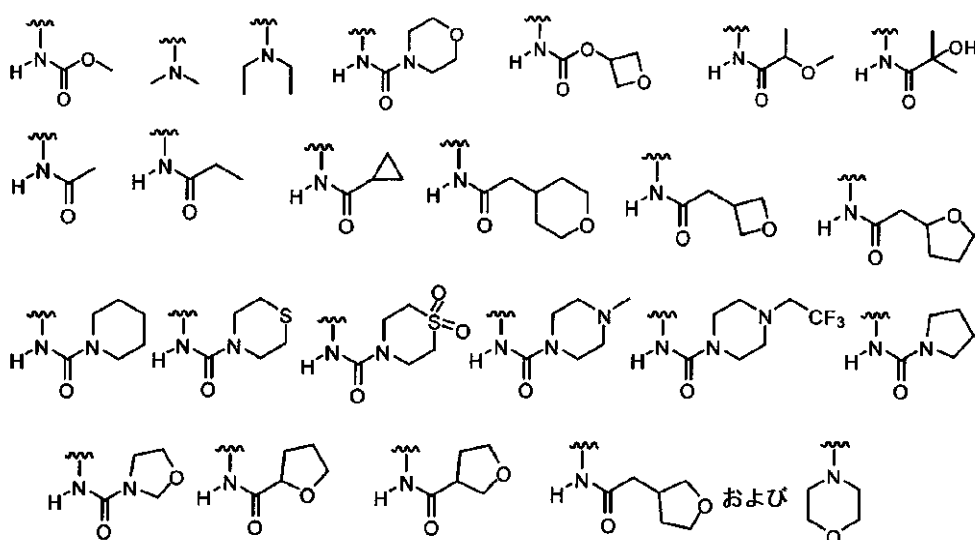
1つの特定の実施形態において、 E^{1b} は E^1 である。

【0774】

1つの特定の実施形態において、 E^{1b} は：

【0775】

【化332】



30

40

から選択される。

【0776】

1つの特定の実施形態において、 E^{1b} は $-N(H)$ アルコシカルボニルである。

【0777】

1つの特定の実施形態において、 E^{1b} は $-N(H)C(=O)OMe$ である。

50

【0778】

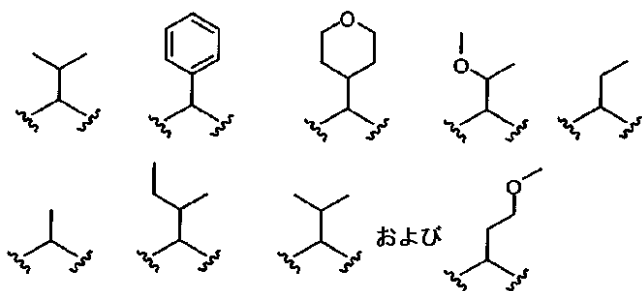
1つの特定の実施形態において、 V^{1a} は V^0 である。

【0779】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} は：

【0780】

【化333】



10

から選択される。

【0781】

1つの特定の実施形態において、 V^{1b} は V^0 である。

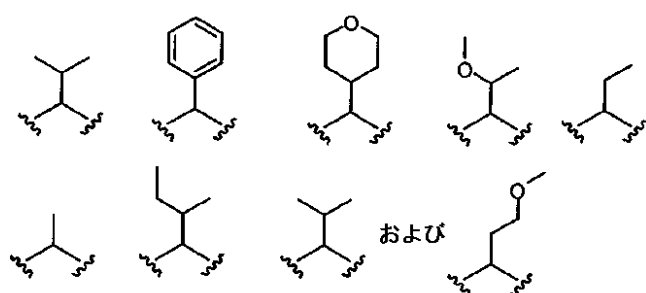
20

【0782】

1つの特定の実施形態において、 V^{1b} は：

【0783】

【化334】



30

から選択される。

【0784】

1つの特定の実施形態において、 $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} である。

。

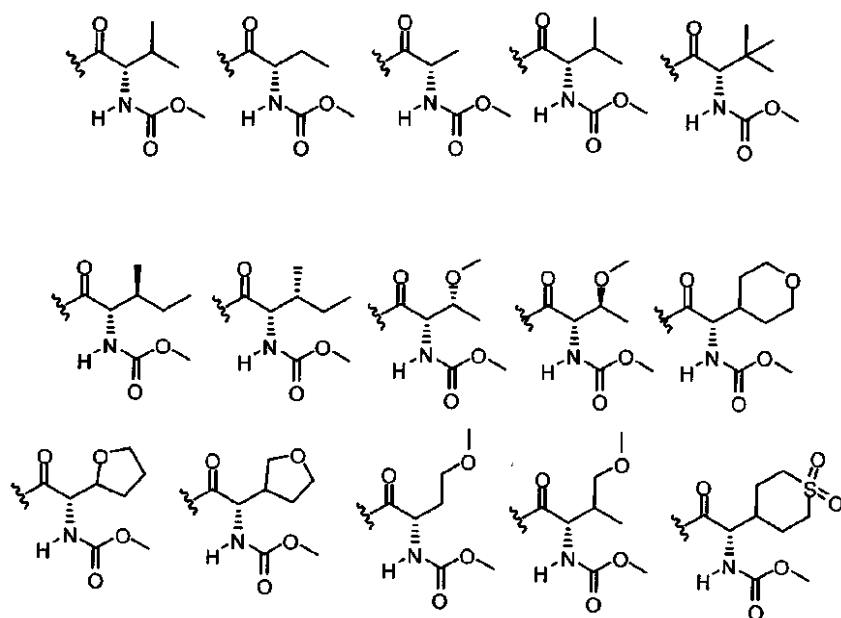
【0785】

1つの特定の実施形態において、 R^{9a} は：

【0786】

40

【化 3 3 5】



10

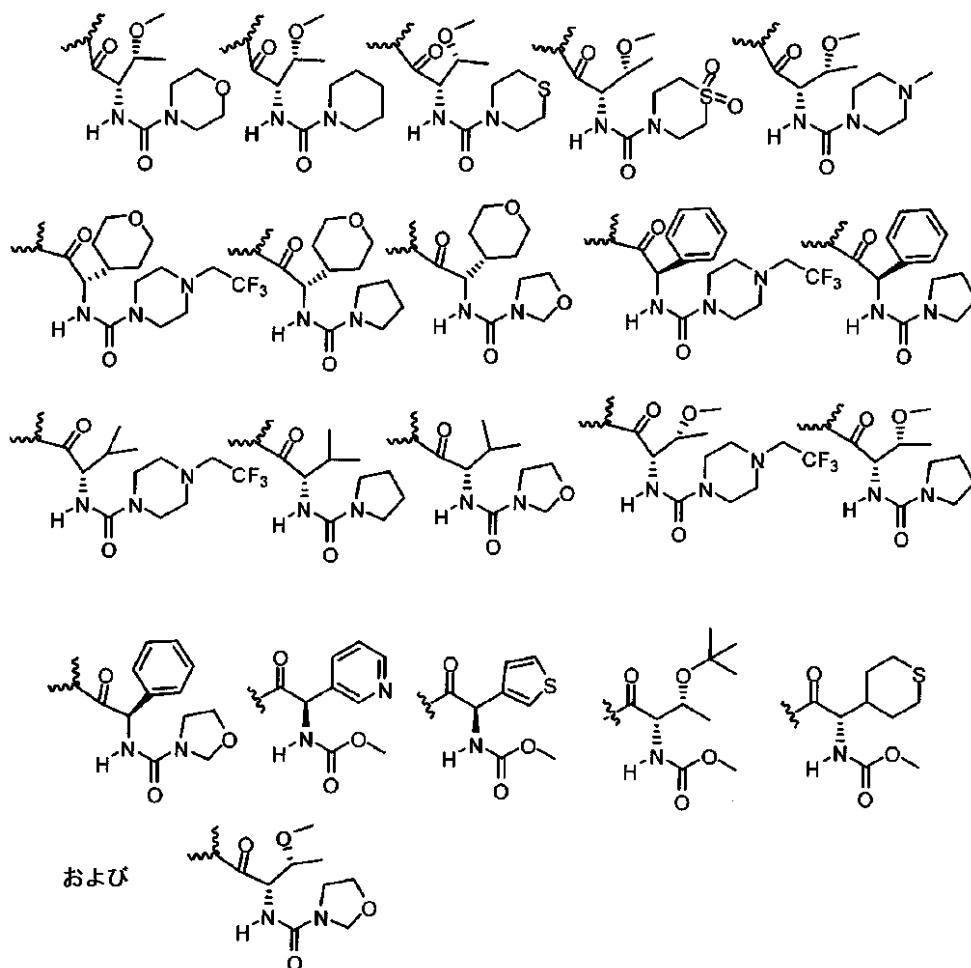
【 0 7 8 7 】

10



30

【化 3 3 7】



10

20

【0 7 8 9】

から選択される。

【0 7 9 0】

30

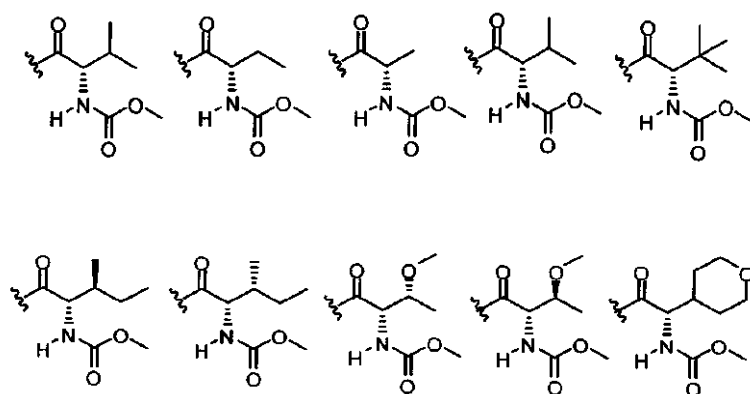
1つの特定の実施形態において、 $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} である。

【0 7 9 1】

1つの特定の実施形態において、 R^{9b} は：

【0 7 9 2】

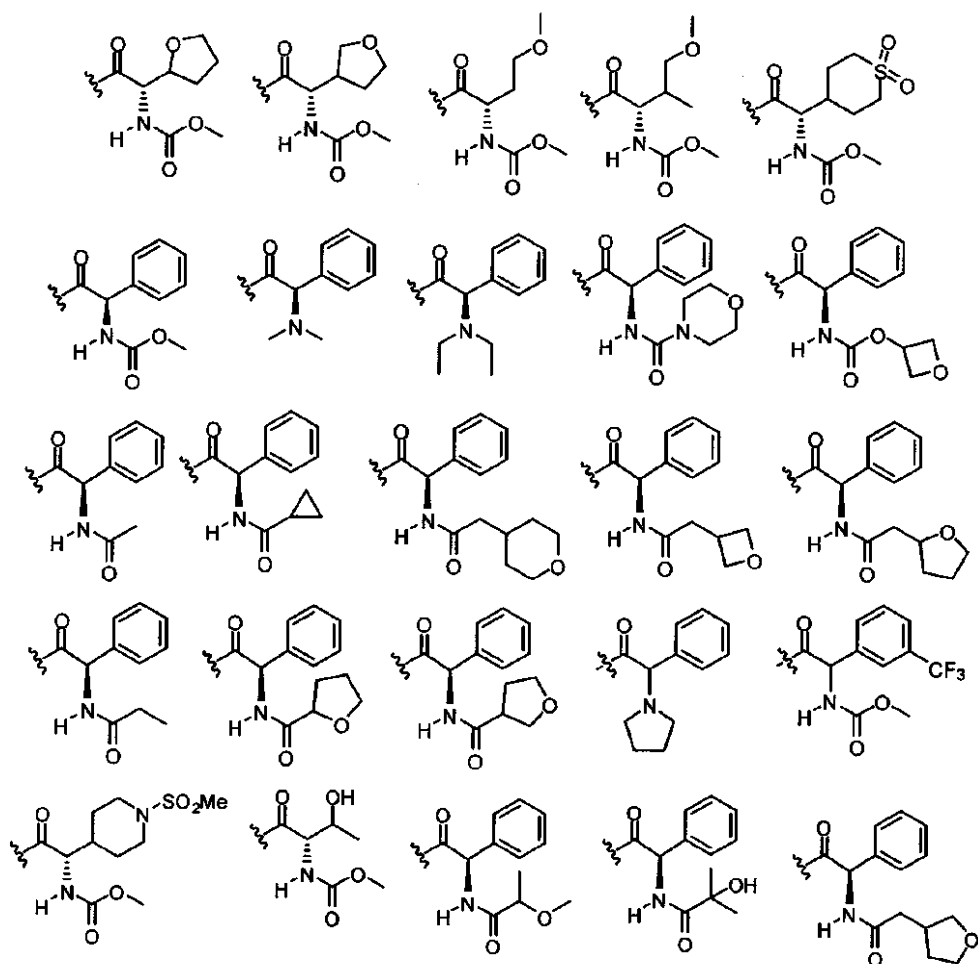
【化 3 3 8】



40

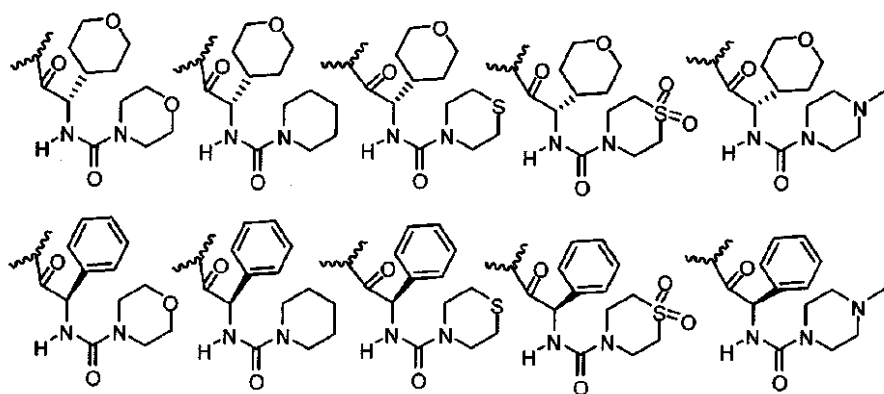
【0 7 9 3】

【化 3 3 9】



10

20

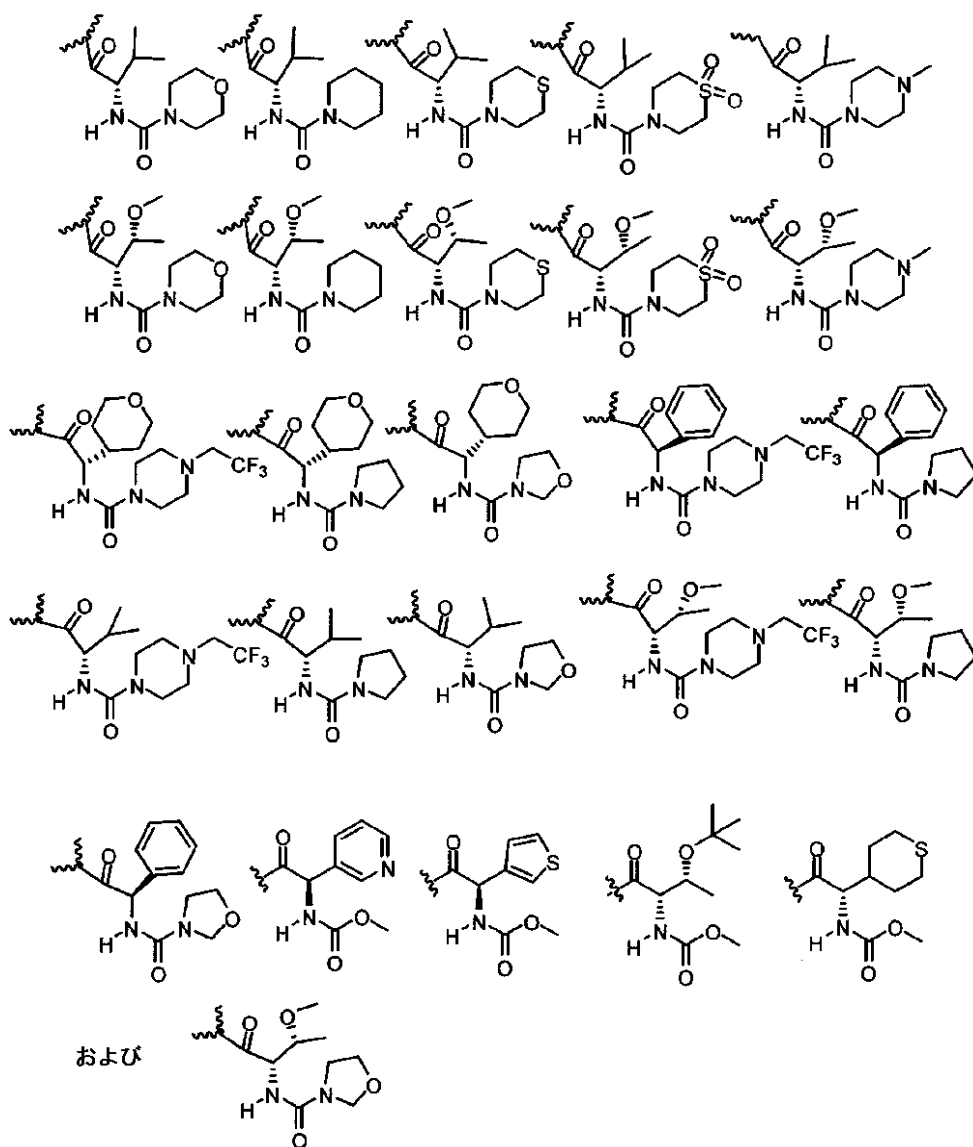


30

【 0 7 9 4】

40

【化 3 4 0】



【 0 7 9 5 】

から選択される。

【 0 7 9 6 】

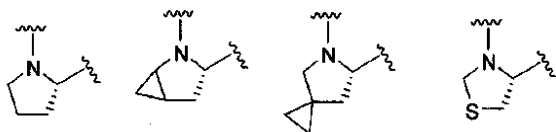
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^0 である。

【 0 7 9 7 】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

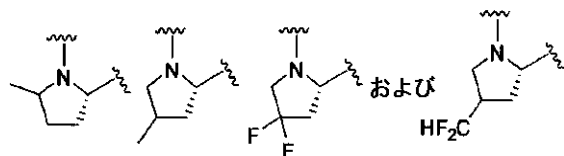
【 0 7 9 8 】

【化 3 4 1】



【 0 7 9 9 】

【化 3 4 2】



から選択される。

【0800】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^1 である。

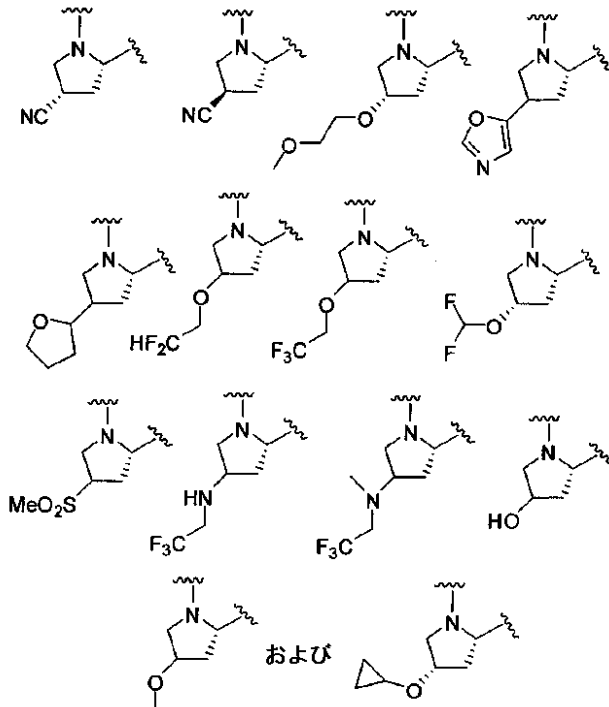
【0801】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【0802】

【化343】

10



20

30

から選択される。

【0803】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^3 である。

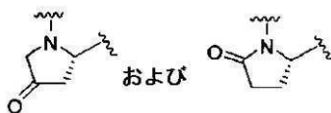
【0804】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【0805】

【化344】

40



から選択される。

【0806】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^5 である。

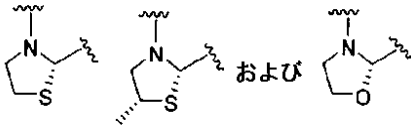
【0807】

50

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【0808】

【化345】



10

から選択される。

【0809】

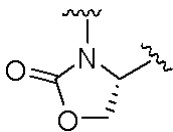
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^6 である。

【0810】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【0811】

【化346】



20

【0812】

である。

【0813】

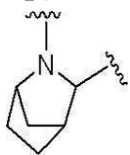
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^7 である。

【0814】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【0815】

【化347】



30

【0816】

である。

【0817】

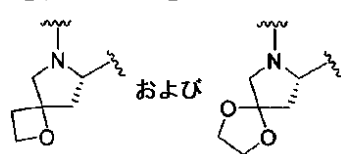
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^8 である。

【0818】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【0819】

【化348】



40

から選択される。

【0820】

50

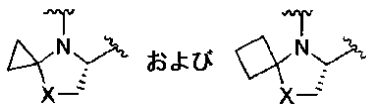
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^{10} である。

【0821】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【0822】

【化349】



10

であり、Xは、 $-S-$ 、 $-O-$ 、または $-CH_2-$ である。

【0823】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^{12} である。

【0824】

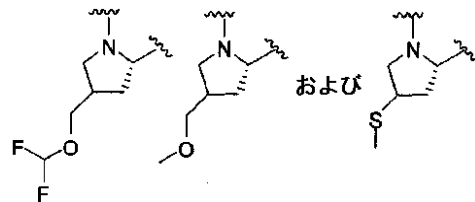
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^{15} である。

【0825】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【0826】

【化350】



20

から選択される。

30

【0827】

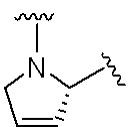
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^{18} である。

【0828】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【0829】

【化351】



【0830】

である。

40

【0831】

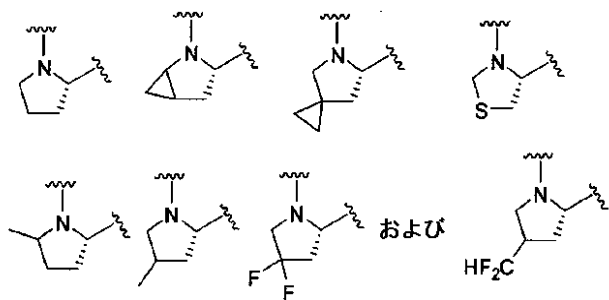
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^0 である。

【0832】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【0833】

【化 3 5 2】



10

から選択される。

【0 8 3 4】

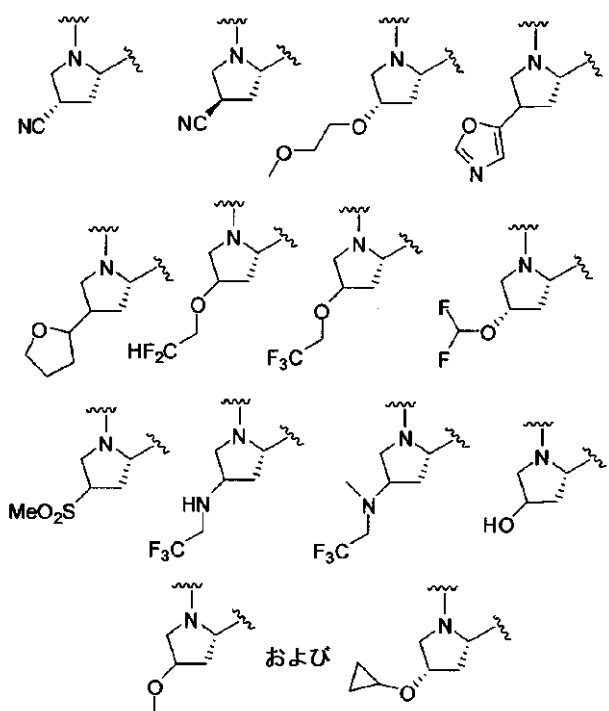
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^1 である。

【0 8 3 5】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【0 8 3 6】

【化 3 5 3】



20

30

40

から選択される。

【0 8 3 7】

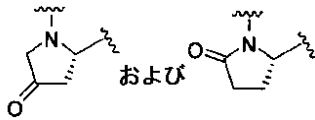
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^3 である。

【0 8 3 8】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【0 8 3 9】

【化 3 5 4】



から選択される。

【0 8 4 0】

10

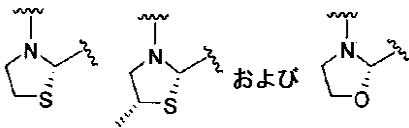
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^5 である。

【0 8 4 1】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【0 8 4 2】

【化 3 5 5】



20

から選択される。

【0 8 4 3】

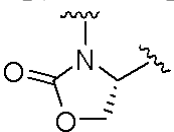
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^6 である。

【0 8 4 4】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【0 8 4 5】

【化 3 5 6】



30

【0 8 4 6】

である。

【0 8 4 7】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^7 である。

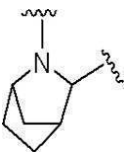
【0 8 4 8】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【0 8 4 9】

40

【化 3 5 7】



【0 8 5 0】

である。

【0 8 5 1】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^8 である。

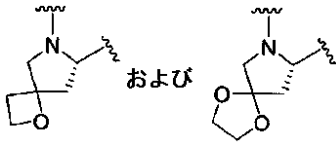
【0 8 5 2】

50

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【0853】

【化358】



10

から選択される。

【0854】

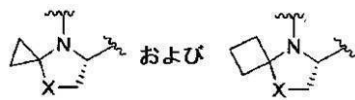
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^{10} である。

【0855】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【0856】

【化359】



20

であり、Xは、 $-S-$ 、 $-O-$ 、または $-CH_2-$ である。

【0857】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^{12} である。

【0858】

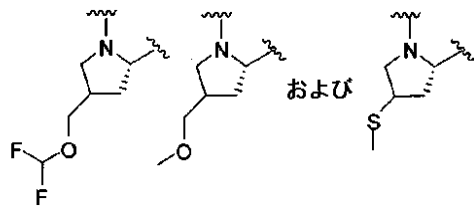
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^{15} である。

【0859】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【0860】

【化360】



30

40

から選択される。

【0861】

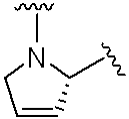
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^{18} である。

【0862】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【0863】

【化 3 6 1】



【0 8 6 4】

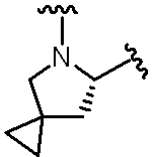
である。

【0 8 6 5】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【0 8 6 6】

【化 3 6 2】



【0 8 6 7】

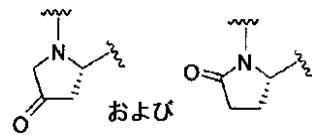
である。

【0 8 6 8】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【0 8 6 9】

【化 3 6 3】



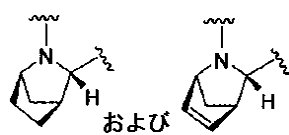
から選択される。

【0 8 7 0】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【0 8 7 1】

【化 3 6 4】



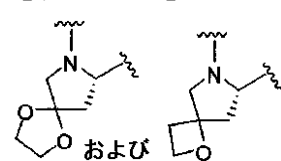
から選択される。

【0 8 7 2】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【0 8 7 3】

【化 3 6 5】



10

20

30

40

50

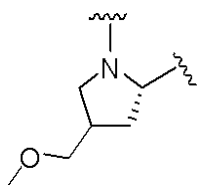
から選択される。

【 0 8 7 4 】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【 0 8 7 5 】

【化 3 6 6】



10

【 0 8 7 6 】

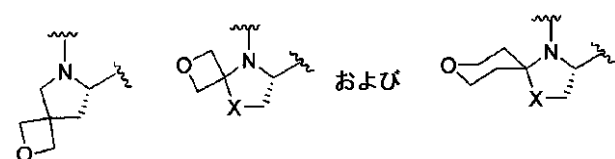
である。

【 0 8 7 7 】

1つの特定の実施形態において、P^{1 a}およびP^{1 b}のうちの少なくとも一方は：

【 0 8 7 8 】

【化 3 6 7】



20

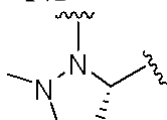
であり、Xは、 $-S-$ 、 $-O-$ 、または $-CH_2-$ である。

【 0 8 7 9 】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【 0 8 8 0 】

【化 3 6 8】



30

【 0 8 8 1 】

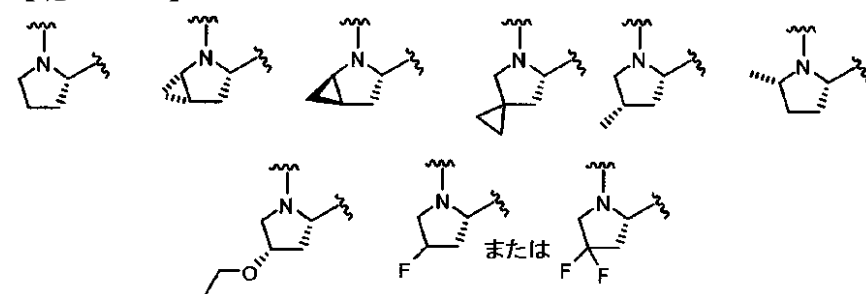
である。

【 0 8 8 2 】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【 0 8 8 3 】

【化 3 6 9】



40

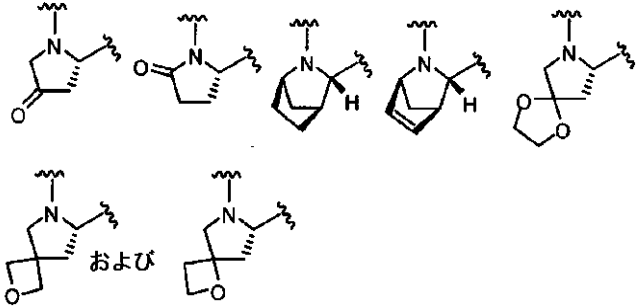
である。

【0884】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【0885】

【化370】



10

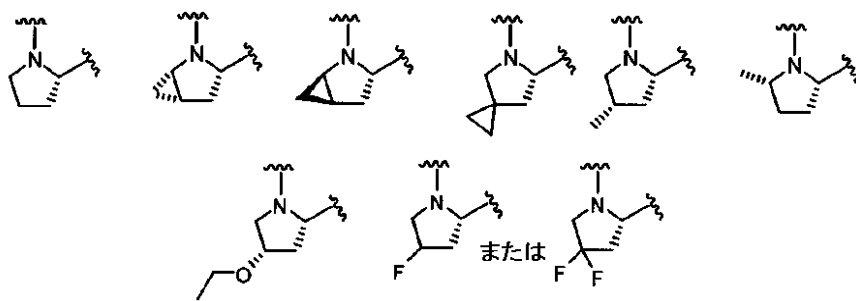
から選択される。

【0886】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は

【0887】

【化371】



30

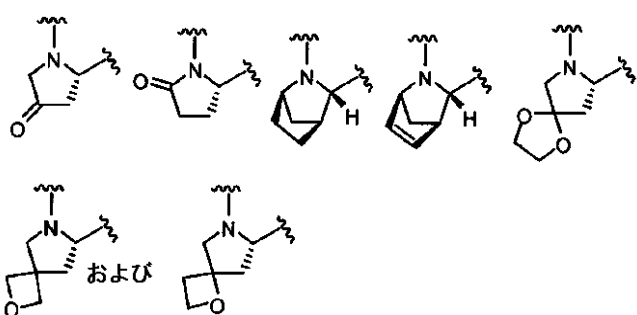
から選択される。

【0888】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【0889】

【化372】



40

50

から選択される。

【0890】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は、101、102、103、または104である。

【0891】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は105または106である。

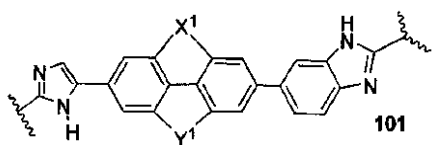
【0892】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は

【0893】

【化373】

10



である。

【0894】

20

1つの特定の実施形態において、 X^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

【0895】

1つの特定の実施形態において、 Y^1 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

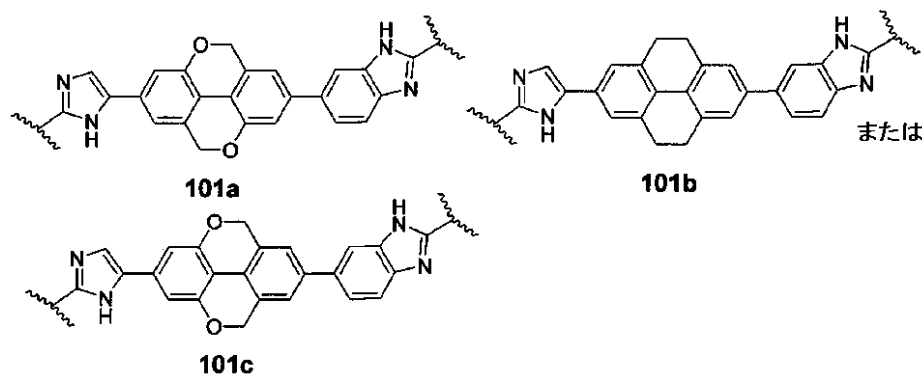
【0896】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【0897】

【化374】

30



40

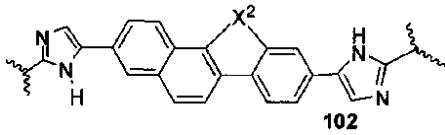
である。

【0898】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は

【0899】

【化 3 7 5】



である。

【0 9 0 0】

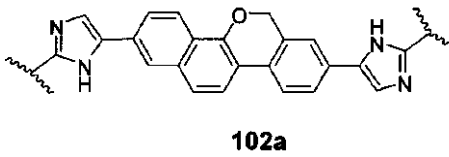
1つの特定の実施形態において、 X^2 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

【0 9 0 1】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【0 9 0 2】

【化 3 7 6】



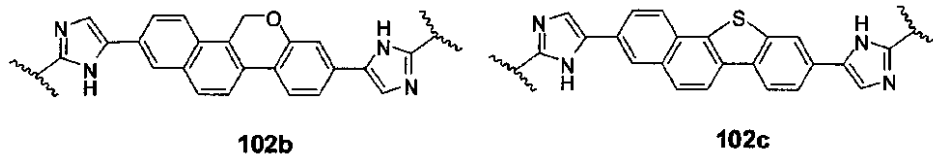
である。

【0 9 0 3】

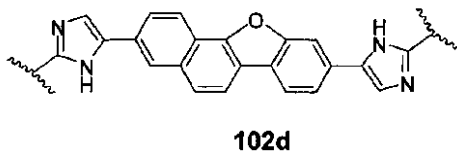
1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【0 9 0 4】

【化 3 7 7】



または



である。

【0 9 0 5】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は

【0 9 0 6】

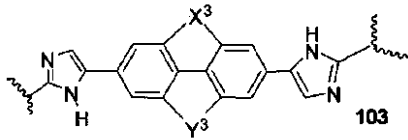
10

20

30

40

【化 3 7 8】



である。

10

【0907】

1つの特定の実施形態において、 X^3 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

【0908】

1つの特定の実施形態において、 Y^3 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

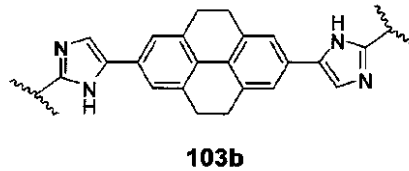
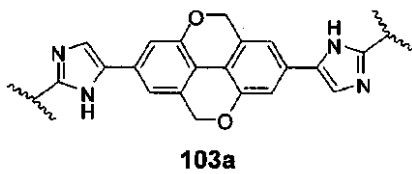
【0909】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

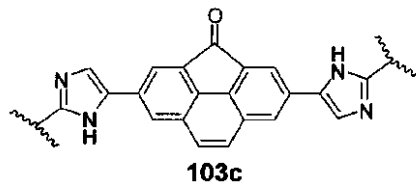
【0910】

【化 3 7 9】

20



または



30

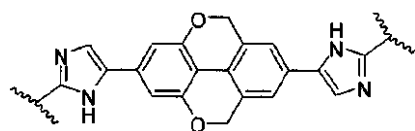
である。

【0911】

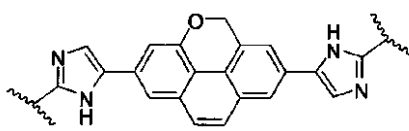
1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【0912】

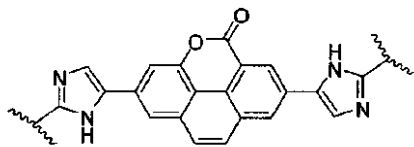
【化 3 8 0】



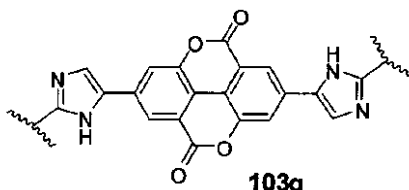
103d



103e

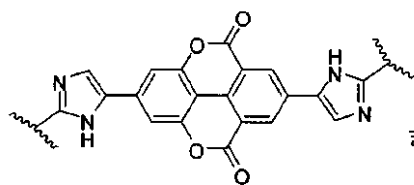


103f



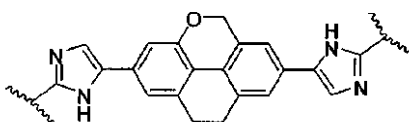
103g

10



103h

または



103i

20

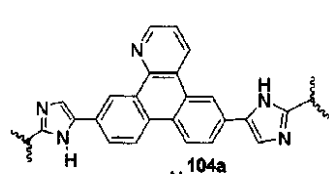
である。

【0 9 1 3】

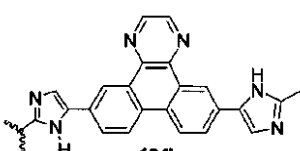
1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は

【0 9 1 4】

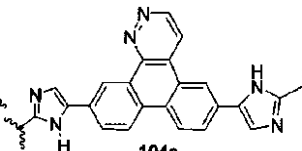
【化 3 8 1】



104a

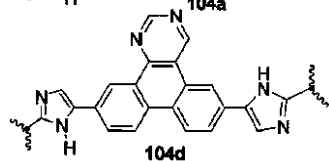


104b

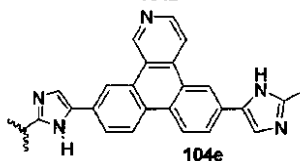


104c

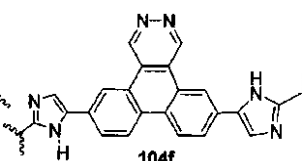
30



104d



104e



104f

である。

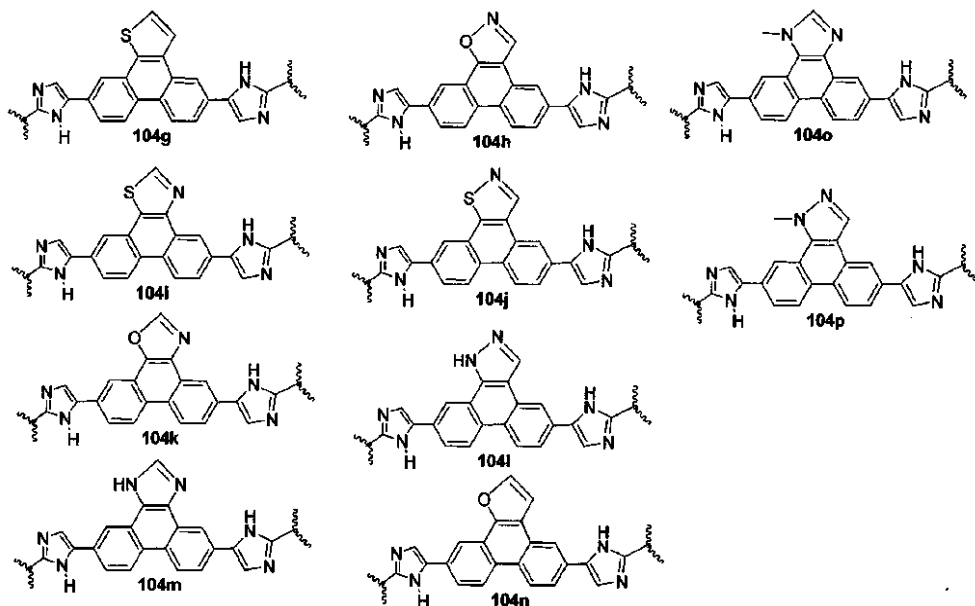
【0 9 1 5】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は

【0 9 1 6】

40

【化 3 8 2】



10

20

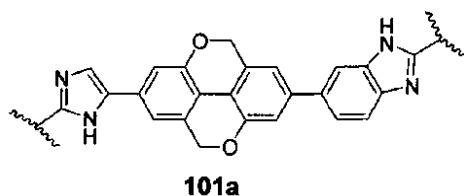
である。

【0 9 1 7】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【0 9 1 8】

【化 3 8 3】



30

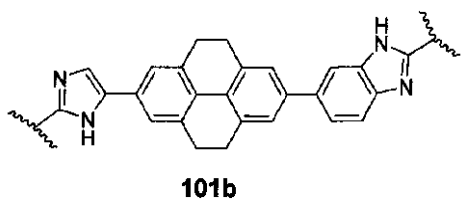
である。

【0 9 1 9】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【0 9 2 0】

【化 3 8 4】



40

である。

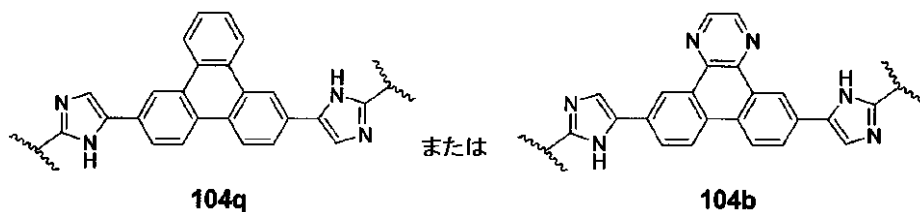
【0 9 2 1】

50

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【 0 9 2 2 】

【化 3 8 5】



10

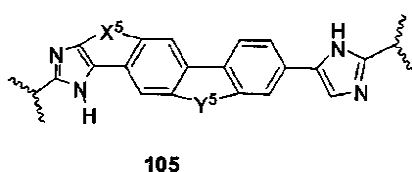
である。

【 0 9 2 3 】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は

【 0 9 2 4 】

【化 3 8 6】



20

である。

【 0 9 2 5 】

1つの特定の実施形態において、X⁵は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である。

【 0 9 2 6 】

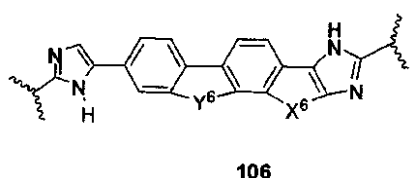
1つの特定の実施形態において、Y⁵は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である。

【 0 9 2 7 】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は

【 0 9 2 8 】

【化 3 8 7】



40

である。

【 0 9 2 9 】

1つの特定の実施形態において、X⁶は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である。

【 0 9 3 0 】

1つの特定の実施形態において、 Y^6 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-$

50

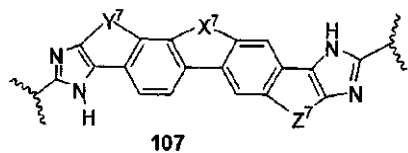
—O—、—O—CH₂—、—CH₂—O—CH₂—、または—CH=CH—である。

【0931】

1つの特定の実施形態において、W^{1a}は

【0932】

【化388】



10

である。

【0933】

1つの特定の実施形態において、X⁷は、—CH₂—、—CH₂—CH₂—、—CH₂—O—、—O—CH₂—、—CH₂—O—CH₂—、または—CH=CH—である。

【0934】

1つの特定の実施形態において、Y⁷は、—CH₂—、—CH₂—CH₂—、—CH₂—O—、—O—CH₂—、—CH₂—O—CH₂—、または—CH=CH—である。

20

【0935】

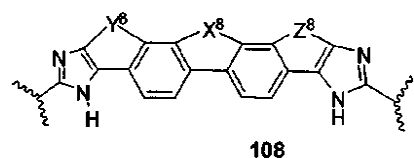
1つの特定の実施形態において、Z⁷は、—CH₂—、—CH₂—CH₂—、—CH₂—O—、—O—CH₂—、—CH₂—O—CH₂—、または—CH=CH—である。

【0936】

1つの特定の実施形態において、W^{1a}は

【0937】

【化389】



30

である。

【0938】

1つの特定の実施形態において、X⁸は、—CH₂—、—CH₂—CH₂—、—CH₂—O—、—O—CH₂—、—CH₂—O—CH₂—、または—CH=CH—である。

【0939】

1つの特定の実施形態において、Y⁸は、—CH₂—、—CH₂—CH₂—、—CH₂—O—、—O—CH₂—、—CH₂—O—CH₂—、または—CH=CH—である。

40

【0940】

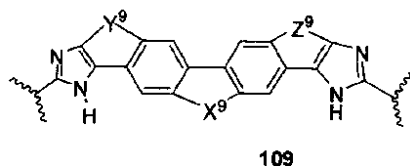
1つの特定の実施形態において、Z⁸は、—CH₂—、—CH₂—CH₂—、—CH₂—O—、—O—CH₂—、—CH₂—O—CH₂—、または—CH=CH—である。

【0941】

1つの特定の実施形態において、W^{1a}は

【0942】

【化 3 9 0】



である。

10

【0 9 4 3】

1つの特定の実施形態において、 X^9 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

【0 9 4 4】

1つの特定の実施形態において、 Y^9 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

【0 9 4 5】

1つの特定の実施形態において、 Z^9 は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

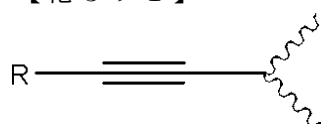
【0 9 4 6】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

20

【0 9 4 7】

【化 3 9 1】



【0 9 4 8】

から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されている。

30

【0 9 4 9】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は、107、108、または109である。

【0 9 5 0】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は103aである。

【0 9 5 1】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は103bである。

【0 9 5 2】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は103dである。

【0 9 5 3】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は103eである。

40

【0 9 5 4】

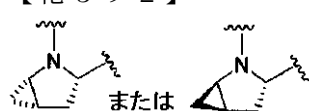
1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は103iである。

【0 9 5 5】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は

【0 9 5 6】

【化 3 9 2】



50

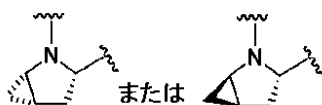
である。

【0957】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は

【0958】

【化393】



10

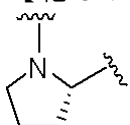
である。

【0959】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は

【0960】

【化394】



【0961】

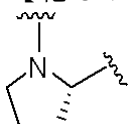
である。

【0962】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は

【0963】

【化395】



【0964】

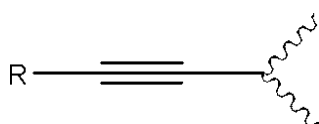
である。

【0965】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は、

【0966】

【化396】



【0967】

から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で置換されている。

【0968】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は、1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）のフルオロで置換されている。

【0969】

1つの特定の実施形態において、本発明は、本明細書中上記表1に示されるような、式1～25、25b、25c、および25dのうちのいずれか1つを有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0970】

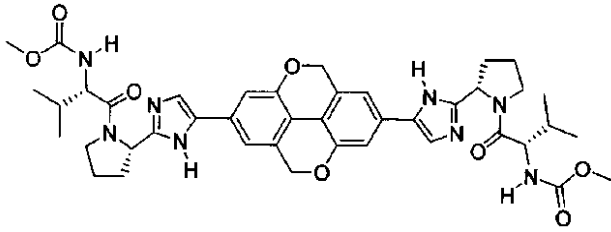
40

50

1つの特定の実施形態において、この化合物は、式：

【0971】

【化397】



10

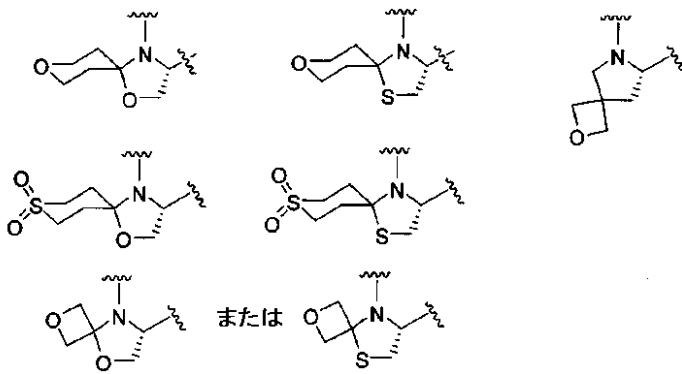
の化合物でも、その薬学的に受容可能な塩でもプロドラッグでもない。

【0972】

1つの特定の実施形態において、P³⁰は：

【0973】

【化398】



20

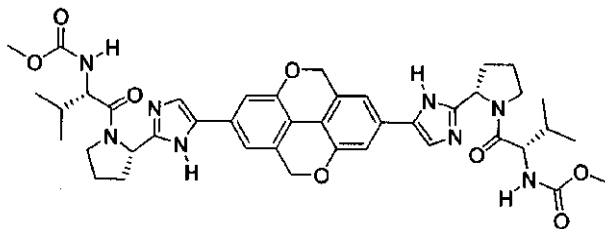
である。

【0974】

1つの特定の実施形態において、本発明は、化合物：

【0975】

【化399】

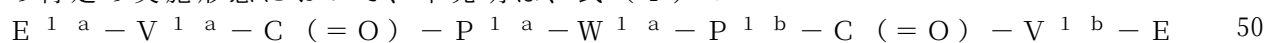


40

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【0976】

1つの特定の実施形態において、本発明は、式（I）：



1 b (I)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ；を提供し、式 (I) において：

E^{1a} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^e R^d$ であり、ここで R^e および R^d は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^x R^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

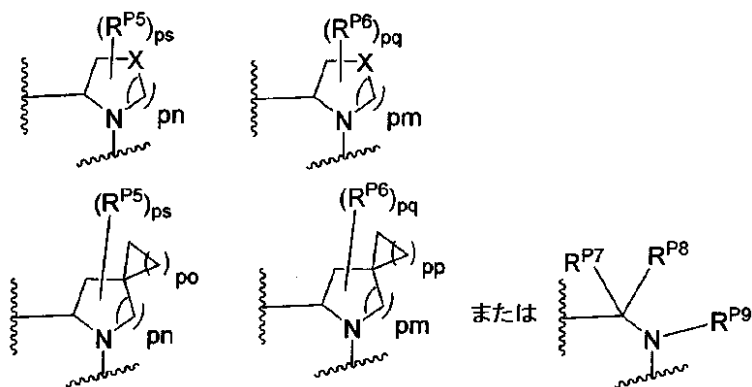
各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3 個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される 1 個または 2 個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテ

ロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 P^0 は独立して：

【0977】

【化400】



であり、ここで：

X は、O、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、pn または pm が 0 である場合、X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm および pn は独立して、0、1、または2であり；

po および pp は独立して、1、2、または3であり；

R^{P^7} および R^{P^8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および $(NR^{P^a}R^{P^b})$ アルキルから選択されるか；または R^{P^7} および R^{P^8} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、 NR^{P^z} 、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここで R^{P^z} は、水素およびアルキルから選択され；

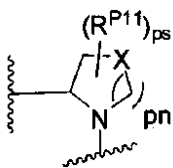
10

R^{P^9} は、水素およびアルキルから選択され；

各 P^1 は独立して：

【0978】

【化401】



20

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各 R^{P^10} は独立して、アルコシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P^a}R^{P^b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

30

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つの R^{P^11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スル

40

50

ホニルアルキル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

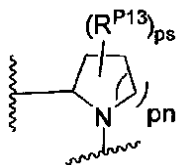
ps は、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【0979】

【化402】



の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

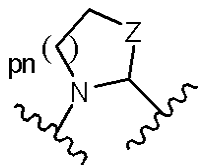
ps は、0、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【0980】

【化 4 0 3】



【0 9 8 1】

の環であり、この環において：

この環は、1 個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒にになる場合、3 員～6 員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

10

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にになって、複素環を形成し；

pn は、0、1、または 2 であり；

Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

20

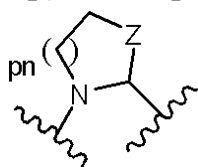
各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にになって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

30

各 P^6 は独立して、式：

【0 9 8 2】

【化 4 0 4】



【0 9 8 3】

40

の環であり、この環において：

この環は、1 個以上のオキソで置換されており、そして 1 個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にになって、複素環を形成し；

Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

50

p_n は、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

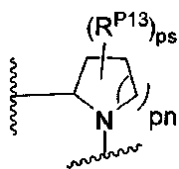
10

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【0984】

【化405】



20

の環であり、この環において：

p_s は、2、3、4、5、または6であり；

p_n は、0、1または2であり；

30

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

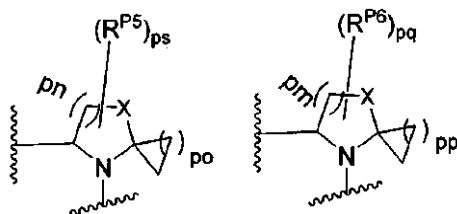
R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

40

【0985】

【化406】



50

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

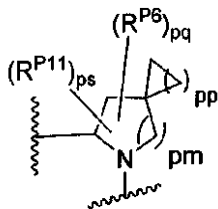
pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

各P¹²は独立して；

【0986】

【化407】



であり、ここで：

各R^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmは独立して、0、1、または2であり；

ppは独立して、1、2、または3であり；

psは、1、2、3、または4であり；

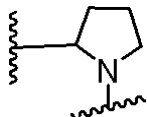
R^{P11}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^hR^h、(NR^hR^h)アルキル、(NR^hR^h)カルボニルから選択され、

ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 $R^{h,h}$ は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、($NR^h R^h$) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；そして残りの $R^{p,1,1}$ は独立して、 $R^{p,5}$ 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、($NR^h R^h$) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、($NR^h R^h$) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 $P^{1,5}$ は：

【0987】

【化408】



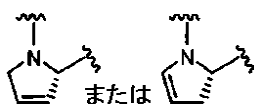
【0988】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 $P^{1,8}$ は：

【0989】

【化409】



であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

各 $P^{1,9}$ は：

【0990】

ボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^g は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

W^{1a} は：

【0993】

10

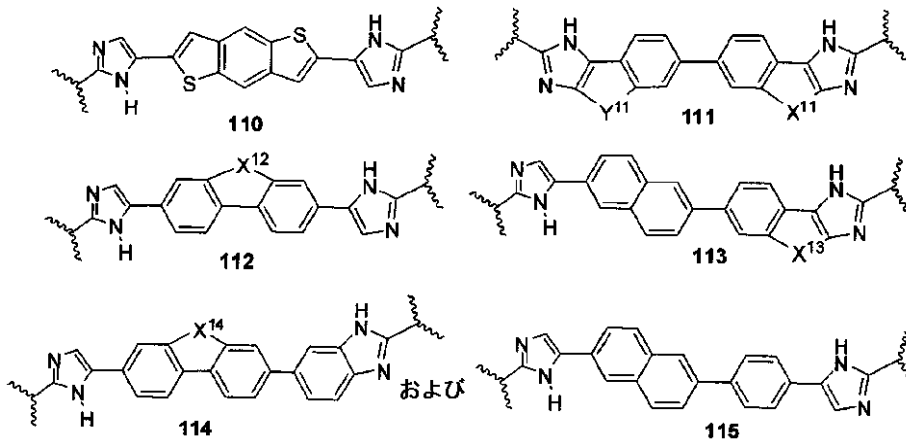
20

30

40

50

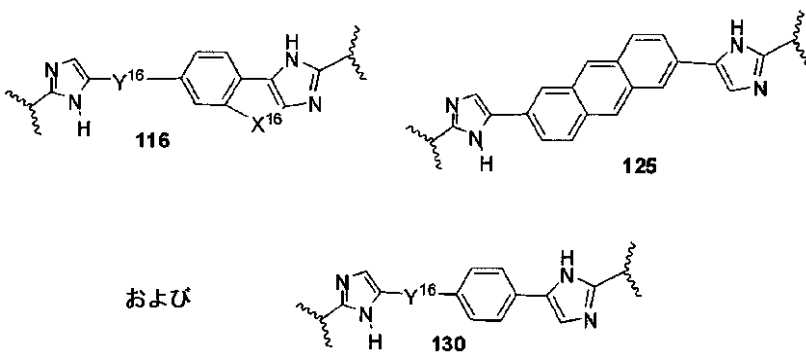
【化 4 1 2】



10

【0 9 9 4】

【化 4 1 3】

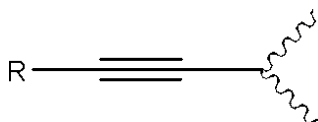


20

から選択され、ここで各 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【0 9 9 5】

【化 4 1 4】



【0 9 9 6】

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

X^{11} は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-$ ；または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

Y^{11} は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-$ ；または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

X^{12} は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ ；

40

50

—N=CH—；または—CH=CH—であり、

X^{1 3} は、—CH₂—、—CH₂—CH₂—、—CH₂—O—、—O—CH₂—、—CH₂—O—CH₂—、—S—、—S(O)₂—、—C(O)—、—CF₂—、—O—、—S—CH₂—、—CH₂—S—、—O—C(O)—、—C(O)—O—、—CH=N—；—N=CH—；または—CH=CH—であり；そして

X^{1 4} は、—CH₂—、—CH₂—CH₂—、—CH₂—O—、—O—CH₂—、—CH₂—O—CH₂—、—S—、—S(O)₂—、—C(O)—、—CF₂—、—O—、—S—CH₂—、—CH₂—S—、—O—C(O)—、—C(O)—O—、—CH=N—；—N=CH—；または—CH=CH—であり；そして

各 Y^{1 6} は、8 個～12 個の原子を含み、O、S、および N から選択される 1 個以上のヘテロ原子を必要に応じて含む、二環式芳香族環系であり、この二環式環系は、ハロ、ハロアルキル、アルキルおよびオキソから独立して選択される 1 個以上の基を必要に応じて伴う。

10

【0997】

ただし、式 (I) の化合物は：

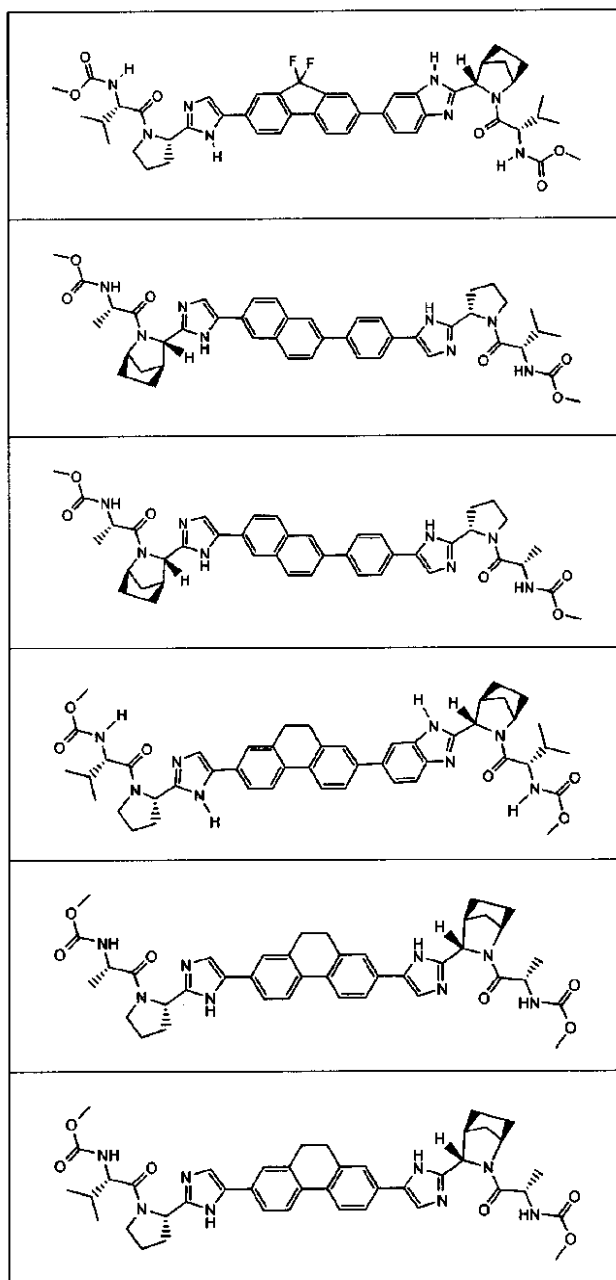
【0998】

20

30

【 0 9 9 9 】

【化 4 1 6】



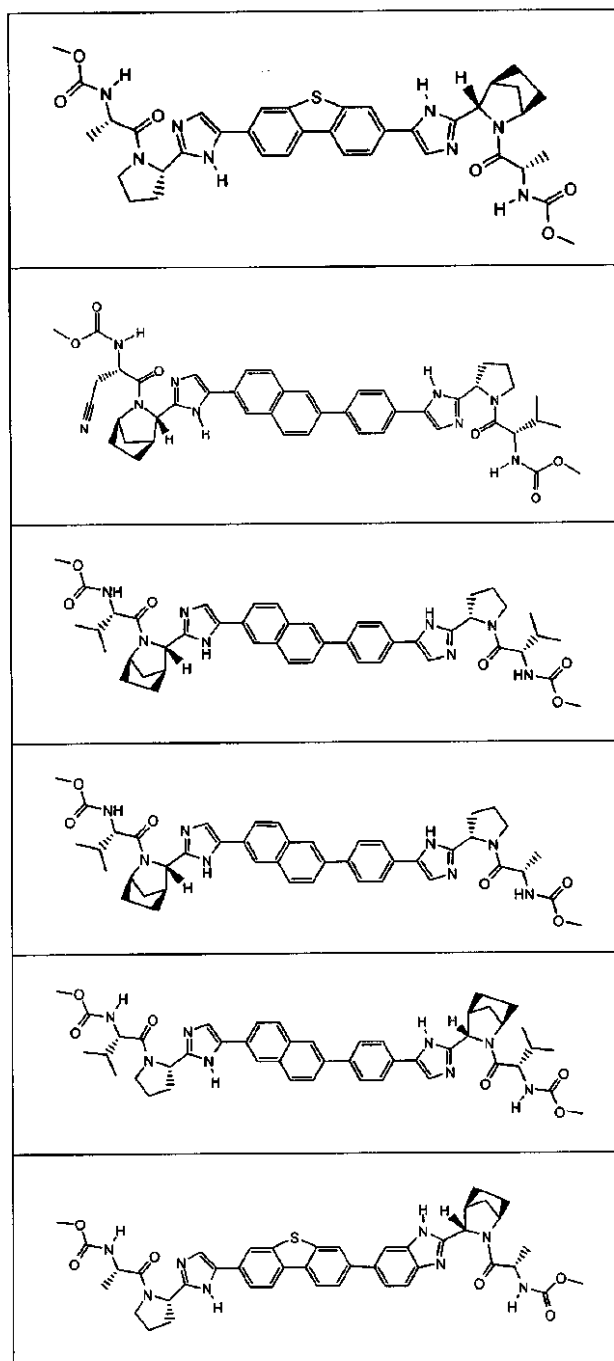
10

20

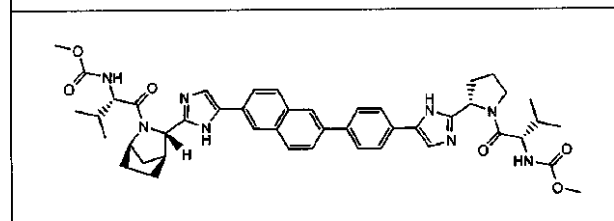
30

【1 0 0 0】

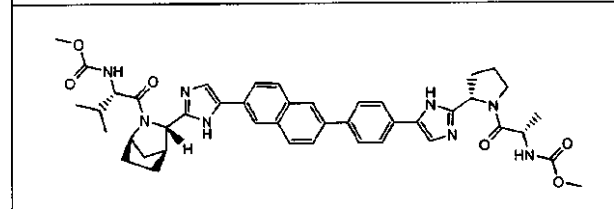
【化 4 1 7】



10



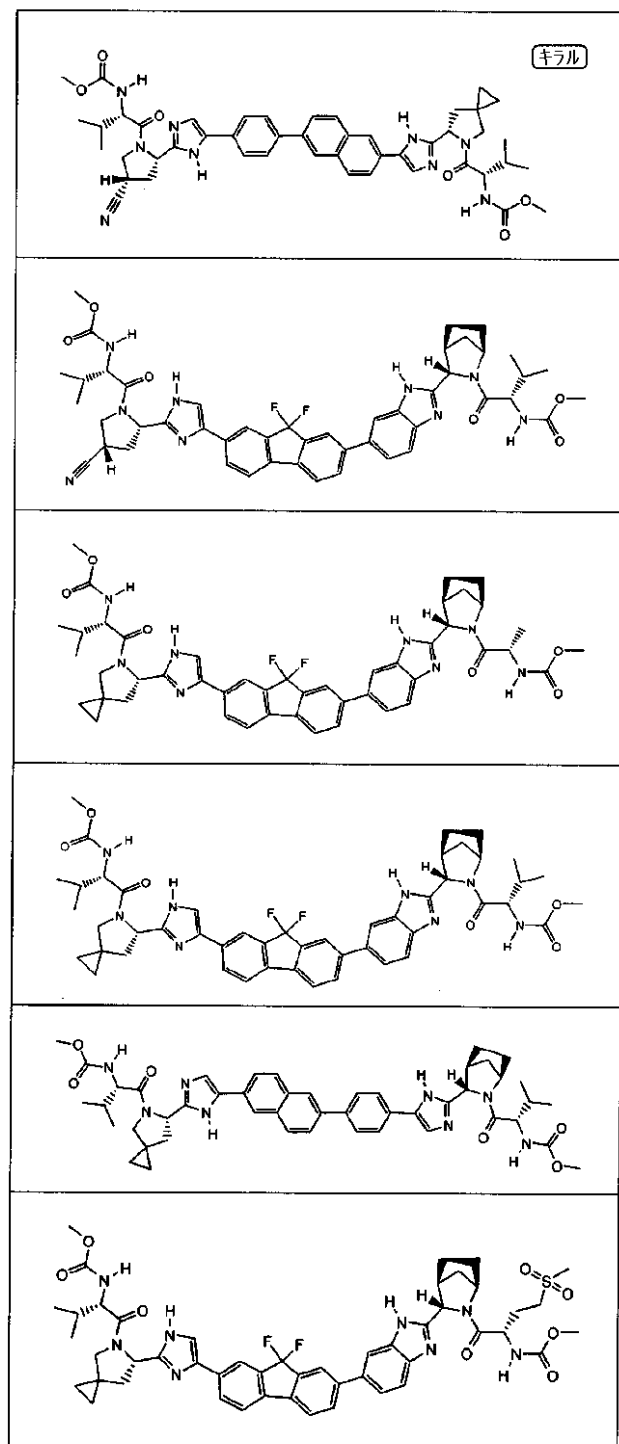
20



30

【1 0 0 1】

【化 4 1 8】



10

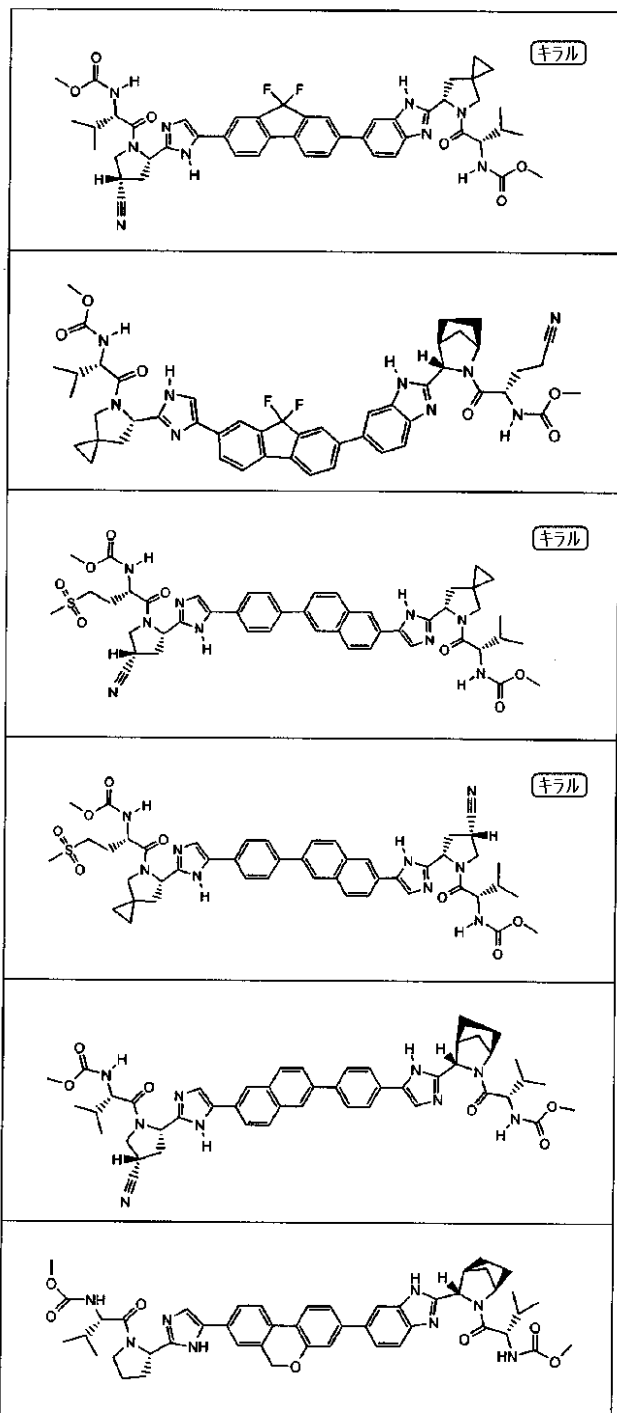
20

30

40

【1 0 0 2】

【化 4 1 9】



10

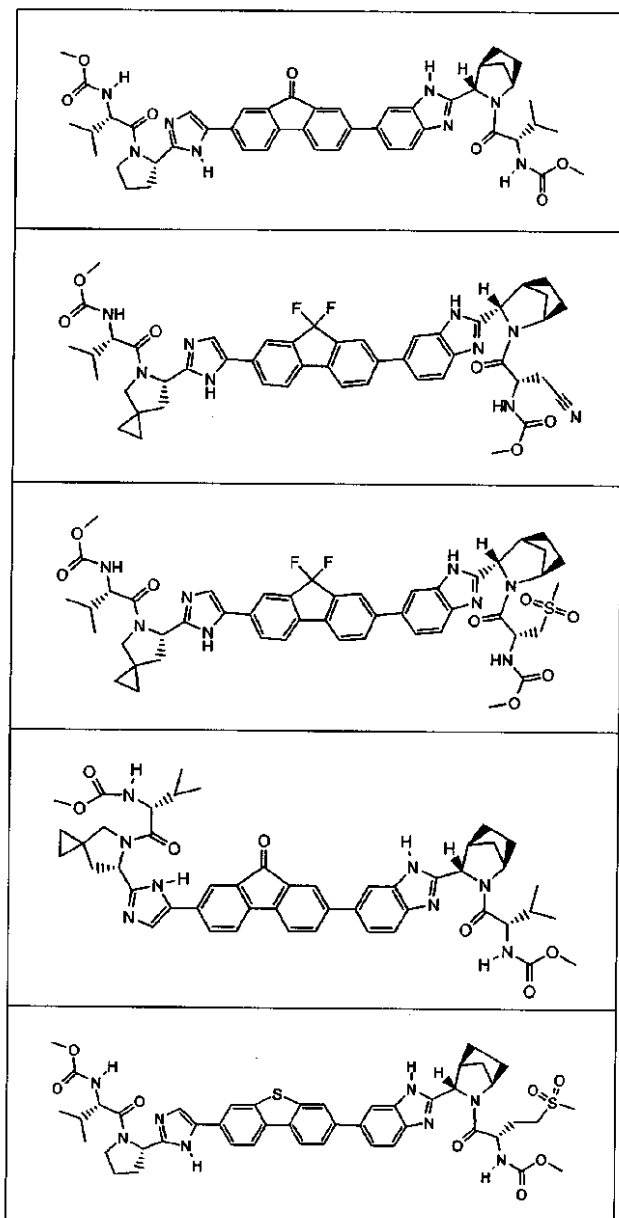
20

30

【1 0 0 3】

40

【化 4 2 0】



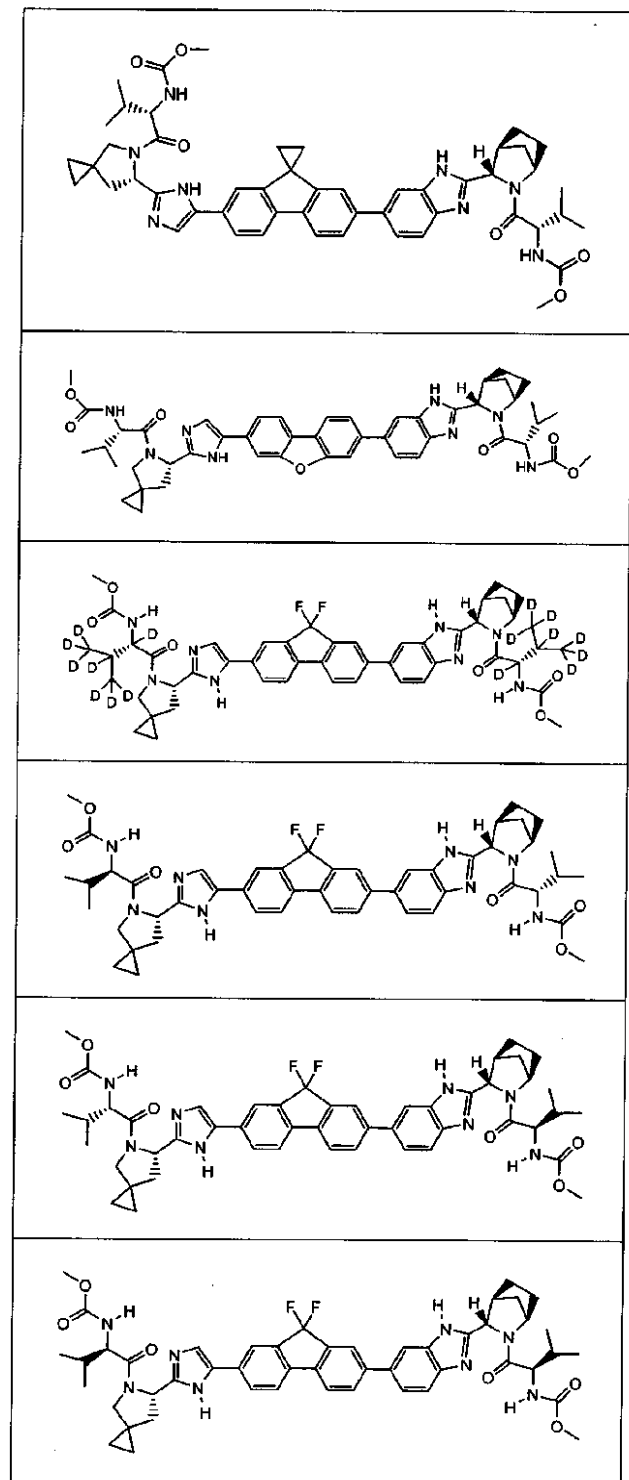
10

20

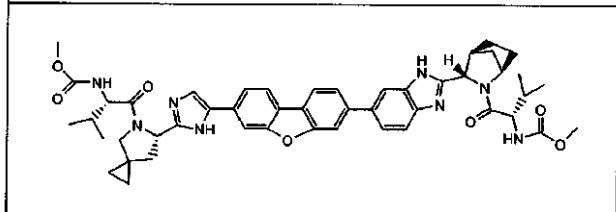
30

【1 0 0 4】

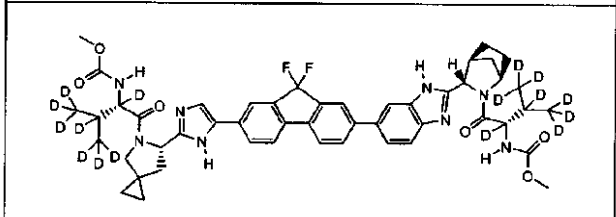
【化 4 2 1】



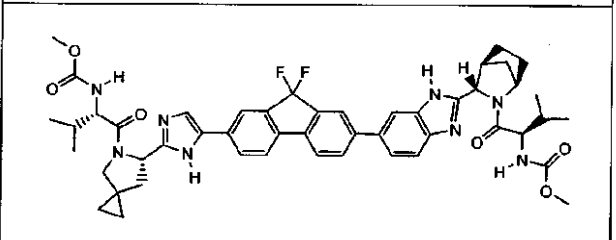
10



20



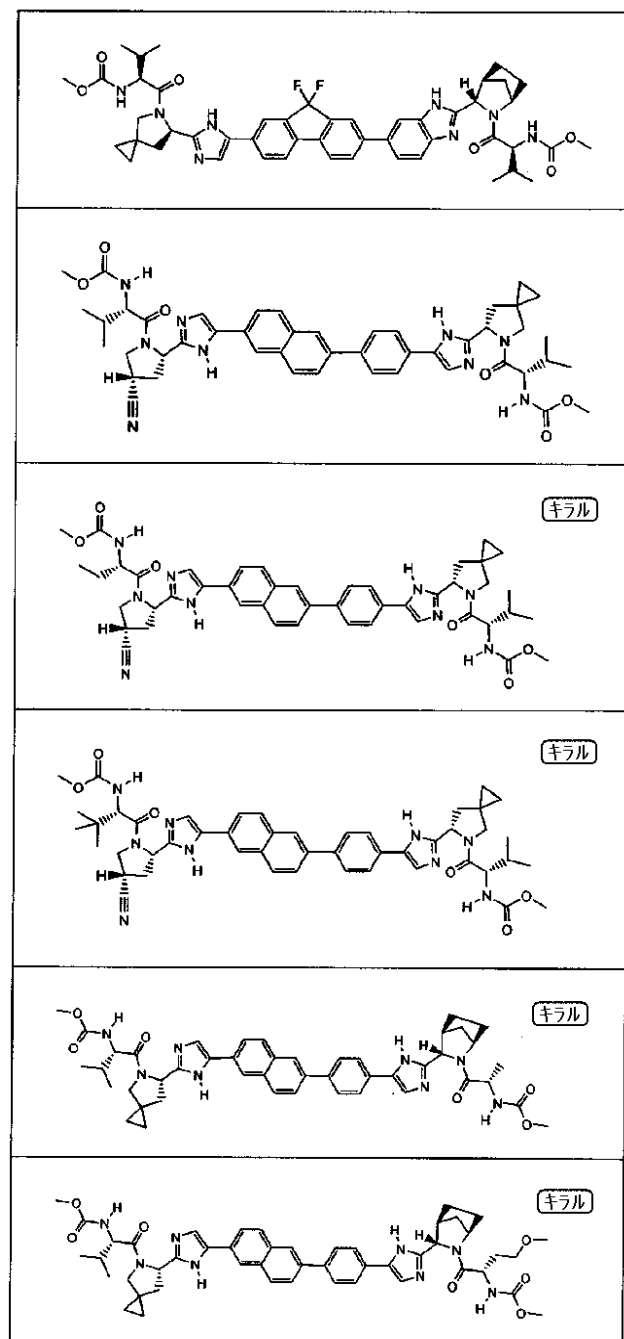
30



40

【1 0 0 5】

【化 4 2 2】



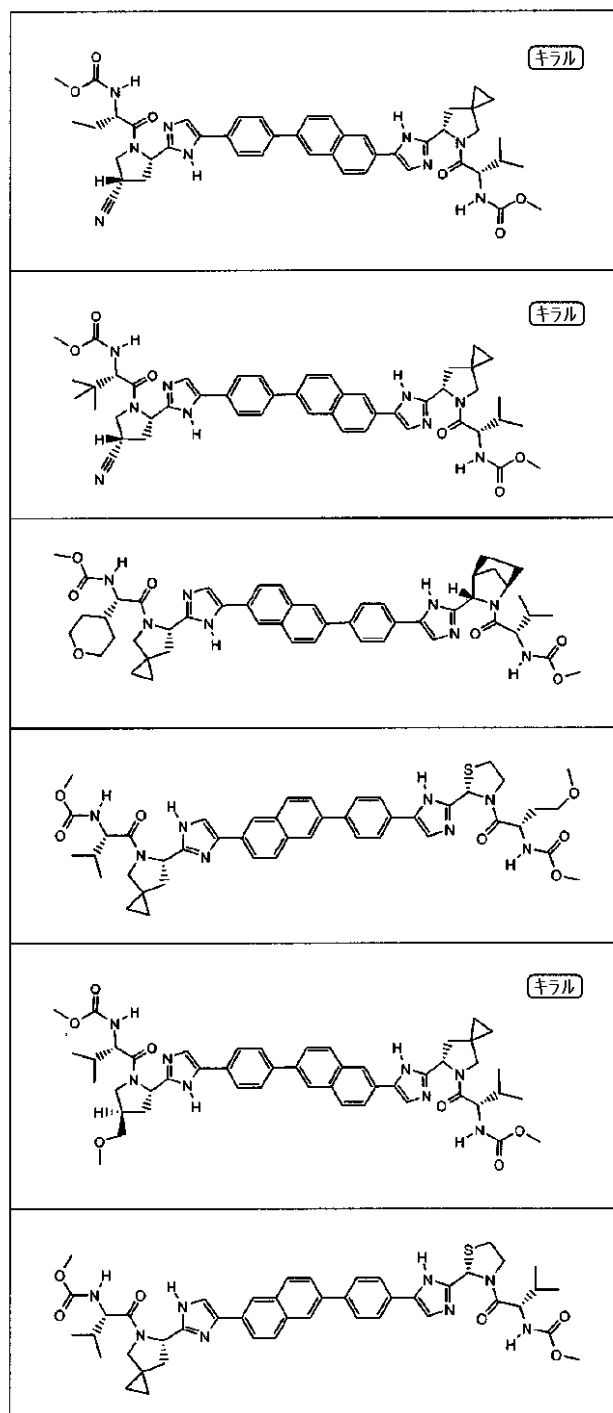
10

20

30

【1 0 0 6】

【化 4 2 3】



10

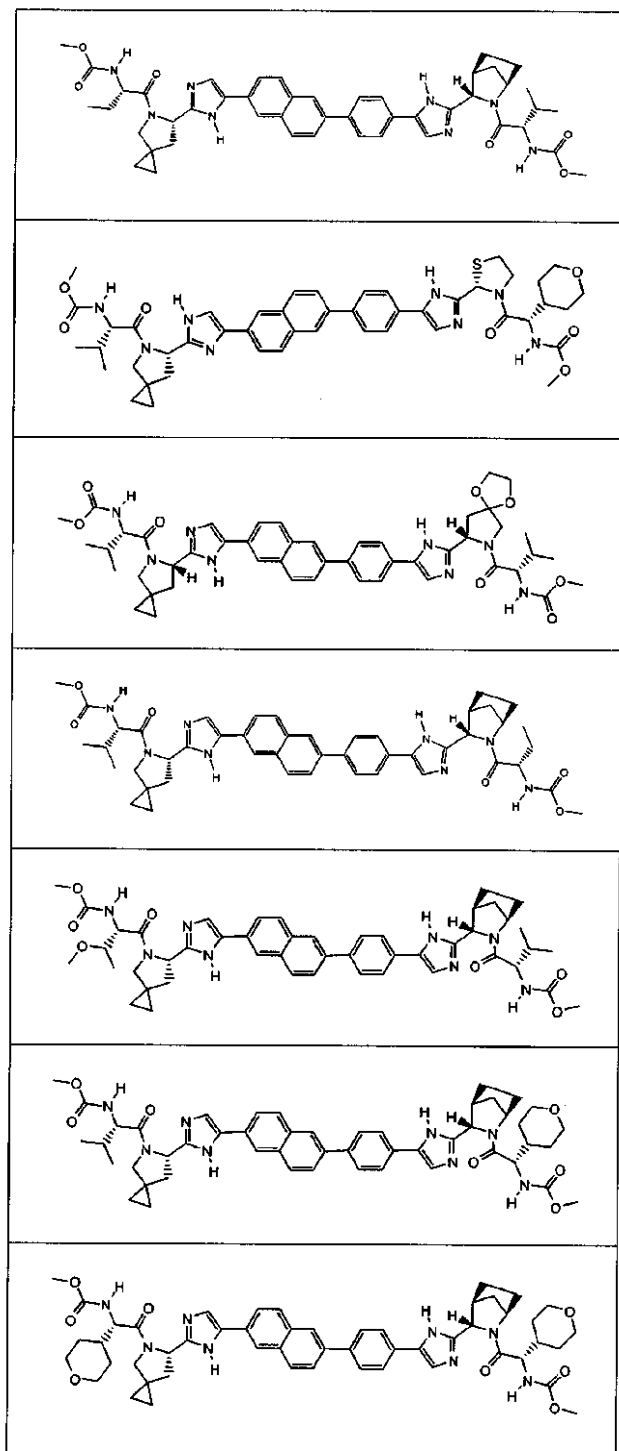
20

30

40

【1 0 0 7】

【化 4 2 4】



10

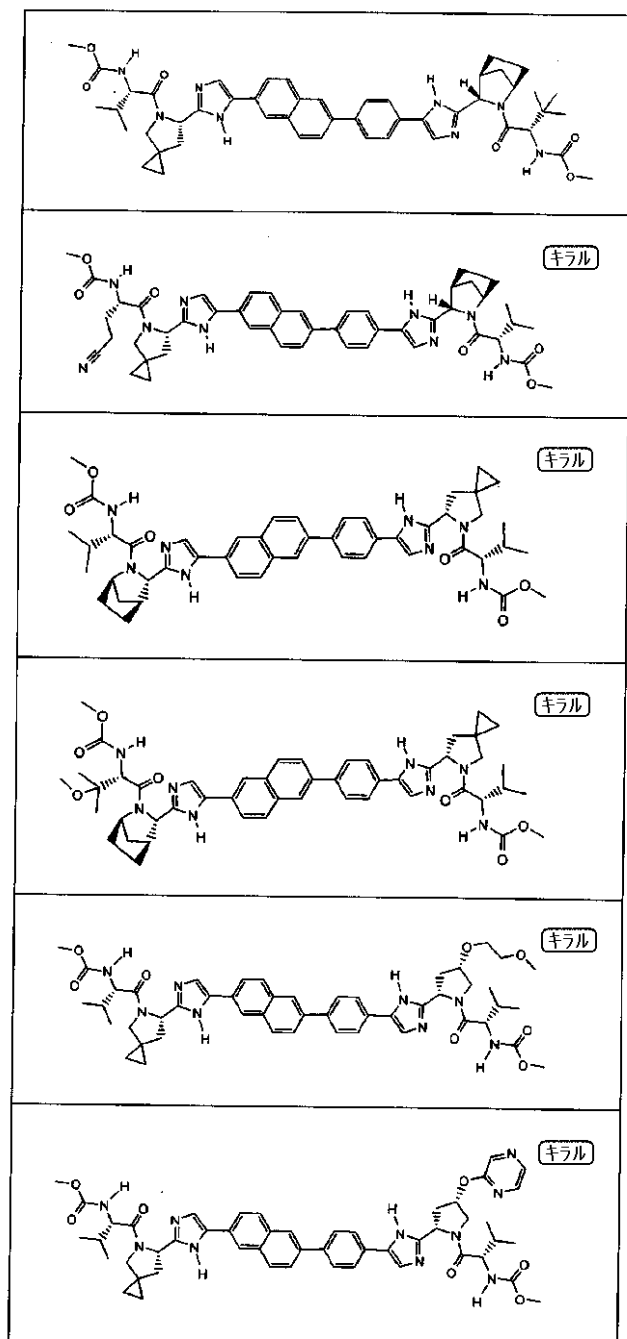
20

30

40

【1 0 0 8】

【化 4 2 5】



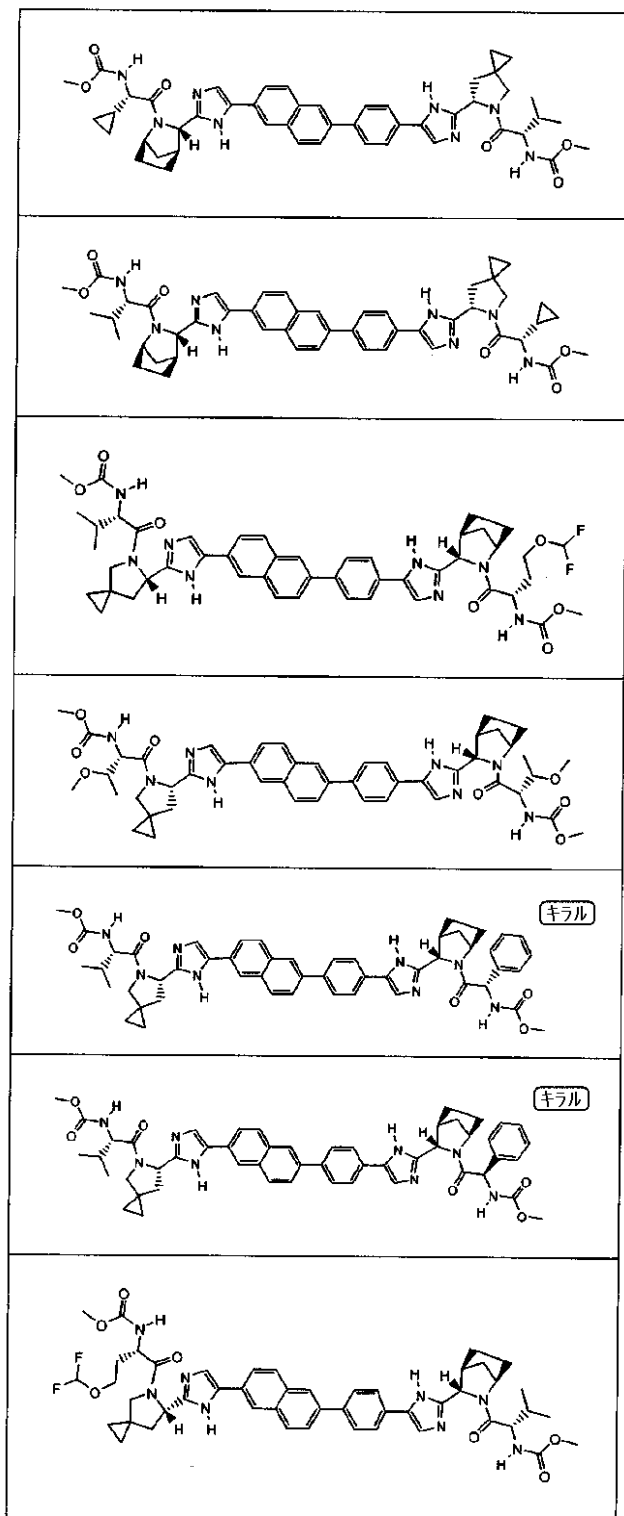
10

20

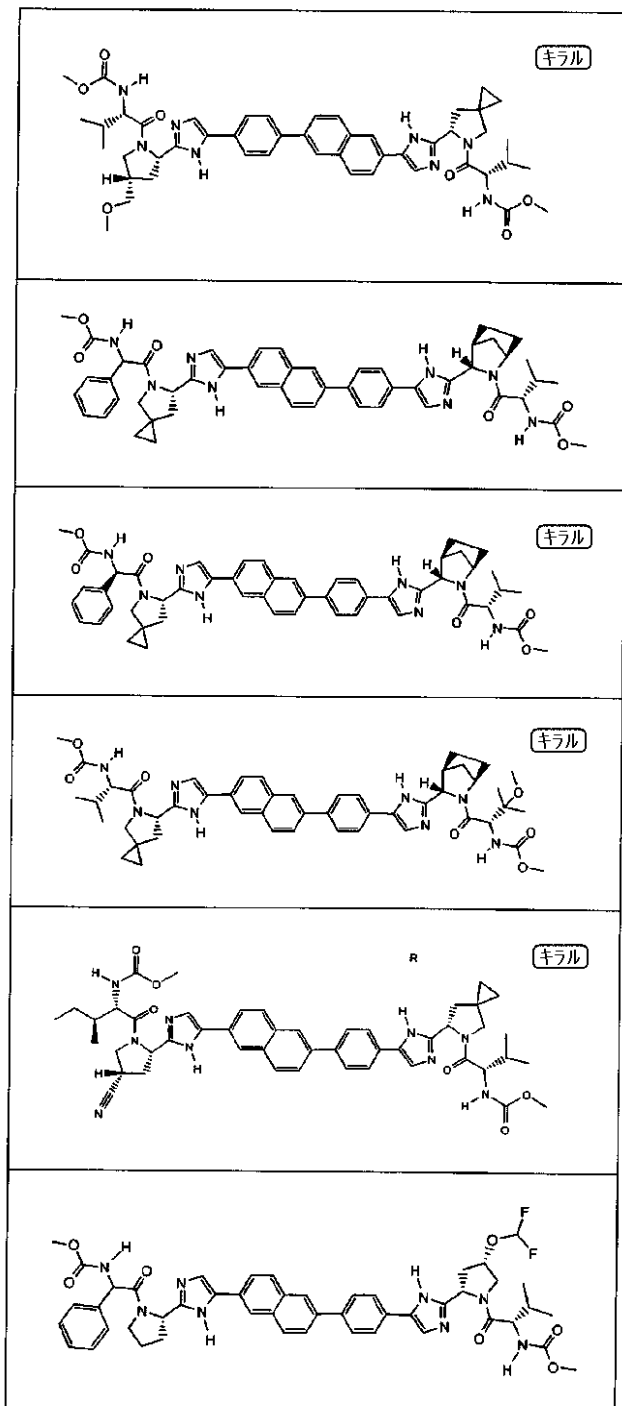
30

【1 0 0 9】

【化 4 2 6】



【化 4 2 7】



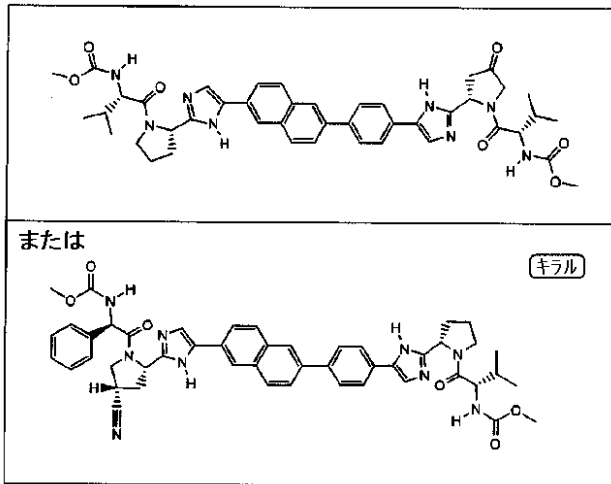
10

20

30

【1011】

【化 4 2 8】



10

【1 0 1 2】

ではない。

【1 0 1 3】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は式116である。

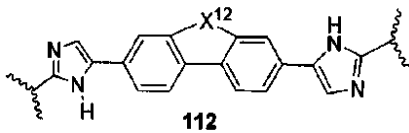
【1 0 1 4】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

20

【1 0 1 5】

【化 4 2 9】



である。

30

【1 0 1 6】

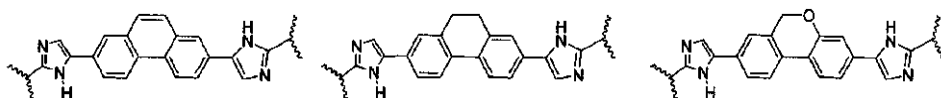
1つの特定の実施形態において、 X^{12} は： X^{12} は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CF_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

【1 0 1 7】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1 0 1 8】

【化 4 3 0】



40

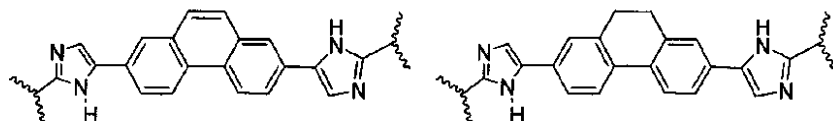
である。

【1 0 1 9】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1 0 2 0】

【化 4 3 1】



である。

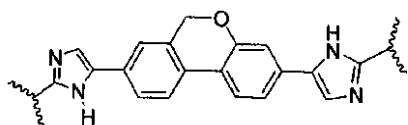
【1 0 2 1】

10

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1 0 2 2】

【化 4 3 2】



20

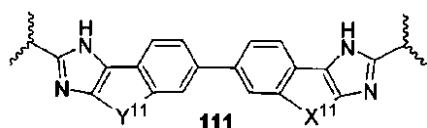
である。

【1 0 2 3】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1 0 2 4】

【化 4 3 3】



30

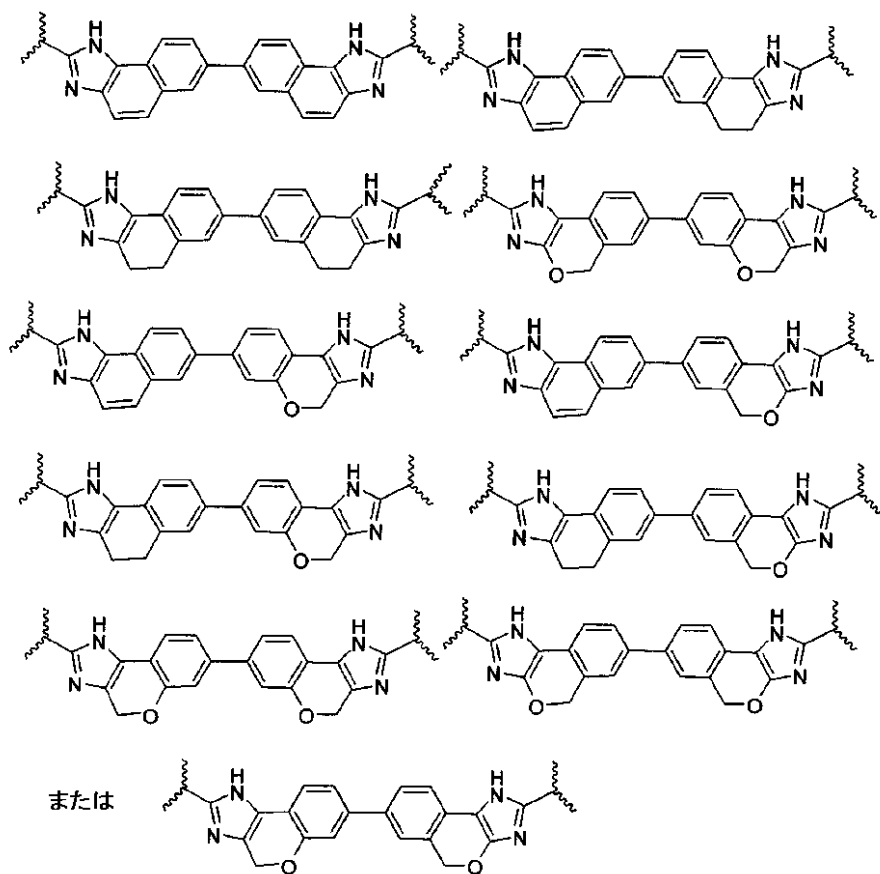
である。

【1 0 2 5】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1 0 2 6】

【化 4 3 4】



10

20

である。

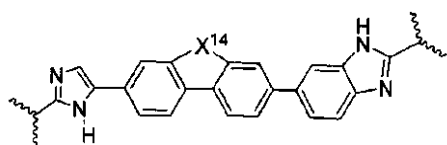
【1 0 2 7】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

30

【1 0 2 8】

【化 4 3 5】



である。

40

【1 0 2 9】

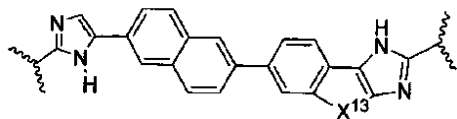
1つの特定の実施形態において、 X^{14} は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CF_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

【1 0 3 0】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1 0 3 1】

【化 4 3 6】



である。

【1 0 3 2】

10

1つの特定の実施形態において、 X^{13} は：

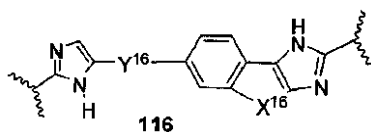
X^{13} は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CF_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

【1 0 3 3】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1 0 3 4】

【化 4 3 7】

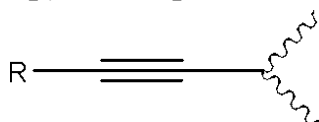


20

であり、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【1 0 3 5】

【化 4 3 8】



30

【1 0 3 6】

から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各Rは独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

X^{16} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ； $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり；そして

Y^{16} は、8個～12個の原子を含み、O、S、およびNから選択される1個以上のヘテロ原子を必要に応じて含む、二環式芳香族環系であり、この二環式環系は、ハロ、ハロアルキル、アルキルおよびオキソから独立して選択される1個以上の基を必要に応じて伴う。

40

【1 0 3 7】

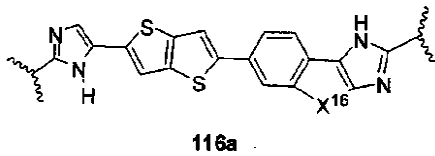
1つの特定の実施形態において、 Y^{16} は、ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリン、およびキナゾリンである。

【1 0 3 8】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1 0 3 9】

【化 4 3 9】



である。

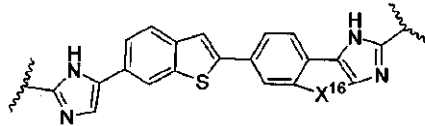
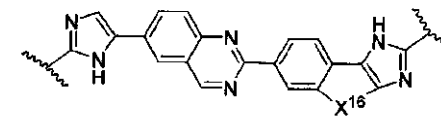
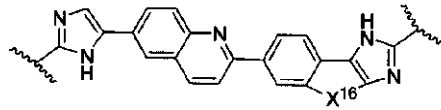
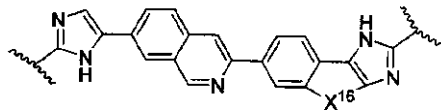
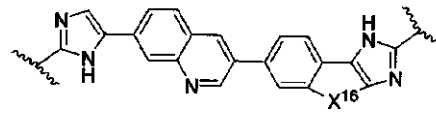
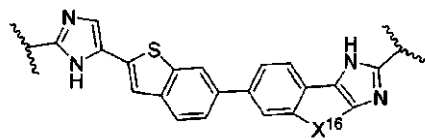
10

【1040】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1041】

【化 4 4 0】



である。

30

【1042】

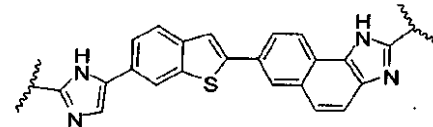
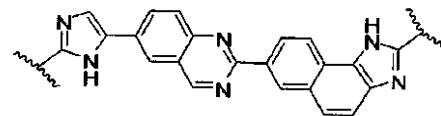
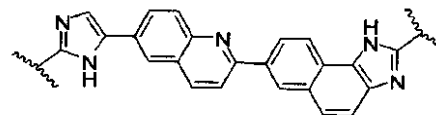
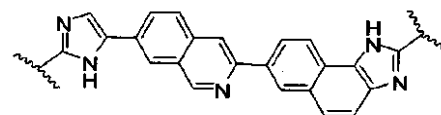
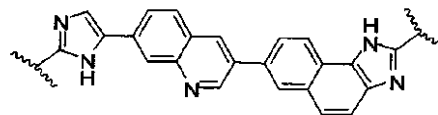
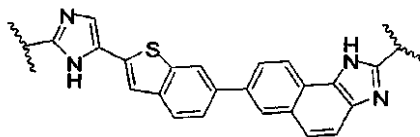
1つの特定の実施形態において、 X^{16} は： X^{16} は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CF_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

【1043】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1044】

【化 4 4 1】



50

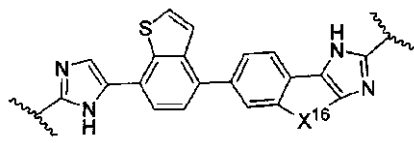
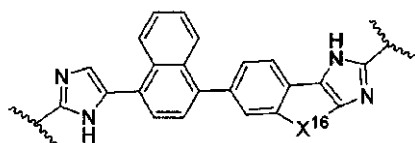
である。

【1045】

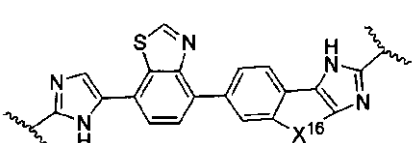
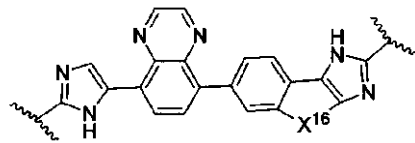
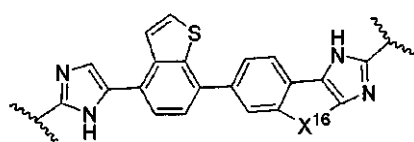
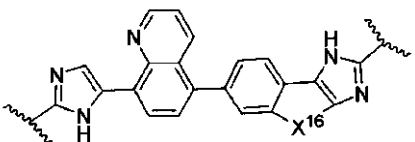
1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1046】

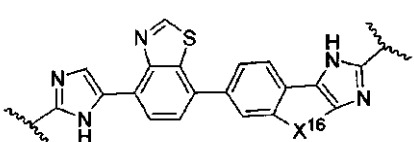
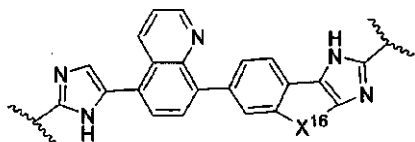
【化442】



10



20



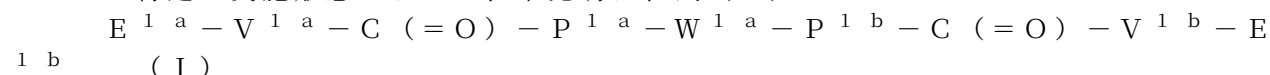
である。

【1047】

1つの特定の実施形態において、 X^{16} は、 CH_2-CH_2 、 CH_2-O 、 $O-CH_2$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CF_2-$ 、または $CH=CH$ である。

【1048】

1つの特定の実施形態において、本発明は、式(I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式(I)において：

E^{1a} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ であり、ここで R^{Ec} および R^{Ed} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカ

30

40

50

ルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアリルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

10

20

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアリル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアリル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアリル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、こ

30

40

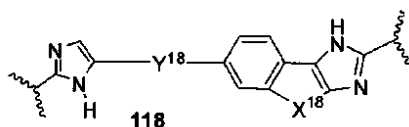
50

ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

W^{1a} は：

【1049】

【化443】

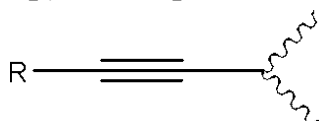


10

であり、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【1050】

【化444】



20

【1051】

から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

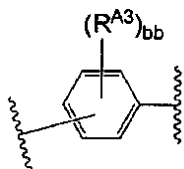
ここで各Rは独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Y^{18} は、 A^0 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^7 、 A^{15} 、 A^{16} 、および A^{20} から選択され；

各 A^0 は独立して：

【1052】

【化445】



30

であり、ここで：

各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして各 bb は独立して、0、1、2、3、または4であるか；あるいは

40

各 A^0 は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環で

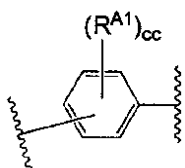
50

あり、この環は、1個、2個、3個、もしくは4個の R^{A^3} 基で必要に応じて置換されており；

各 A^1 は独立して；

【1053】

【化446】



10

であり、ここで；

各 R^{A^1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、一アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；そして

各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

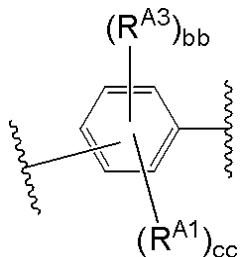
20

各 cc は独立して、1、2、3、または4であり；

各 A^2 は独立して；

【1054】

【化447】



30

【1055】

であり、ここで；

各 R^{A^1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、一アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；

各 R^{A^3} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

40

各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

R^a および R^b は独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキ

50

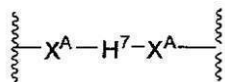
ルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；
各 b は、0、1、2、3、または4であり；各 c は、1、2、3、または4であり；
そして b と c との合計は、1、2、3、または4であり；

各 A^3 は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1個以上の R^{A1} 基で置換されており、そしてこの環は、1個以上の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

各 A^7 は独立して：

【1056】

【化448】



10

であり、ここで：

各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、この H^7 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

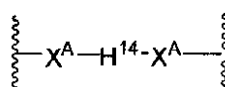
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず；そして各 R は独立して、Hまたはアルキルから選択され；

20

各 A^{15} は独立して：

【1057】

【化449】



30

であり、ここで：

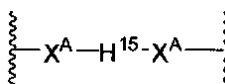
各 H^{14} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり、この三環式炭素環は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^{16} は独立して：

【1058】

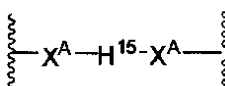
【化450】



40

【1059】

【化450A】



50

であり、ここで：

各 H^{15} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、この三環式複素環は、少なくとも 1 個のヘテロ原子をその環系内に含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

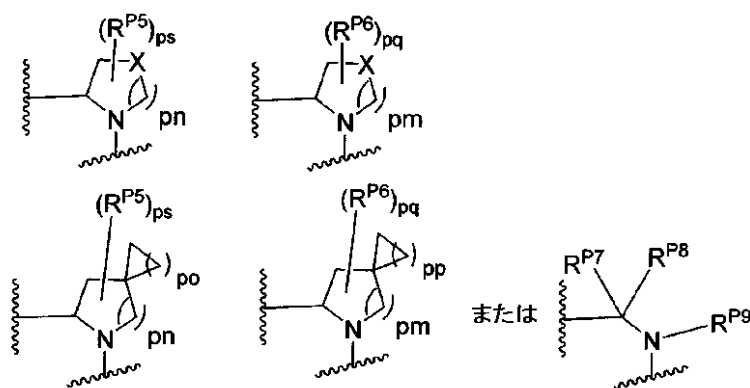
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、H またはアルキルから選択され；

各 A^{20} は独立して、5 員または 6 員のヘテロアリール環であり、このヘテロアリール環は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^0 は独立して：

【1060】

【化451】



であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；ただし、pn または pm が 0 である場合、X は、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および -NR^{Pa}R^{Pb} から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および -NR^{Pa}R^{Pb} から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または 4 であり；

pm および pn は独立して、0、1、または 2 であり；

po および pp は独立して、1、2、または 3 であり；

R^{P7} および R^{P8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および (NR^{Pa}R^{Pb}) アルキルから選択されるか；または R^{P7} および R^{P8} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽

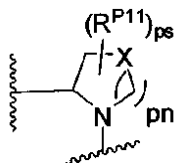
和環を形成し、この飽和環は、 NR^{P^z} 、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここで R^{P^z} は、水素およびアルキルから選択され；

R^{P^9} は、水素およびアルキルから選択され；

各 P^1 は独立して；

【1061】

【化452】



10

であり、ここで；

Xは、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 $\text{CHR}^{\text{P}^{10}}$ 、および $\text{C}(\text{R}^{\text{P}^{10}})_2$ から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、 CH_2 、 $\text{CHR}^{\text{P}^{10}}$ 、および $\text{C}(\text{R}^{\text{P}^{10}})_2$ から選択され；

各 $\text{R}^{\text{P}^{10}}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-\text{NR}^{\text{P}^a}\text{R}^{\text{P}^b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つの $\text{R}^{\text{P}^{11}}$ は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ 、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ カルボニルから選択され、ここで各 R^{h} は独立して、 $-\text{H}$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^{h} 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 $\text{R}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{h}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{h}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ であり；そして残りの $\text{R}^{\text{P}^{11}}$ は独立して、 R^{P^5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^{h} は独立して、 $-\text{H}$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリ

20

30

40

50

ールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

p_s は、1、2、3、または4であり；

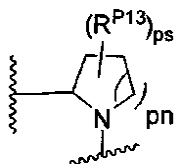
p_n は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【1062】

【化453】

10



の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキシ基で置換されており；

20

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

30

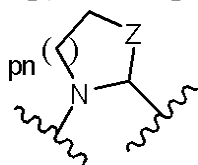
p_s は、0、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【1063】

【化454】



40

【1064】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または

50

複素環式環を形成し得；

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pn は、0、1、または2であり；

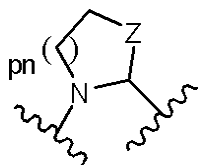
Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【1065】

【化455】



【1066】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 $R^{P^1^6}$ で必要に応じて置換されており、この基 $R^{P^1^6}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P^a}R^{P^b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

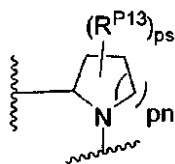
各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；

ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【1067】

【化456】



10

の環であり、この環において：

ps は、2、3、4、5、または 6 であり；

pn は、0、1 または 2 であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも 1 つの場合、同じ炭素に結合した 2 個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

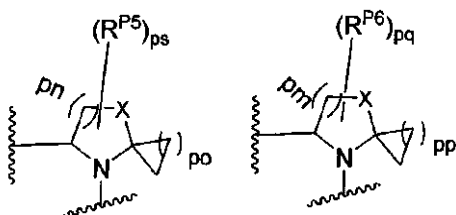
20

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【1068】

【化457】



30

であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 pn または pm が 0 である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

40

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

50

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または4であり；

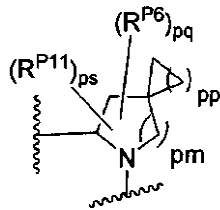
pm および pn は独立して、0、1、または2であり；

po および pp は独立して、1、2、または3であり；

各 $P^{1,2}$ は独立して；

【1069】

【化458】



10

であり、ここで：

各 R^{P^6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P^a}R^{P^b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm は独立して、0、1、または2であり；

pp は独立して、1、2、または3であり；

ps は、1、2、3、または4であり；

30

$R^{P^{1,1}}$ は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 $R^{h,h}$ は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの $R^{P^{1,1}}$ は独立して、 R^{P^5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオ

40

50

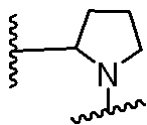
キシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリーロキシアルキルオキシ、ヘテロアリーロキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

10

各 P^{15} は：

【1070】

【化459】



【1071】

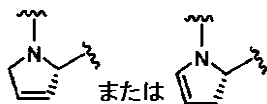
であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

20

各 P^{18} は：

【1072】

【化460】



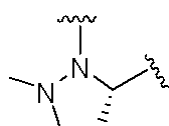
30

であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

各 P^{19} は：

【1073】

【化461】



【1074】

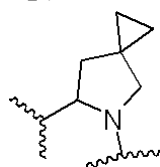
であり；

40

各 P^{20} は：

【1075】

【化462】



【1076】

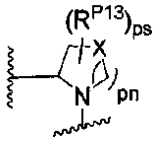
50

であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【1077】

【化463】



10

の環であり、

p_s は2であり、

p_n は、0、1または2であり；

X は、O、S、S(O)、SO₂、またはCH₂から選択され；ただし、 p_n が0である場合、 X はCH₂であり、

各 R^{P13} は独立して、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

20

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および(NR^cR^d)カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、-C(NCN)OR[']、および-C(NCN)NR^xR^yから選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の-NR^eR^f基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換ア

30

40

50

リールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；そして

各 R^{9b} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

X^{18} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ； $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ である。

【1078】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1079】

10

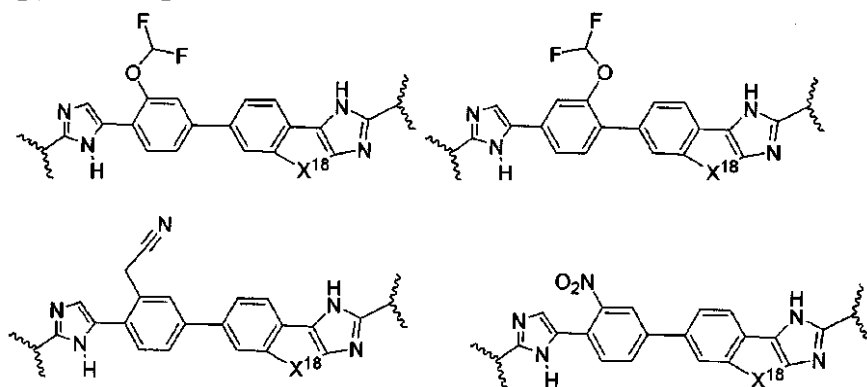
20

30

40

50

【化 4 6 4】



10

である。

【1080】

1つの特定の実施形態において、 X^{18} は： X^{16} は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CF_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

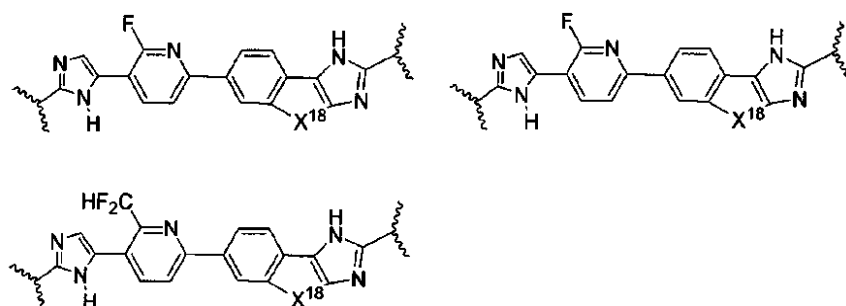
【1081】

20

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1082】

【化 4 6 5】



30

である。

【1083】

1つの特定の実施形態において、 X^{18} は、 X^{16} は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CF_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

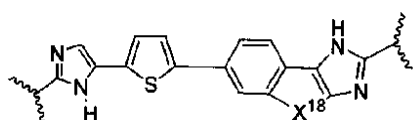
【1084】

40

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1085】

【化 4 6 6】



50

である。

【1086】

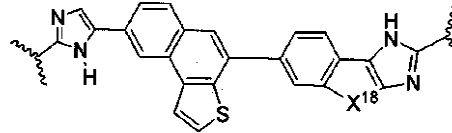
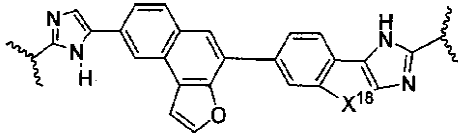
1つの特定の実施形態において、 X^{18} は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CF_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

【1087】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1088】

【化467】



10

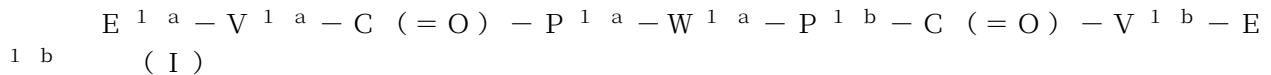
である。

【1089】

1つの特定の実施形態において、 X^{18} は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CF_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

【1090】

1つの特定の実施形態において、本発明は、式(I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式(I)において：

E^{1a} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

各 E^0 は独立して、 $-NR^eR^f$ であり、ここで R^e および R^f は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^xR^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルの

20

30

40

50

ヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各E¹は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各V⁰は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

P^{1a}およびP^{1b}は各々独立して、P⁰、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P¹⁰、P¹²、P¹⁵、P¹⁸、P¹⁹、およびP³⁰から選択され；

各P⁰は独立して；

【1091】

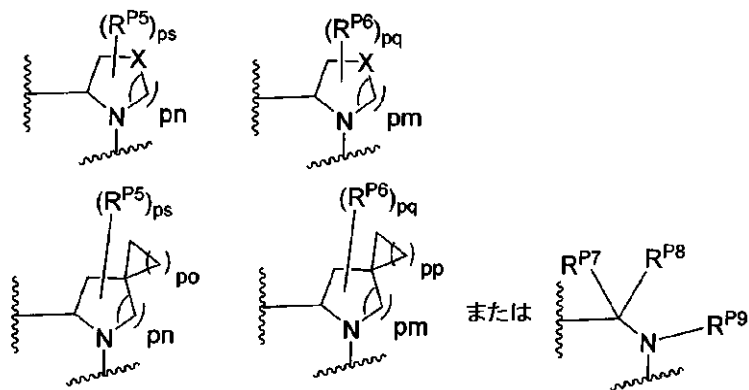
10

20

30

40

【化 4 6 8】



10

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

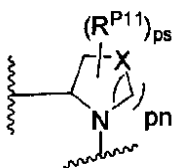
R^{P7}およびR^{P8}は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および(NR^{Pa}R^{Pb})アルキルから選択されるか；またはR^{P7}およびR^{P8}は、これらが結合している炭素原子と一緒に、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、NR^{Pz}、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここでR^{Pz}は、水素およびアルキルから選択され；

R^{P9}は、水素およびアルキルから選択され；

各P¹は独立して；

【1092】

【化 4 6 9】



40

50

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；ただし、p_nが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；

各R^{P 1 0}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a}およびR^{P b}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{P a}およびR^{P b}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つのR^{P 1 1}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^{h h}R^h、(NR^{h h}R^h)アルキル、(NR^{h h}R^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各R^{h h}は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂R^h、-C(=O)R^h、-C(=O)NR^hR^hであり；そして残りのR^{P 1 1}は独立して、R^{P 5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

p_sは、1、2、3、または4であり；

p_nは、0、1、または2であり；

各P³は独立して、式：

【1093】

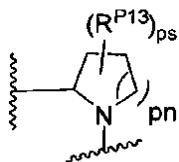
10

20

30

40

【化 4 7 0】



の環であり、この環において：

10

この環は、1 個以上のオキシ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

20

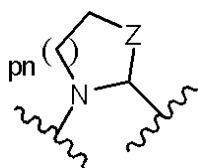
ps は、0、1、2、3、または 4 であり；

pn は、0、1、または 2 であり；

各 P^5 は独立して、式：

【1094】

【化 4 7 1】



30

【1095】

の環であり、この環において：

この環は、1 個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および NR^pR^b から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3 員～6 員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

40

R^p および R^b は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^p および R^b は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pn は、0、1、または 2 であり；

Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキ

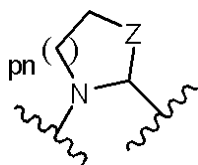
50

ル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【1096】

【化472】



10

【1097】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリーール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリーール、もしくはアリーールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

30

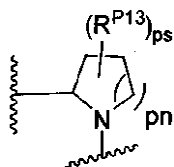
各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個の N 結合および1個の C 結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

40

各 P^8 は独立して、式：

【1098】

【化 4 7 3】



の環であり、この環において：

10

p_s は、2、3、4、5、または6であり；

p_n は、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

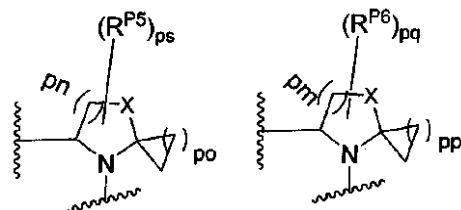
R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

各 P^{10} は独立して：

【1099】

【化 4 7 4】



30

であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 p_n または p_m が0である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

40

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p_q および p_s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

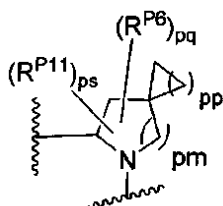
p_m および p_n は独立して、0、1、または2であり；

50

p o および p p は独立して、1、2、または3であり；
各 P^{12} は独立して：

【1100】

【化475】



10

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

p q は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p m は独立して、0、1、または2であり；

p p は独立して、1、2、または3であり；

p s は、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、(NR^hR^h)アルキル、(NR^hR^h)カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、

30

40

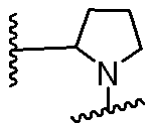
50

ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【1101】

【化476】



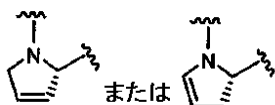
【1102】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【1103】

【化477】

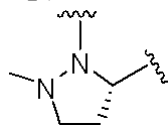


であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

各 P^{19} は：

【1104】

【化478】



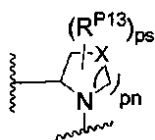
【1105】

であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【1106】

【化479】



の環であり、

p_s は2であり、

p_n は、0、1または2であり；

X は、O、S、S(O)、 SO_2 、または CH_2 から選択され；ただし、 p_n が0であ

10

20

30

40

50

る場合、XはCH₂であり、

各R^{P 1 3}は独立して、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合した2個の基R^{P 1 3}は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

各R^{9 a}は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および(NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^cおよびR^dは独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、-C(NCN)OR[']、および-C(NCN)NR^xR^yから選択され、ここでR[']は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の-NR^eR^f基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；R^eおよびR^fは独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、-(NR^xR^y)アルキル、および-(NR^xR^y)カルボニルから選択され；R^xおよびR^yは独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および(NR^{x'}R^{y'})カルボニルから選択され、ここでR^{x'}およびR^{y'}は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各R^{9 b}は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および(NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^cおよびR^dは独立して、水素、アル

10

20

30

40

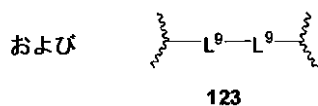
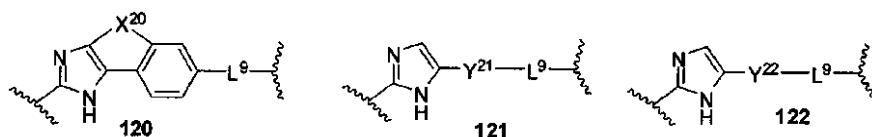
50

ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここでR'は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の-NR^eR^f基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；R^eおよびR^fは独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され；R^XおよびR^Yは独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および(NR^{X'}R^{Y'})カルボニルから選択され、ここでR^{X'}およびR^{Y'}は独立して、水素およびアルキルから選択され；

W^{1a}は：

【1107】

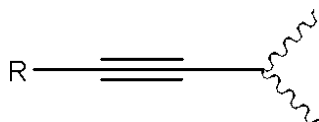
【化480】



から選択され、ここで各W^{1a}は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【1108】

【化481】



【1109】

から独立して選択される1個以上(例えば、1個、2個、3個、もしくは4個)の基で必

要に応じて置換されており；

ここで各Rは独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

X^{20} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ； $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

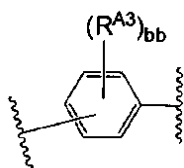
Y^{21} は、8個～12個の原子を含み、O、S、およびNから選択される1個以上のヘテロ原子を必要に応じて含む、二環式芳香族環系であり、この二環式環系は、ハロ、ハロアルキル、アルキルおよびオキソから独立して選択される1個以上の基を必要に応じて伴い；

Y^{22} は、 A^0 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^7 、 A^{15} 、 A^{16} 、および A^{20} から選択され；

各 A^0 は独立して：

【1110】

【化482】



であり、ここで：

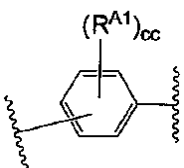
各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして各bbは独立して、0、1、2、3、または4であるか；あるいは

各 A^0 は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1個、2個、3個、もしくは4個の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

各 A^1 は独立して：

【1111】

【化483】



であり、ここで：

各 R^{A1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シク

10

20

30

40

50

ロアルキル、複素環、（シクロアルキル）アルキル、（複素環）アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；そして

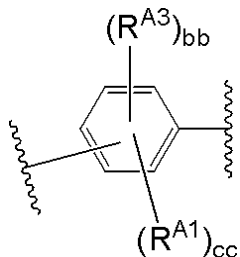
各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

各 $c c$ は独立して、1、2、3、または4であり；

各 A^2 は独立して：

【1 1 1 2】

【化 4 8 4】



10

【1 1 1 3】

であり、ここで：

各 R^{A1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、—アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、（ハロ）シクロアルキル、複素環、（シクロアルキル）アルキル、（複素環）アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；

20

各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、— NR^aR^b 、（ NR^aR^b ）アルキル、および（ NR^aR^b ）カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

30

各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

R^a および R^b は独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各 $b b$ は、0、1、2、3、または4であり；各 $c c$ は、1、2、3、または4であり；そして $b b$ と $c c$ との合計は、1、2、3、または4であり；

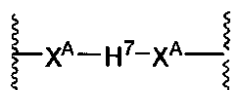
各 A^3 は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1個以上の R^{A1} 基で置換されており、そしてこの環は、1個以上の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

40

各 A^7 は独立して：

【1 1 1 4】

【化 4 8 5】



であり、ここで：

50

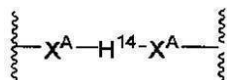
各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、この H^7 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず；そして各 R は独立して、H またはアルキルから選択され；

各 A^{15} は独立して：

【1 1 1 5】

【化 4 8 6】



10

であり、ここで：

各 H^{14} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり、この三環式炭素環は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

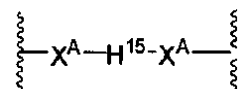
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、H またはアルキルから選択され；

20

各 A^{16} は独立して：

【1 1 1 6】

【化 4 8 7】



30

であり、ここで：

各 H^{15} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、この三環式複素環は、少なくとも 1 個のヘテロ原子をその環系内に含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、H またはアルキルから選択され；

各 A^{20} は独立して、5 員または 6 員のヘテロアリール環であり、このヘテロアリール環は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

40

各 L^9 は独立して、縮合した四環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、ハロ、 $-R^{L9}$ 、 $-OR^{L9}$ 、 $-SR^{L9}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{L9})C(=O)R^{L9}$ 、 $-C(=O)R^{L9}$ 、 $-OC(=O)R^{L9}$ 、 $-C(O)OR^{L9}$ 、 $-C(=O)NR^{L9}$ 、 $-S(=O)R^{L9}$ 、 $-S(=O)_2OR^{L9}$ 、 $-S(=O)_2R^{L9}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{L9}$ 、 $-S(=O)_2NR^{L9}$ 、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

50

各 R^{19} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；そして

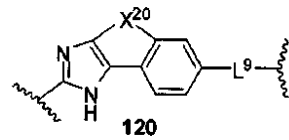
R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択される。

【1117】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1118】

【化488】



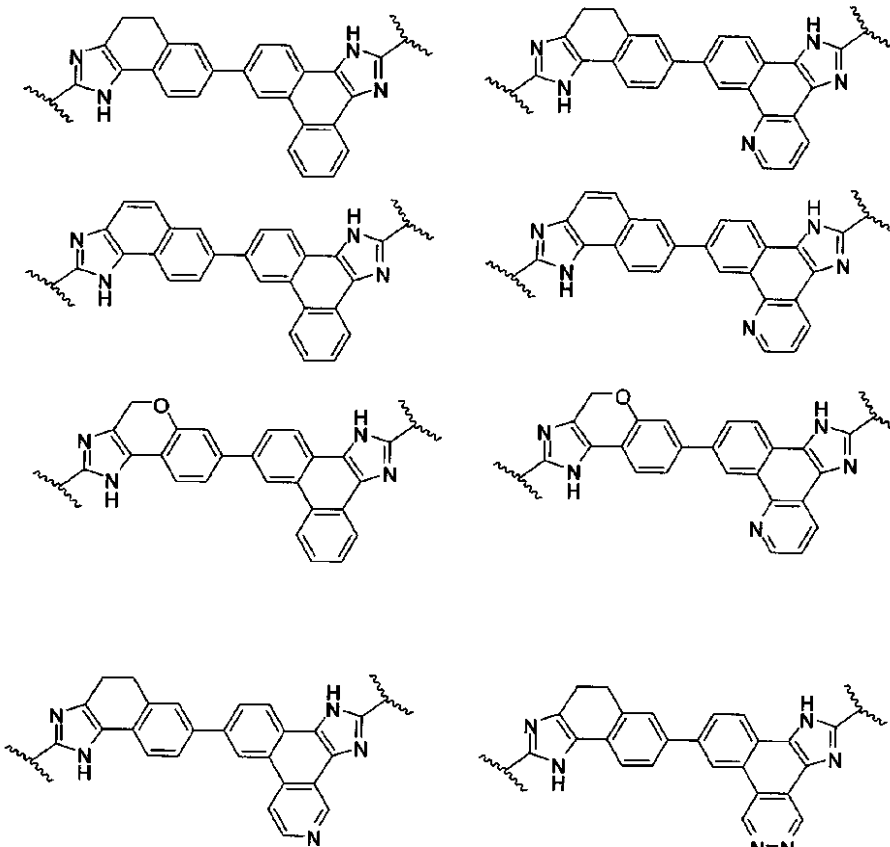
である。

【1119】

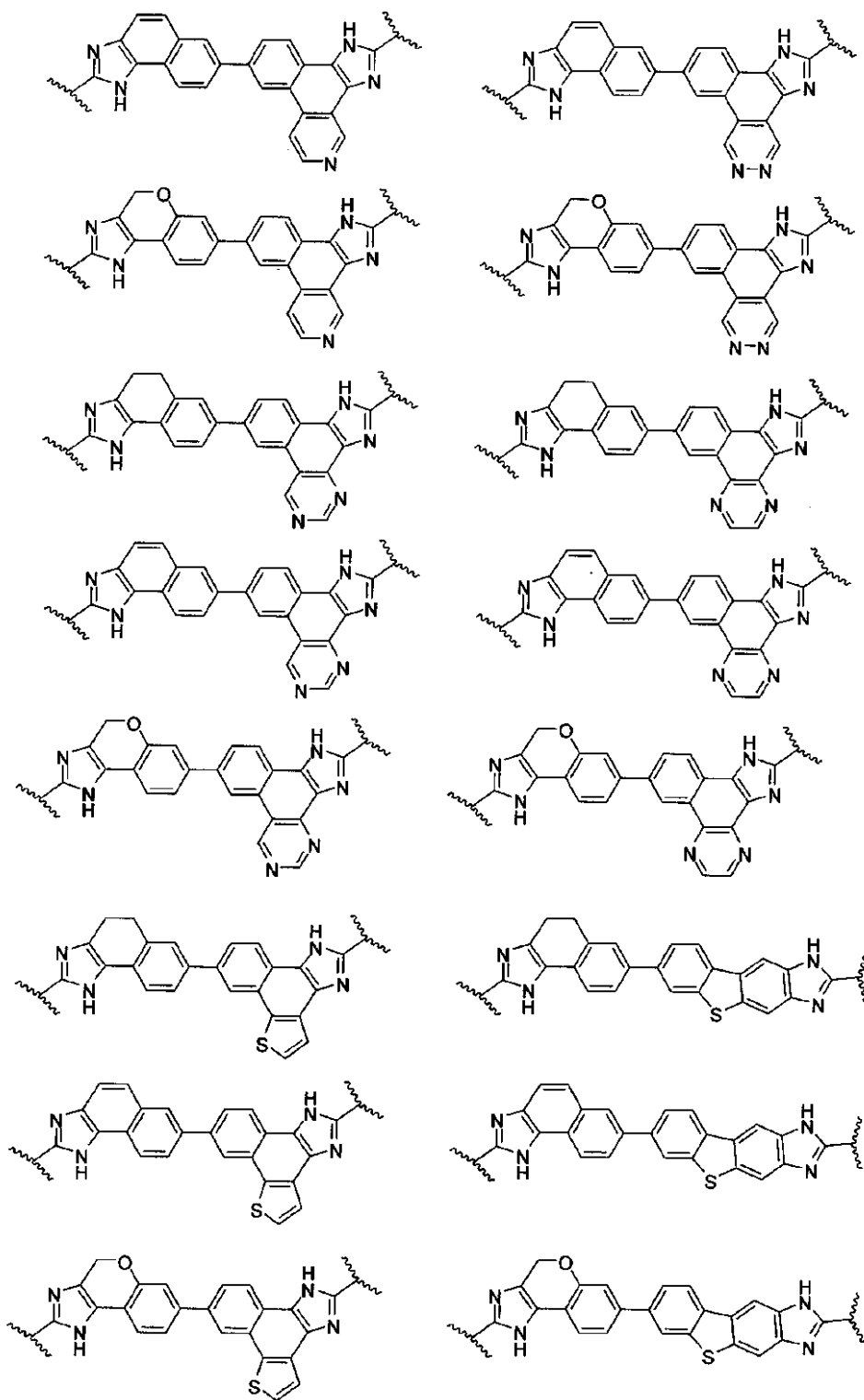
1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1120】

【化489】

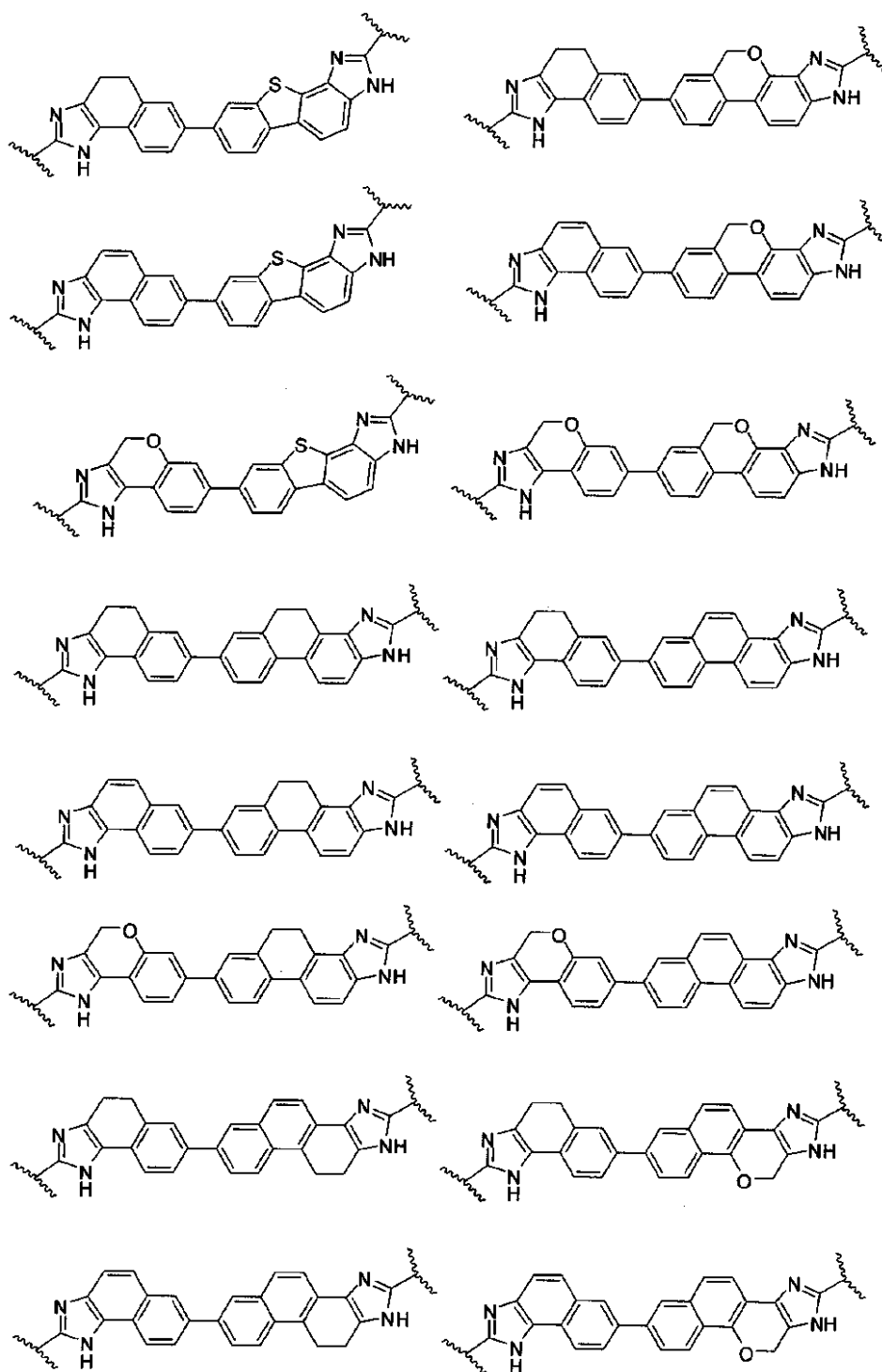


【化 4 9 0】



【 1 1 2 2 】

【化 4 9 1】



10

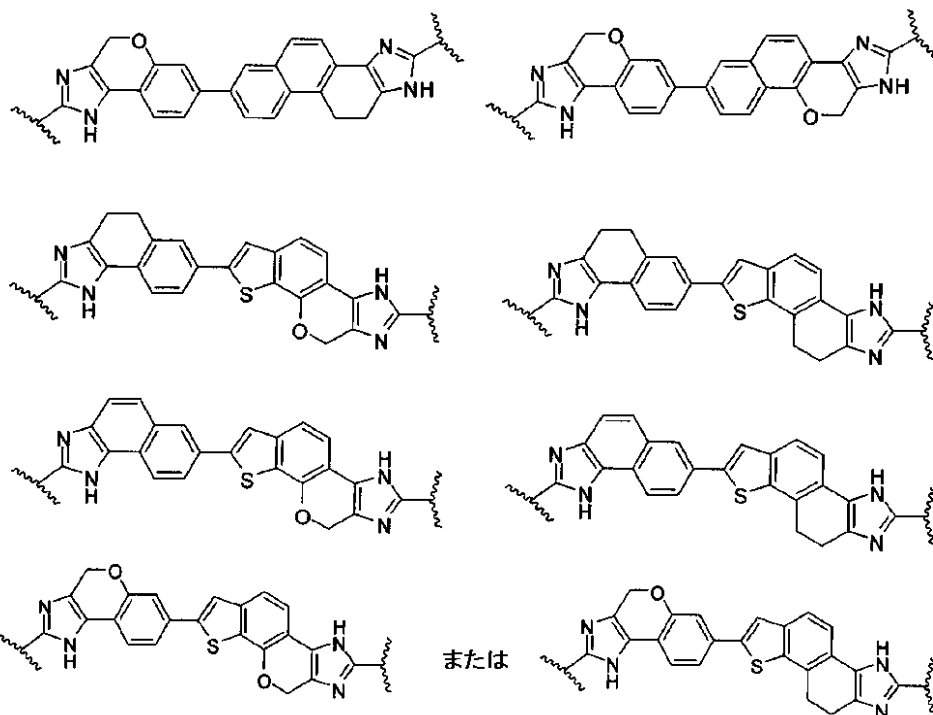
20

30

40

【 1 1 2 3 】

【化 4 9 2】



10

20

【1 1 2 4】

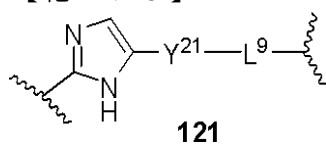
である。

【1 1 2 5】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1 1 2 6】

【化 4 9 3】



30

【1 1 2 7】

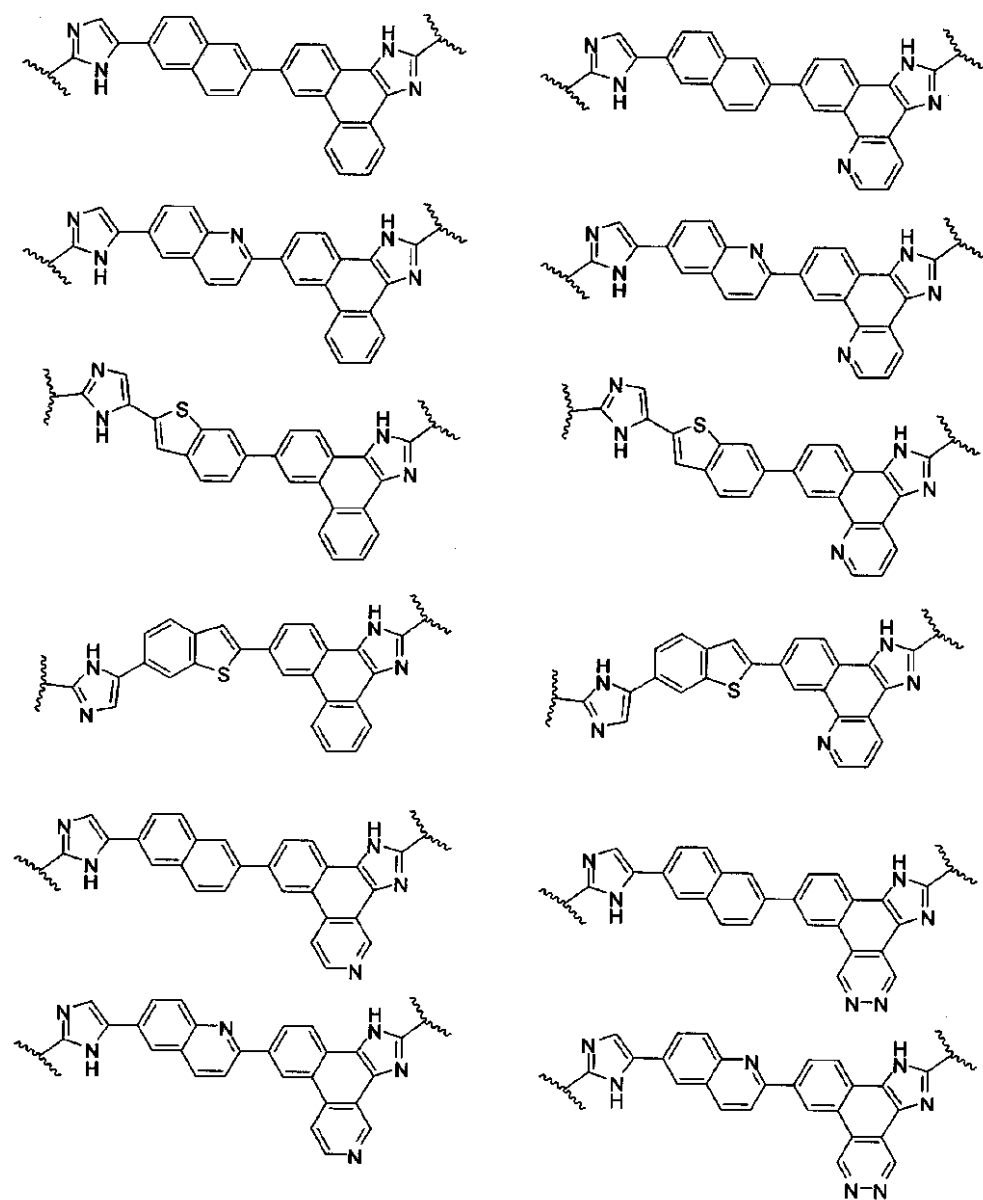
である。

【1 1 2 8】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

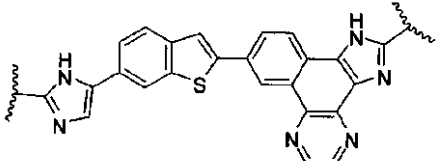
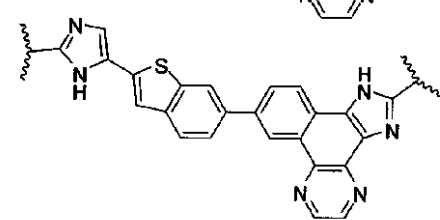
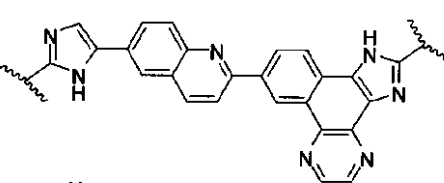
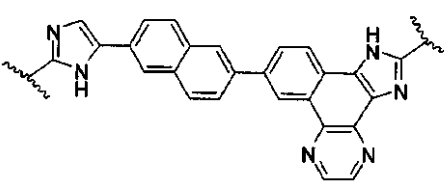
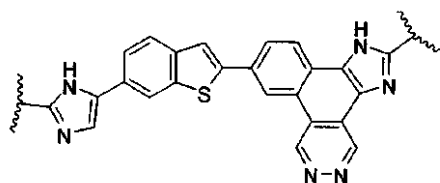
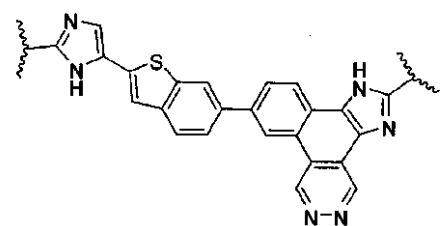
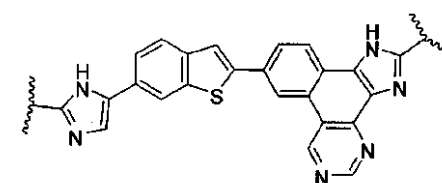
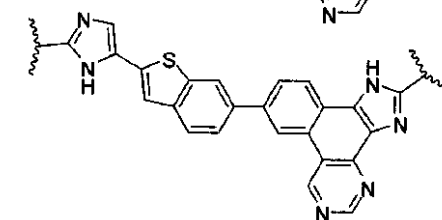
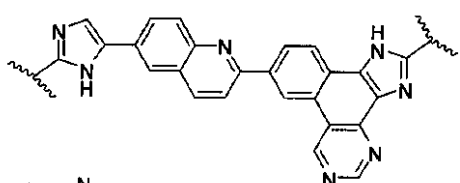
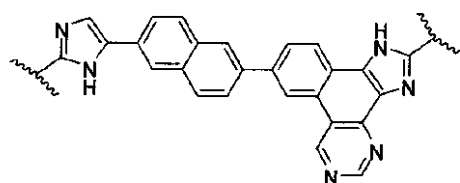
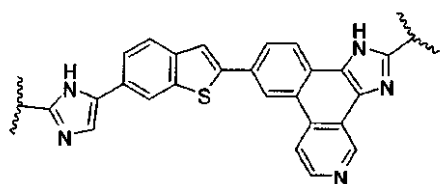
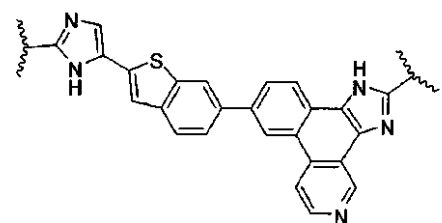
【1 1 2 9】

【化 4 9 4】



【1130】

【化 4 9 5】



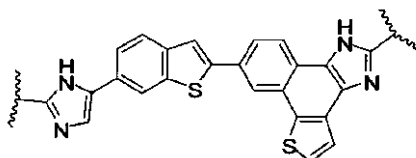
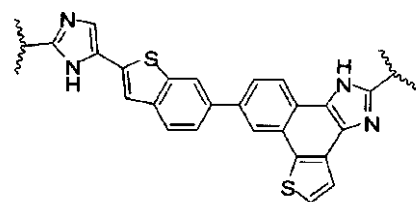
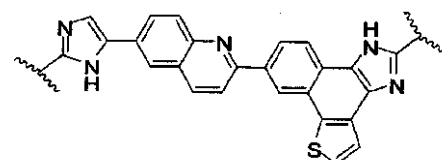
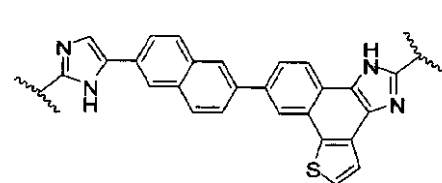
10

20

30

【 1 1 3 1】

【化 4 9 6】



または

40

【 1 1 3 2】

である。

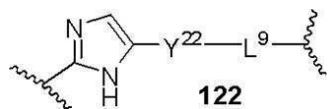
50

【1133】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1134】

【化497】



【1135】

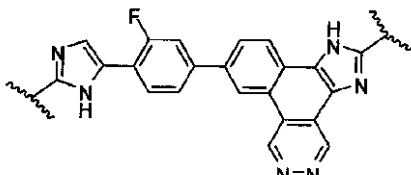
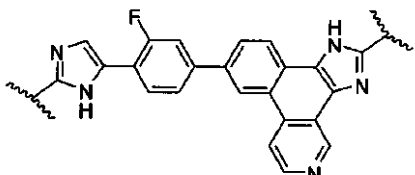
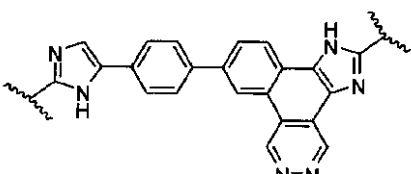
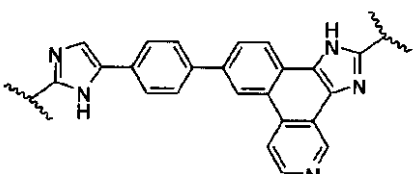
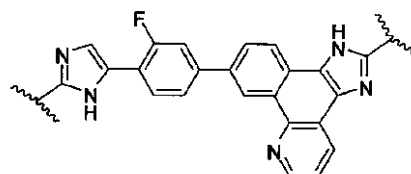
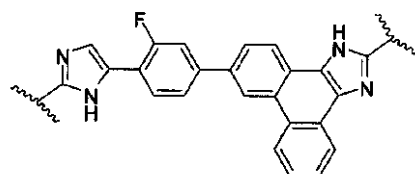
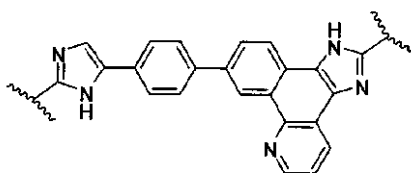
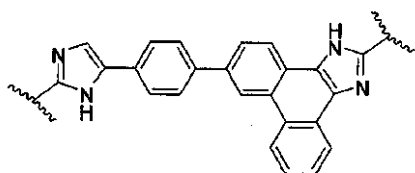
である。

【1136】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1137】

【化498】



【1138】

10

20

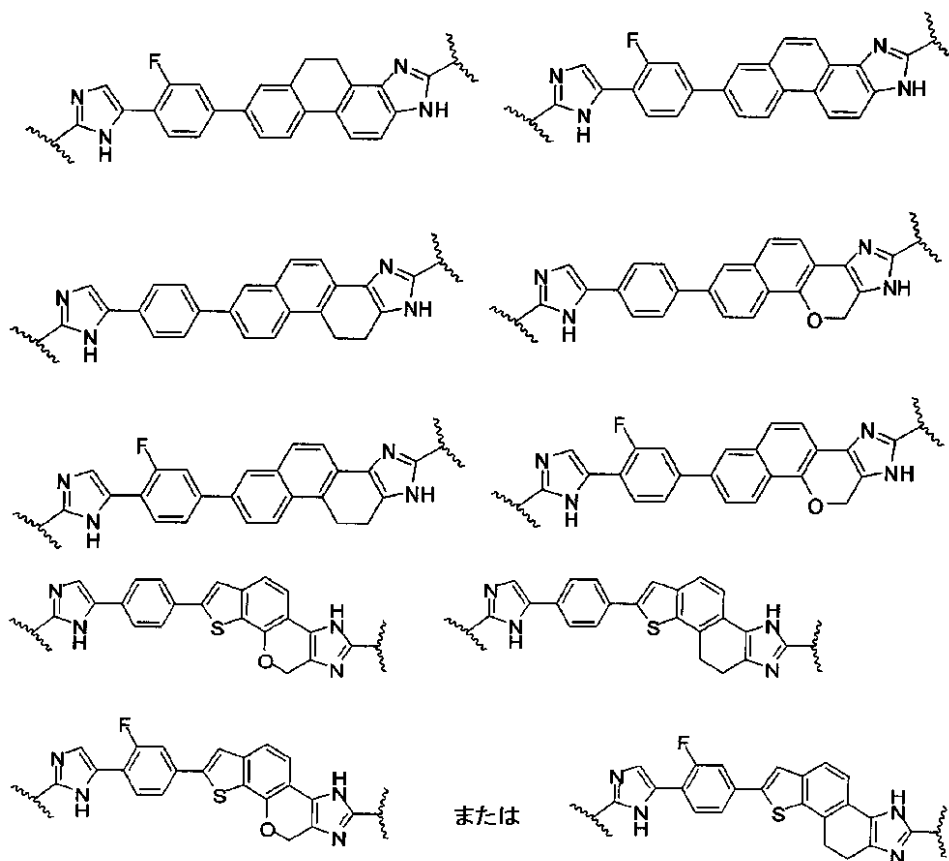
30

10



30

【化 5 0 0】



【1 1 4 0】

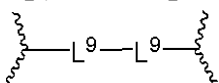
である。

【1 1 4 1】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1 1 4 2】

【化 5 0 1】

**123**

【1 1 4 3】

である。

【1 1 4 4】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

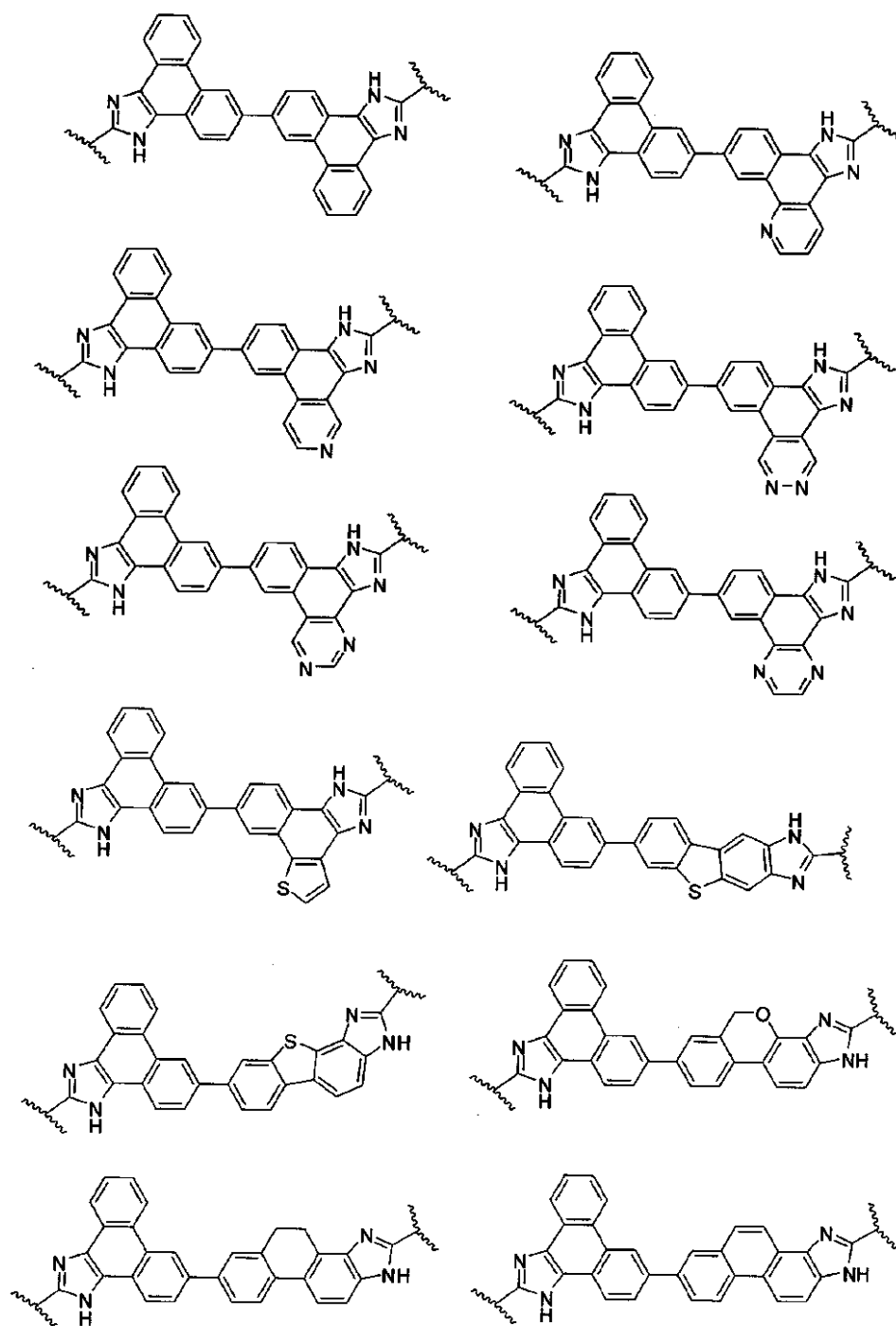
【1 1 4 5】

10

20

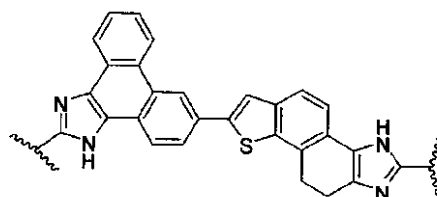
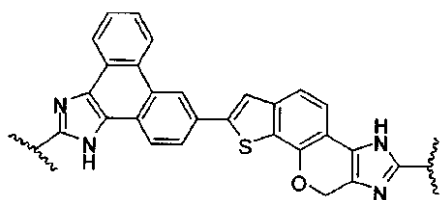
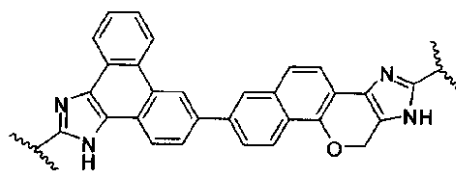
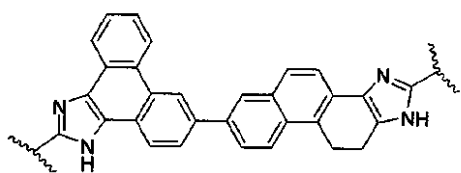
30

【化 5 0 2】

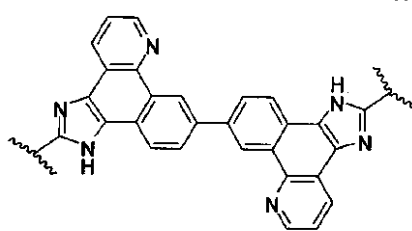
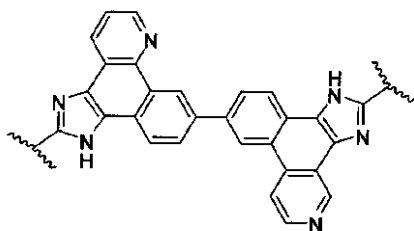


【1 1 4 6】

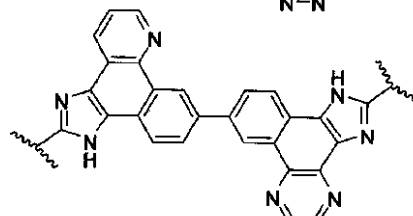
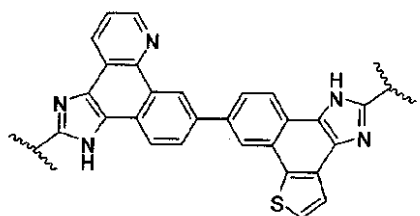
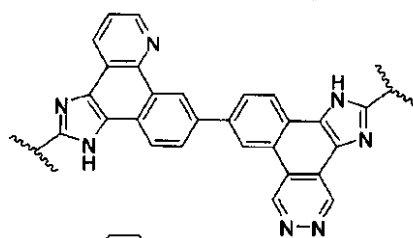
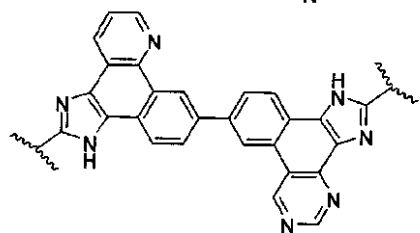
【化 5 0 3】



10



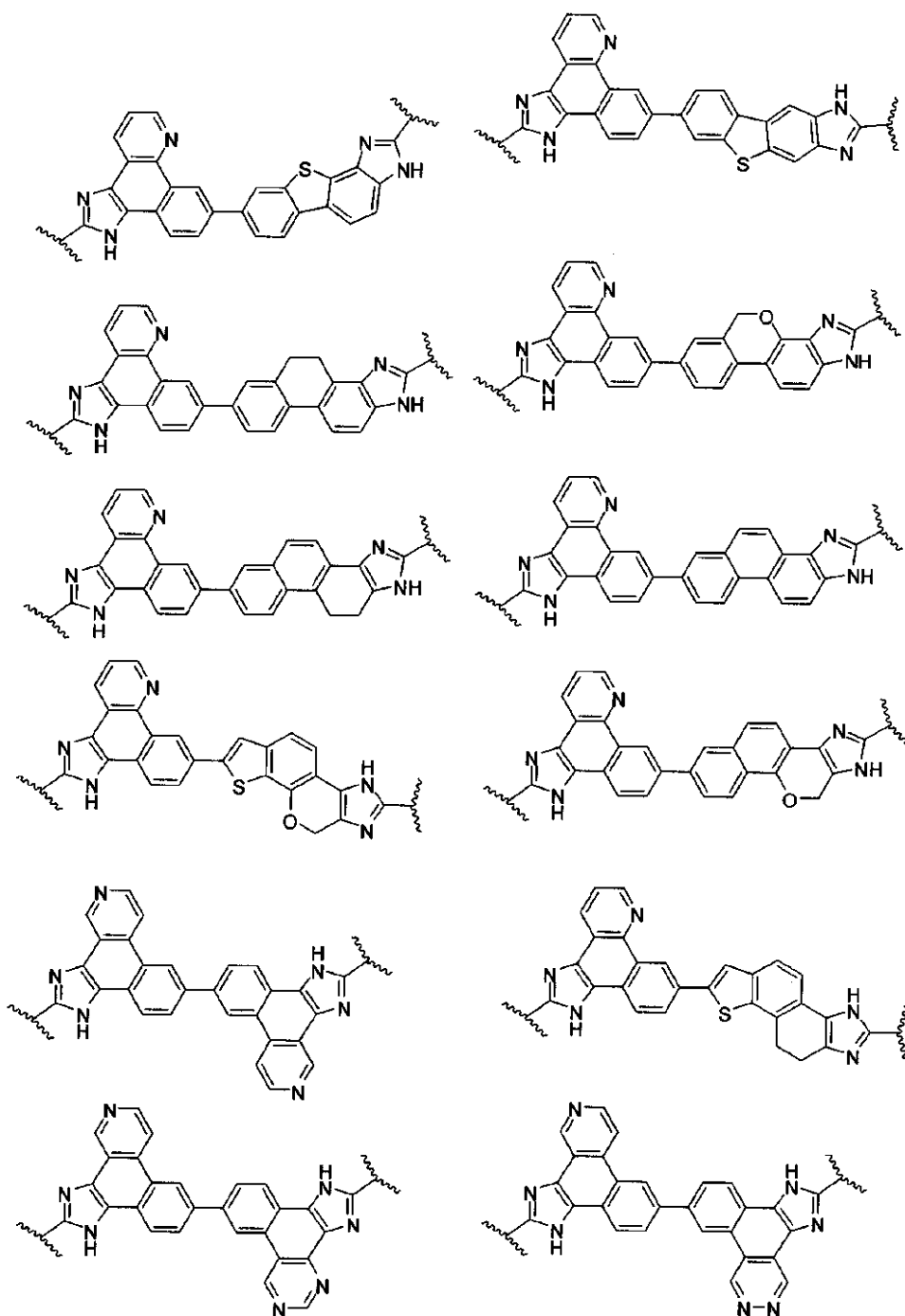
20



30

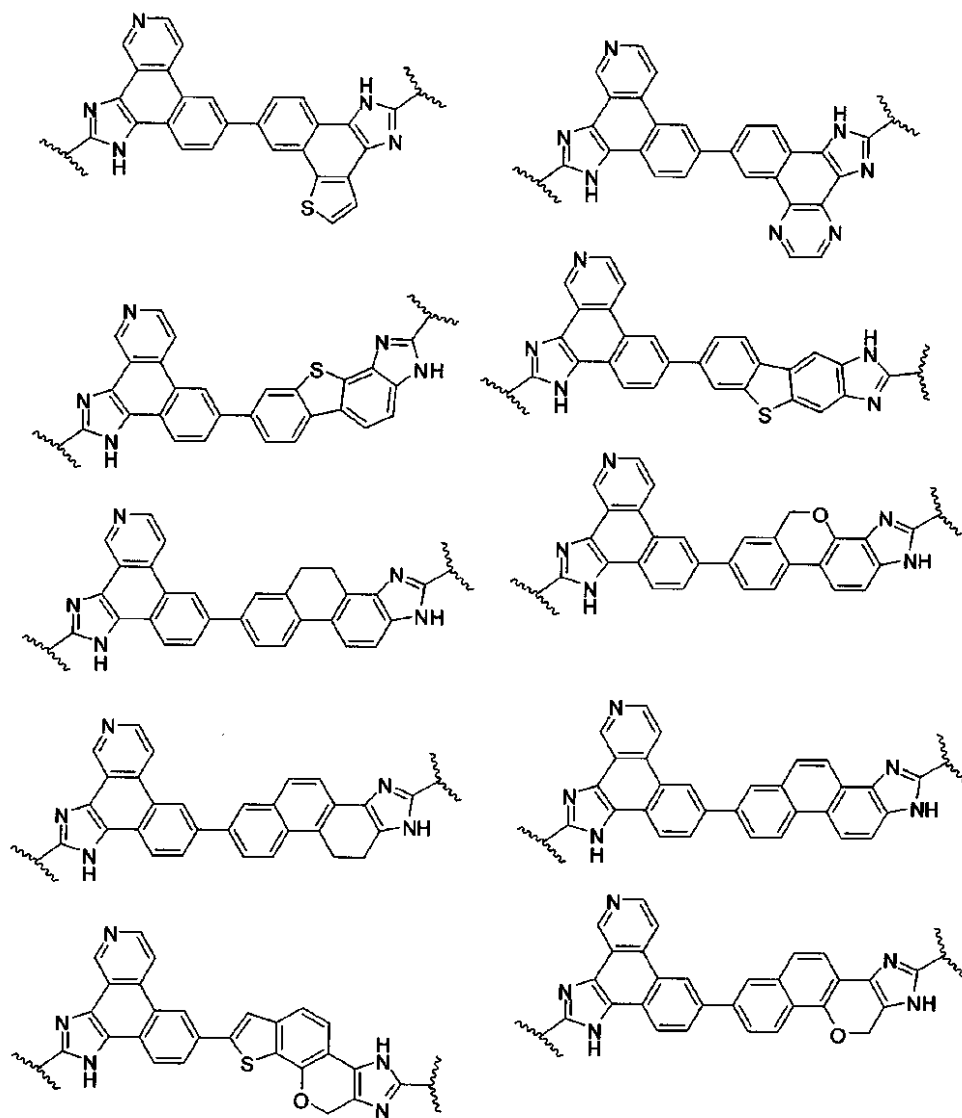
【 1 1 4 7】

【化 5 0 4】



【 1 1 4 8】

【化 5 0 5】



10

20

30

【 1 1 4 9 】

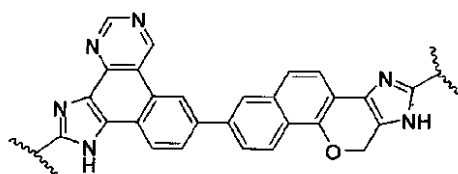
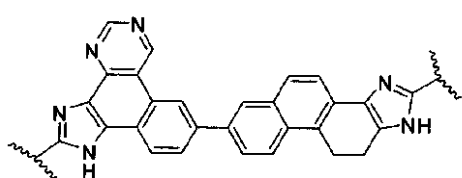
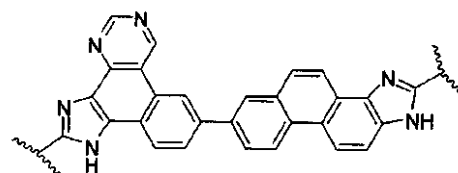
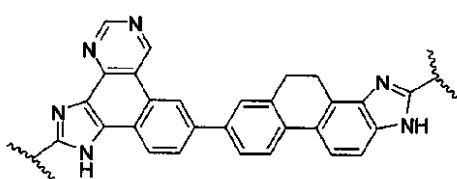
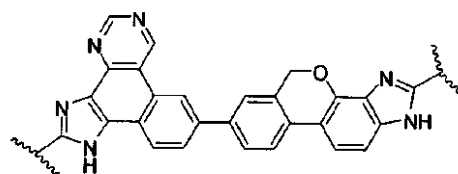
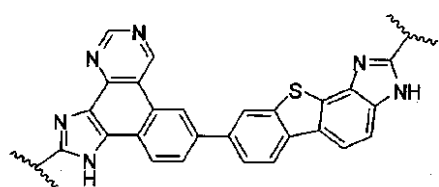
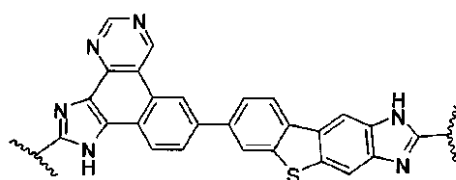
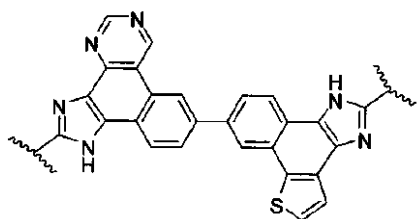
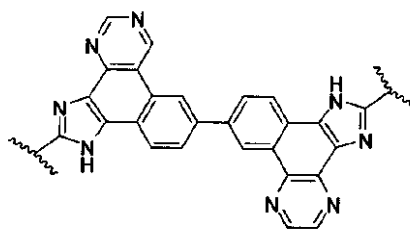
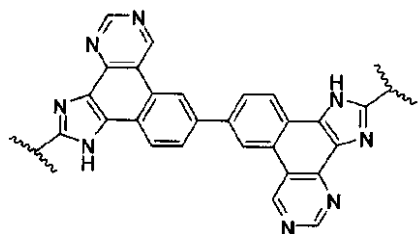
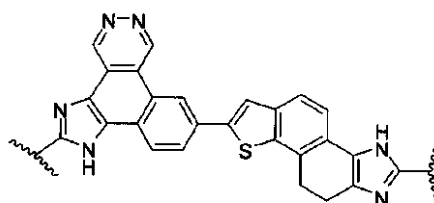
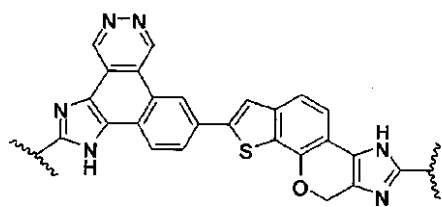
10



30

【 1 1 5 0 】

【化 5 0 7】



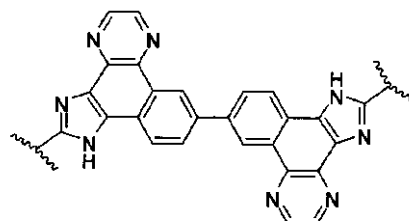
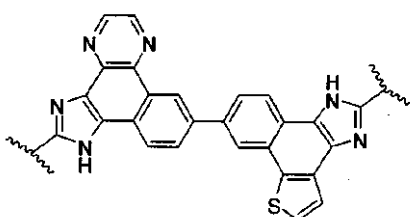
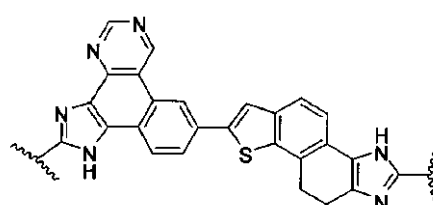
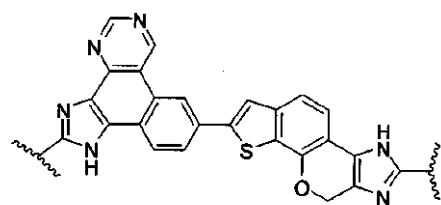
【1151】

10

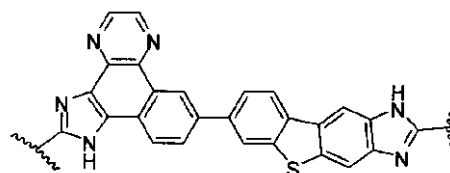
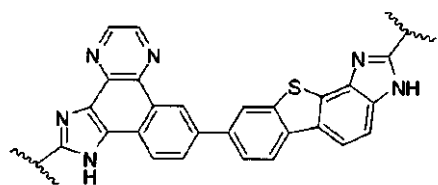
20

30

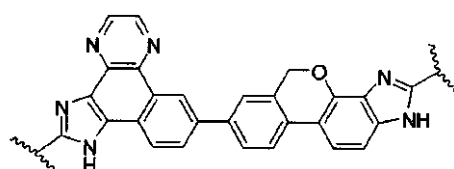
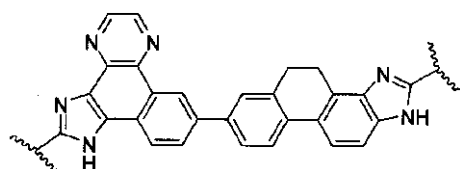
【化 5 0 8】



10

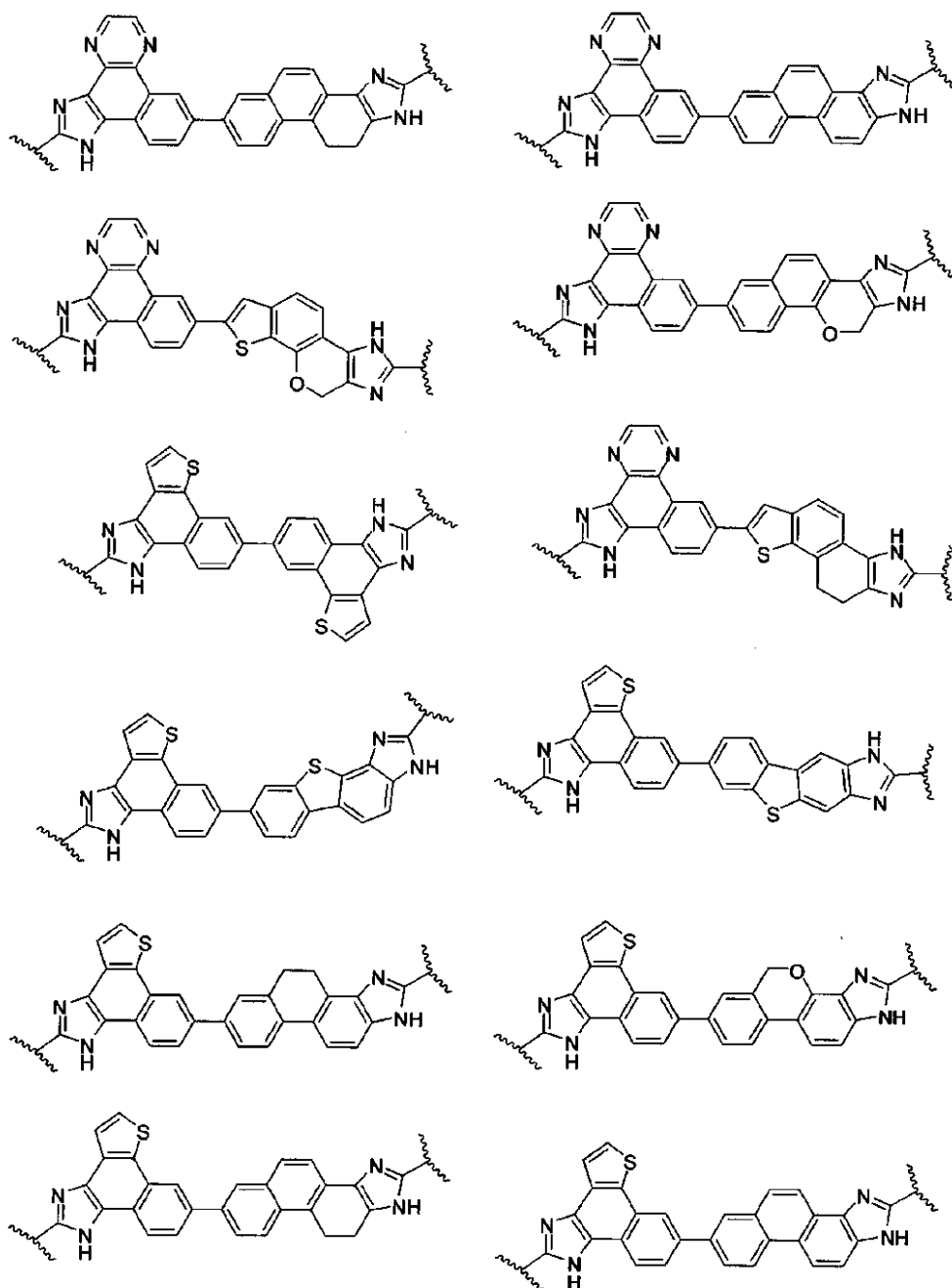


20



【 1 1 5 2】

【化 5 0 9】



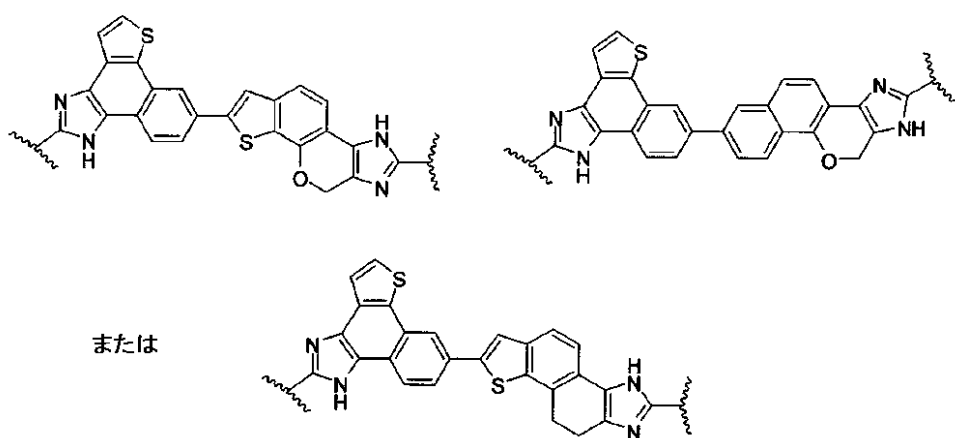
10

20

30

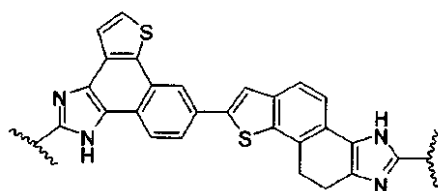
【 1 1 5 3】

【化 5 1 0】



40

または



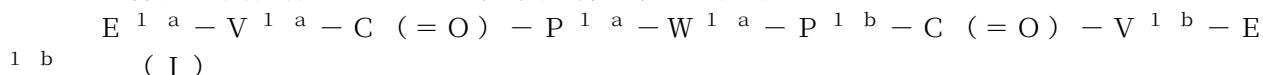
50

【1154】

である。

【1155】

1つの特定の実施形態において、本発明は、式(I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式(I)において：

E^{1a} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

各 E^0 は独立して、 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ であり、ここで R^{Ec} および R^{Ed} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基が必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基が必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、

10

20

30

40

50

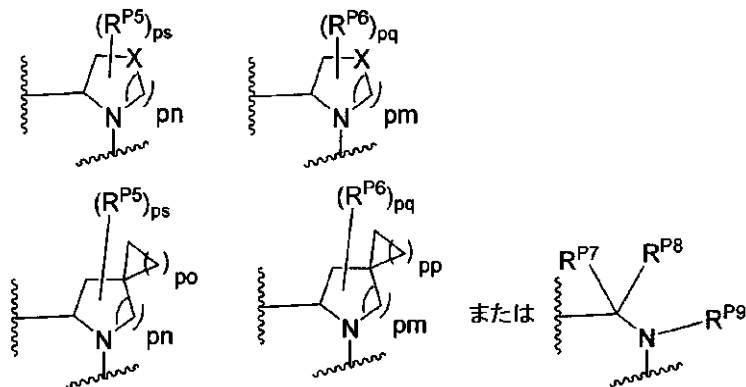
ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

P^{1a} および P^{1b} は各々独立して、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

各 P^0 は独立して：

【1156】

【化511】



であり、ここで：

X は、O、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、 CH_2 、 $CHR^{P^{10}}$ 、および $C(R^{P^{10}})_2$ から選択され；ただし、pn または pm が 0 である場合、X は、 CH_2 、 $CHR^{P^{10}}$ 、および $C(R^{P^{10}})_2$ から選択され；

各 $R^{P^{10}}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P^5} および R^{P^6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアル

キル、ヒドロキシ、および $\text{NR}^{\text{P}^{\text{a}}} \text{R}^{\text{P}^{\text{b}}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

$\text{R}^{\text{P}^{\text{a}}}$ および $\text{R}^{\text{P}^{\text{b}}}$ は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または $\text{R}^{\text{P}^{\text{a}}}$ および $\text{R}^{\text{P}^{\text{b}}}$ は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

$p q$ および $p s$ は独立して、0、1、2、3、または4であり；

$p m$ および $p n$ は独立して、0、1、または2であり；

$p o$ および $p p$ は独立して、1、2、または3であり；

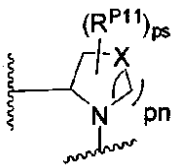
R^{P^7} および R^{P^8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および $(\text{NR}^{\text{P}^{\text{a}}} \text{R}^{\text{P}^{\text{b}}})$ アルキルから選択されるか；または R^{P^7} および R^{P^8} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、 $\text{NR}^{\text{P}^{\text{z}}}$ 、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここで $\text{R}^{\text{P}^{\text{z}}}$ は、水素およびアルキルから選択され；

R^{P^9} は、水素およびアルキルから選択され；

各 P^1 は独立して；

【1157】

【化512】



であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各 R^{P^10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $\text{NR}^{\text{P}^{\text{a}}} \text{R}^{\text{P}^{\text{b}}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

$\text{R}^{\text{P}^{\text{a}}}$ および $\text{R}^{\text{P}^{\text{b}}}$ は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または $\text{R}^{\text{P}^{\text{a}}}$ および $\text{R}^{\text{P}^{\text{b}}}$ は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つの R^{P^11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(\text{NR}^{\text{h}} \text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 $(\text{NR}^{\text{h}} \text{R}^{\text{h}})$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリル、 $\text{NR}^{\text{h}} \text{R}^{\text{h}}$ 、 $(\text{NR}^{\text{h}} \text{R}^{\text{h}})$ アルキル、 $(\text{NR}^{\text{h}} \text{R}^{\text{h}})$ カルボニルから選択され、ここで各 R^{h} は独立して、 H 、アルキル、アルコシアマミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^{h} 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 $\text{R}^{\text{h}} \text{R}^{\text{h}}$ は独

立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

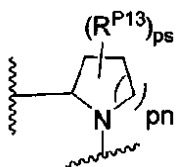
p_s は、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【1158】

【化513】



の環であり、この環において；

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

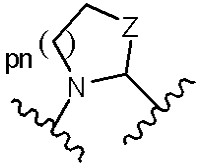
p_s は、0、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【1159】

【化 5 1 4】



【1 1 6 0】

の環であり、この環において：

この環は、1 個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒にになる場合、3 員～6 員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にになって、複素環を形成し；

pn は、0、1、または 2 であり；

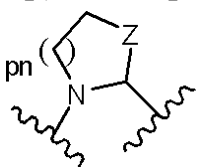
Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にになって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【1 1 6 1】

【化 5 1 5】



【1 1 6 2】

の環であり、この環において：

この環は、1 個以上のオキシで置換されており、そして 1 個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にになって、複素環を形成し；

Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

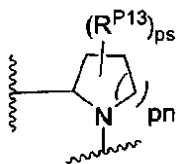
10

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【1163】

【化516】



20

の環であり、この環において：

p_s は、2、3、4、5、または6であり；

p_n は、0、1または2であり；

30

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

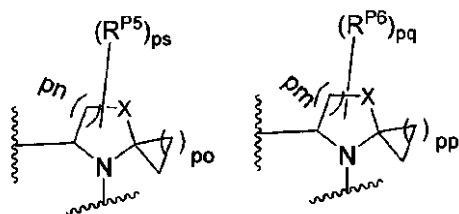
R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

40

【1164】

【化517】



50

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；

各R^{P 1 0}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択されここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a}およびR^{P b}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{P a}およびR^{P b}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各R^{P 5}およびR^{P 6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

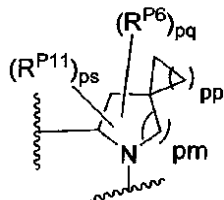
pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

各P^{1 2}は独立して；

【1165】

【化518】



であり、ここで：

各R^{P 6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a}およびR^{P b}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{P a}およびR^{P b}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmは独立して、0、1、または2であり；

ppは独立して、1、2、または3であり；

psは、1、2、3、または4であり；

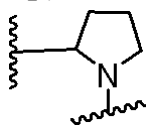
R^{P 1 1}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、一

$\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ 、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ カルボニルから選択され、
 ここで各 R^{h} は独立して、 $-\text{H}$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアル
 キル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、ア
 ルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノア
 ルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであ
 り；そして2個の R^{h} 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に
 になって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 $\text{R}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ は独立して、アリール、
 アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、ア
 ルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノア
 ルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、
 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{h}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})$
 R^{h} 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ であり；そして残りの $\text{R}^{\text{P}11}$ は独立して、 $\text{R}^{\text{P}5}$ 、シ
 アノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロシ
 クリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオ
 キシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリー
 ルオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアル
 キルオキシ、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキ
 ルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^{h} は
 独立して、 $-\text{H}$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、
 ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキ
 ル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキ
 ルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個
 の R^{h} 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にになって、4員～
 15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【1166】

【化519】



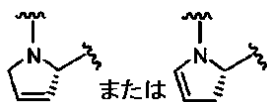
【1167】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル
 、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから
 独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【1168】

【化520】

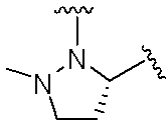


であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル
 、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応
 じて置換されており；

各 P^{19} は：

【1169】

【化 5 2 1】



【1 1 7 0】

であり；

各 R^{9a} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^XR^Y)$ アルキル、および $-(NR^XR^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X'R^Y')$ カルボニルから選択され、ここで R^X' および R^Y' は独立して、水素およびアルキルから選択され；

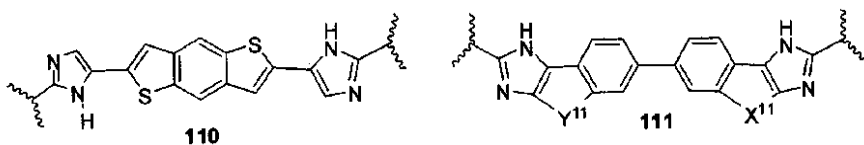
各 R^{9b} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アル

ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここでR'は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の-NR^eR^f基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；R^eおよびR^fは独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され；R^XおよびR^Yは独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここでR^{X'}およびR^{Y'}は独立して、水素およびアルキルから選択され；

W^{1a}は：

【1171】

【化522】



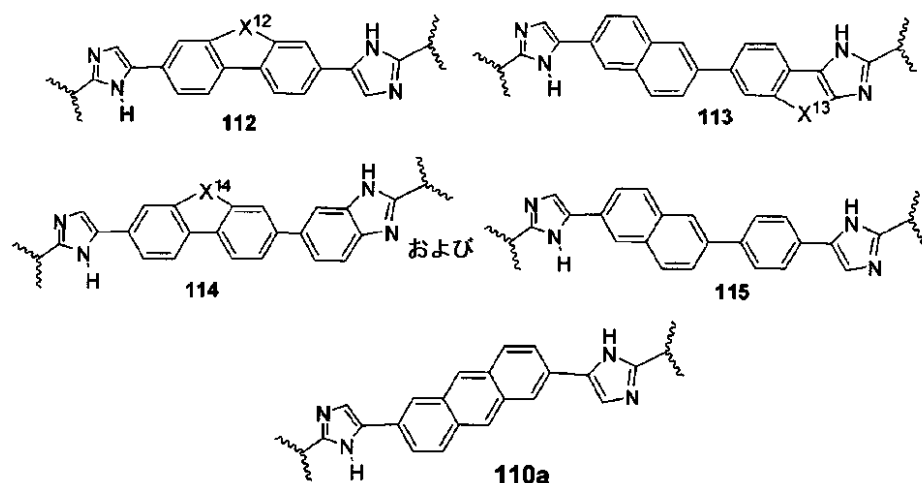
【1172】

10

20

30

【化 5 2 3】



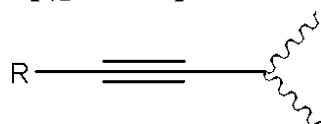
10

から選択され、ここで各 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノから独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており、そして W^{1a} は、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の：

20

【1 1 7 3】

【化 5 2 4】



【1 1 7 4】

で置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

30

X^{11} は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-$ ；または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

Y^{11} は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-$ ；または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

X^{12} は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-$ ；または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

40

X^{13} は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-$ ；または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；そして

X^{14} は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-$ ；または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である。

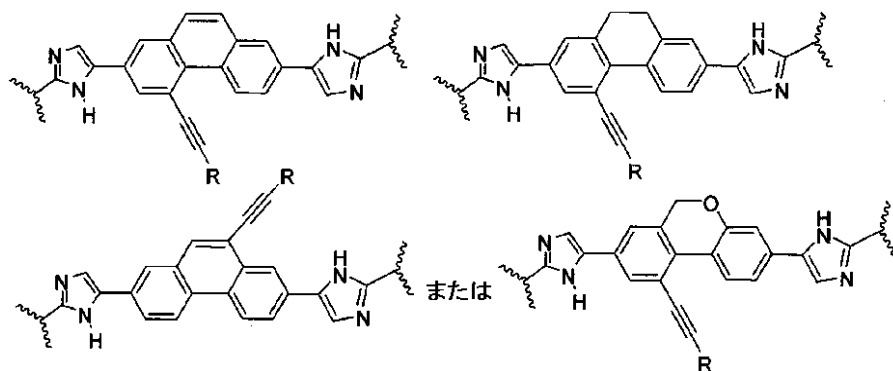
50

【1175】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1176】

【化525】



10

である。

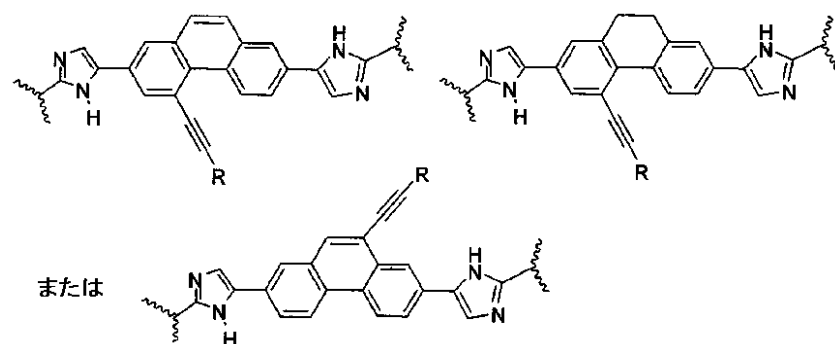
【1177】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

20

【1178】

【化526】



30

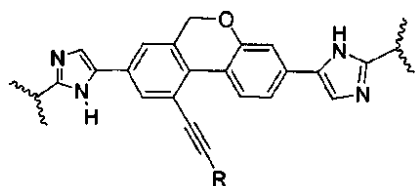
である。

【1179】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1180】

【化527】



40

である。

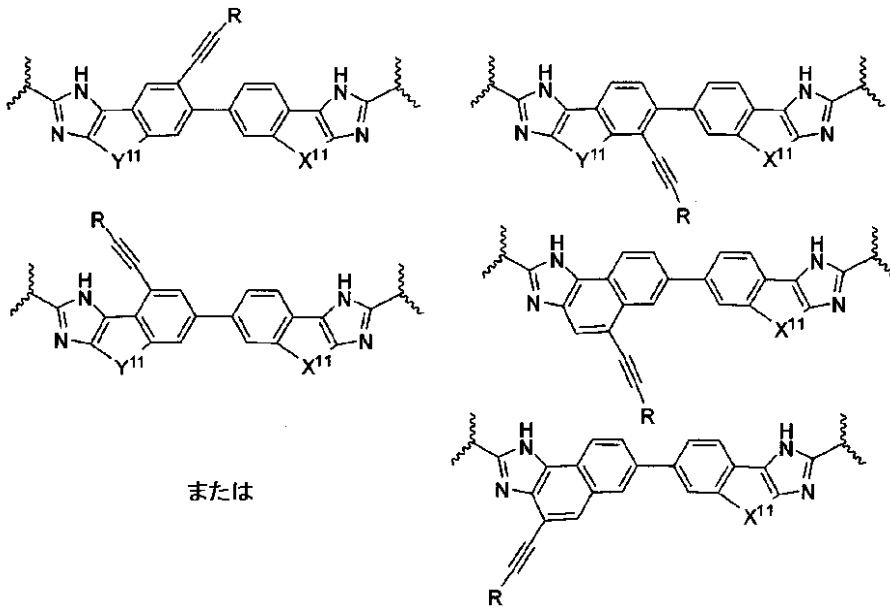
【1181】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

50

【1182】

【化528】



10

20

である。

【1183】

1つの特定の実施形態において、 X^{11} は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である。

【1184】

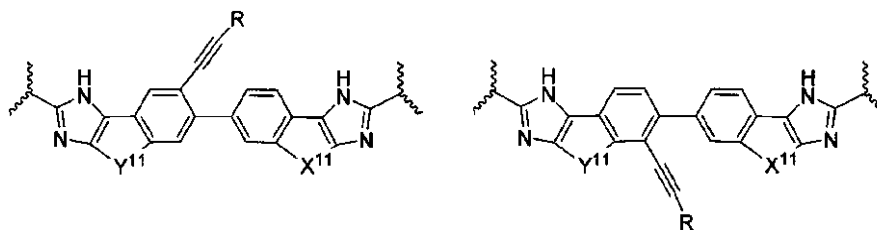
1つの特定の実施形態において、 Y^{11} は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である。

【1185】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1186】

【化529】



40

である。

【1187】

1つの特定の実施形態において、 X^{11} は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である。

【1188】

1つの特定の実施形態において、 Y^{11} は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である。

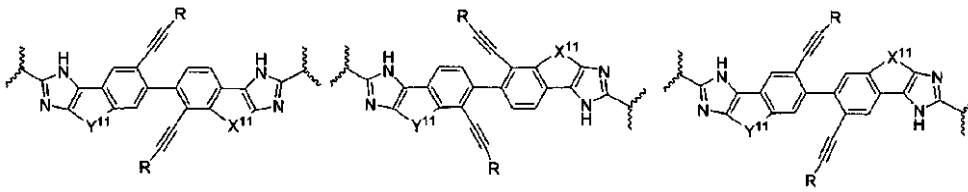
【1189】

50

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1190】

【化530】

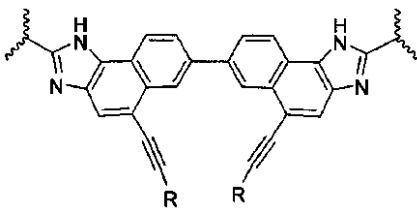


10

または

【1191】

【化531】



20

である。

【1192】

1つの特定の実施形態において、 X^{11} は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

【1193】

1つの特定の実施形態において、 Y^{11} は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

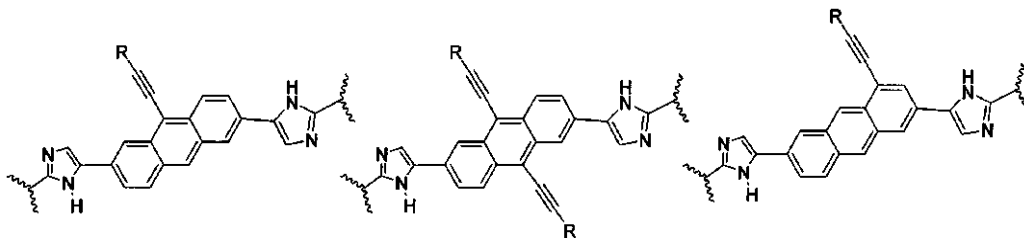
30

【1194】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1195】

【化532】



40

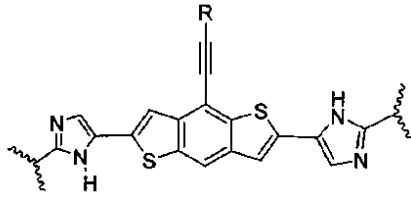
である。

【1196】

1つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1197】

【化 5 3 3】



10

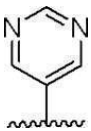
である。

【1 1 9 8】

1つの特定の実施形態において、Rは、H、メチル、シクロプロピル、フェニル、または

【1 1 9 9】

【化 5 3 4】



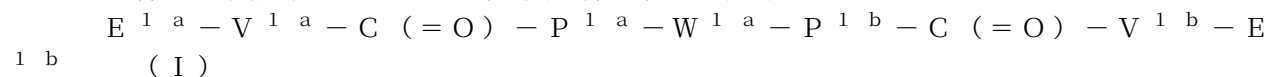
20

【1 2 0 0】

である。

【1 2 0 1】

1つの特定の実施形態において、本発明は、式 (I) :



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式 (I) において：

E^{1a} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

30

E^{1b} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^0 から選択され、そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ であり、ここで R^{Ec} および R^{Ed} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに

40

50

、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

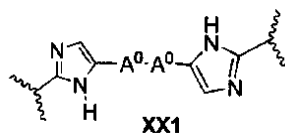
各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

W^{1a} は：

【1202】

【化 5 3 5】

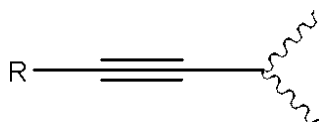


であり、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【1 2 0 3】

10

【化 5 3 6】



【1 2 0 4】

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

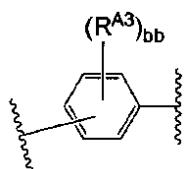
ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

各 A^0 は独立して；

20

【1 2 0 5】

【化 5 3 7】



30

であり、ここで：

各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして各 bb は独立して、0、1、2、3、または 4 であるか；あるいは

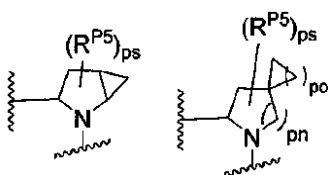
各 A^0 は独立して、1 個、2 個、もしくは 3 個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

40

各 P^{0a} は独立して；

【1 2 0 6】

【化 5 3 8】



50

であり、ここで：

各 R^{P^5} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p_s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

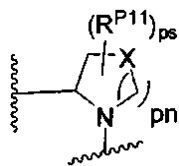
p_n は独立して、0、1、または2であり；

p_o は独立して、1、2、または3であり；

各 P^1 は独立して：

【1207】

【化539】



であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、 p_n が0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つの R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^{hh}R^{hh}$ 、(NR^{hh}R^{hh})アルキル、(NR^{hh}R^{hh})カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ

、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^h R^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

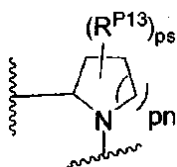
ps は、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【1208】

【化540】



の環であり、この環において；

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

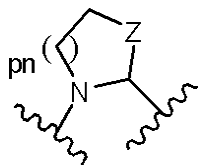
ps は、0、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【1209】

【化 5 4 1】



【1 2 1 0】

の環であり、この環において：

この環は、1 個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒にいる場合、3 員～6 員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にになって、複素環を形成し；

pn は、0、1、または 2 であり；

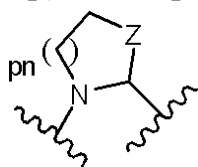
Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にになって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【1 2 1 1】

【化 5 4 2】



【1 2 1 2】

の環であり、この環において：

この環は、1 個以上のオキソで置換されており、そして 1 個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にになって、複素環を形成し；

Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

10

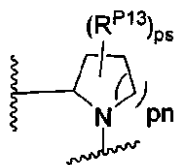
各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【1213】

【化543】

20



の環であり、この環において：

p_s は、2、3、4、5、または6であり；

p_n は、0、1または2であり；

30

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒に、4員～6員の複素環式環を形成し；

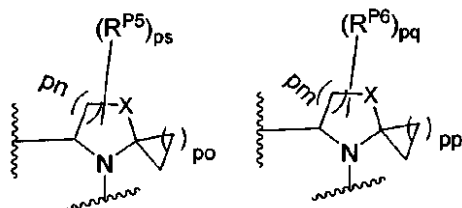
R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

40

【1214】

【化544】



50

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

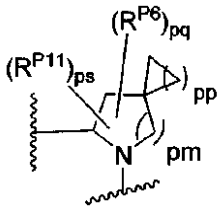
pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

各P¹²は独立して；

【1215】

【化545】



であり、ここで：

各R^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmは独立して、0、1、または2であり；

ppは独立して、1、2、または3であり；

psは、1、2、3、または4であり；

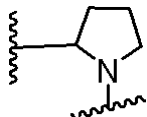
R^{P11}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^hR^h、(NR^hR^h)アルキル、(NR^hR^h)カルボニルから選択され、

ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に
 10 になって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 $R^{h,h}$ は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、
 ($NR^h R^h$) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；そして残りの R^{p11} は独立して、 R^{p5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、
 ($NR^h R^h$) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリール
 20 オキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、
 ($NR^h R^h$) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個
 の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にになって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【1216】

【化546】



30

【1217】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【1218】

【化547】



40

であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基が必要に応じて置換されており；

50

各 R^a は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および(NR^cR^d)カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^XR^Y)$ アルキル、および $-(NR^XR^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および($NR^X'R^Y'$)カルボニルから選択され、ここで R^X' および R^Y' は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^b は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および(NR^cR^d)カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル

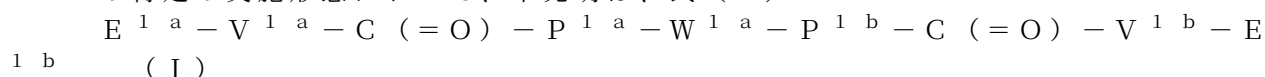
カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアシルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択される。

10

20

【1219】

1つの特定の実施形態において、本発明は、式(I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式(I)において：

E^{1a} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

30

E^{1b} は E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^0 から選択され、そして P^{1a} および P^{1b} のうちの他方は、 P^{21} 、 P^3 、 P^6 、 P^7 、 P^{28} 、 P^{12} 、 P^{15} および P^{38} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^{Ec} R^{Ed}$ であり、ここで R^{Ec} および R^{Ed} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアシルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに

40

50

、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

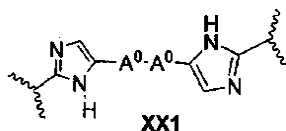
各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

W^{1a} は：

【1220】

【化 5 4 8】

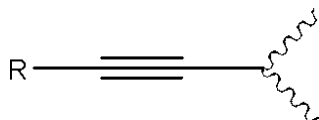


であり、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【1 2 2 1】

10

【化 5 4 9】



【1 2 2 2】

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

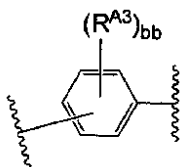
ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

各 A^0 は独立して；

20

【1 2 2 3】

【化 5 5 0】



30

であり、ここで：

各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして各 bb は独立して、0、1、2、3、または 4 であるか；あるいは

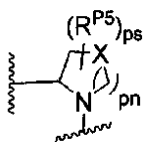
各 A^0 は独立して、1 個、2 個、もしくは 3 個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

40

各 P^{0b} は独立して；

【1 2 2 4】

【化 5 5 1】



50

であり、

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、

各R^{P5}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

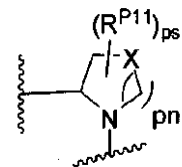
psは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pnは独立して、0、1、または2であり；

各P²¹は独立して；

【1225】

【化552】



であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つのR^{P11}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、-NR^hR^h、(NR^hR^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；ここで各R^hは独立し

て、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；

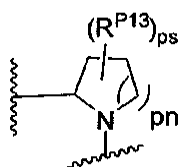
ps は、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【1226】

【化553】



の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

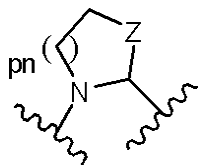
ps は、0、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^6 は独立して、式：

【1227】

【化 5 5 4】



【1 2 2 8】

の環であり、この環において：

この環は、1 個以上のオキソで置換されており、そして 1 個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

10

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

Z は、O、S、S(=O)、S(=O)₂、または NR^f であり；

pn は、0、1、または 2 であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

20

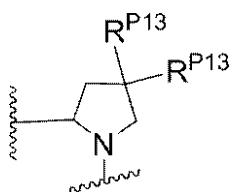
各 P^7 は、有橋の 5 員～15 員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式 I の化合物の残りの部分に、1 個の N 結合および 1 個の C 結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

30

各 P^{28} は独立して、式：

【1 2 2 9】

【化 5 5 5】



40

【1 2 3 0】

の環であり、この環において：

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで 2 つの R^{P13} 基は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

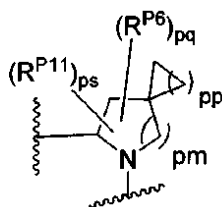
R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{12} は独立して：

50

【 1 2 3 1 】

【 化 5 5 6 】



10

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm は独立して、0、1、または2であり；

pp は独立して、1、2、または3であり；

ps は、1、2、3、または4であり；

20

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、(NR^hR^h) アルキル、(NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキ

30

40

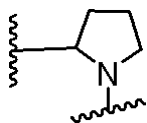
50

ルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【1 2 3 2】

【化 5 5 7】



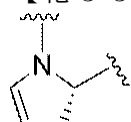
【1 2 3 3】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{38} は：

【1 2 3 4】

【化 5 5 8】



【1 2 3 5】

であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

各 R^9a は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^xR^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、

10

20

30

40

50

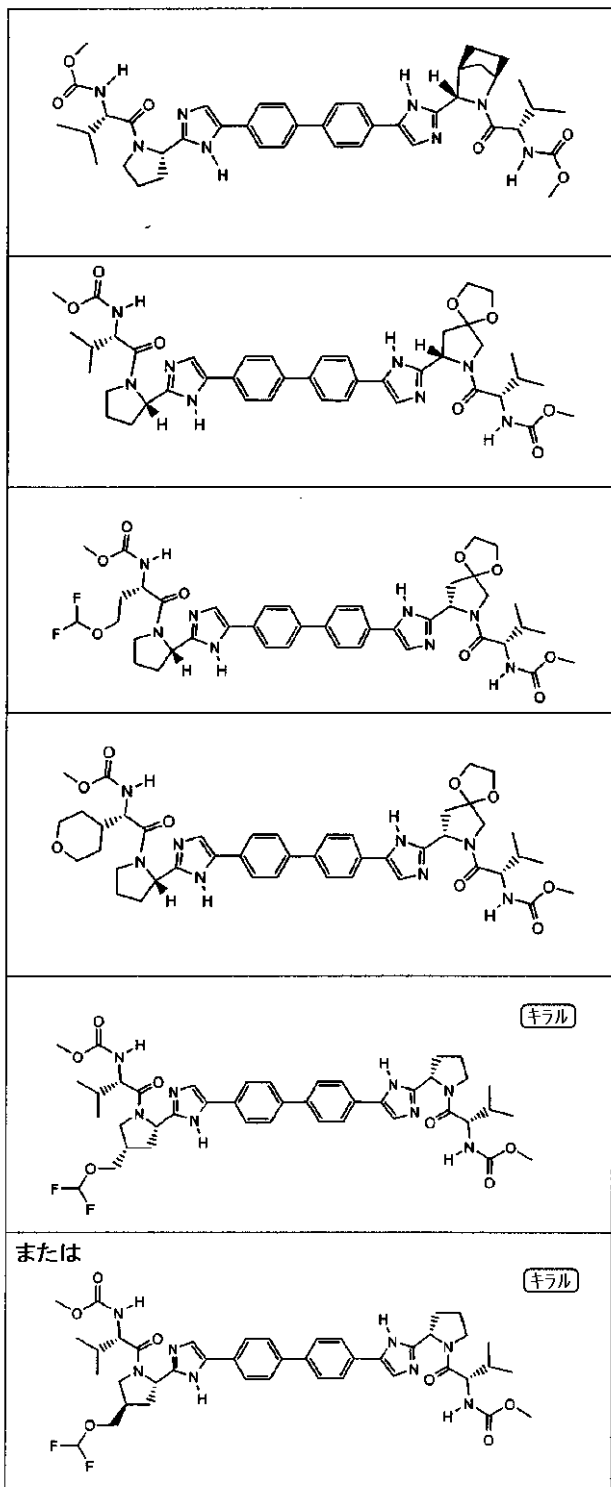
およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^g は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

ただし、式 (I) の化合物は：

【1236】

【化 5 5 9】



10

20

30

40

ではない。

【1 2 3 7】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} は E^0 である。

【1 2 3 8】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} は E^1 である。

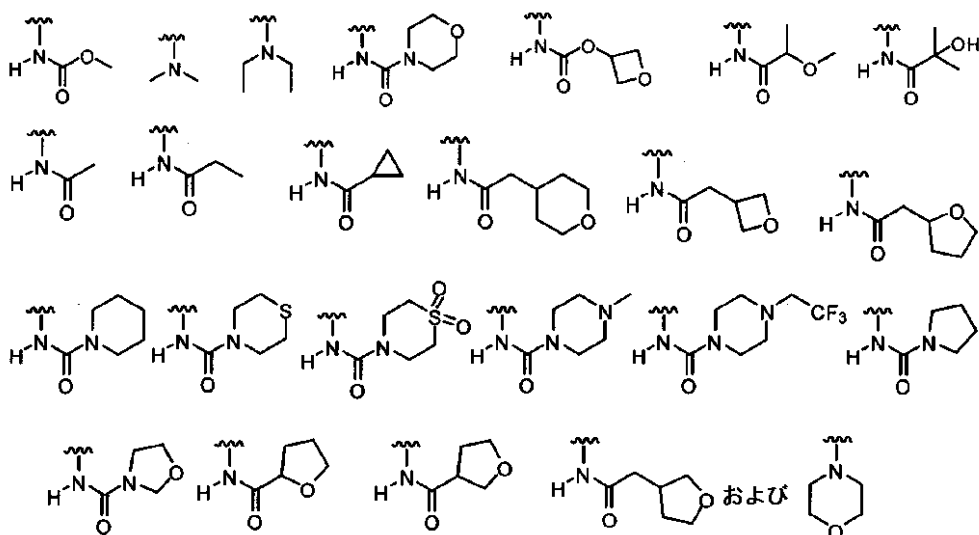
【1 2 3 9】

50

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} は：

【1240】

【化560】



10

20

から選択される。

【1241】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} は-N(H)アルコキシカルボニルである。

【1242】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} は-N(H)C(=O)OMeである。

【1243】

1つの特定の実施形態において、 E^{1b} は E^0 である。

【1244】

1つの特定の実施形態において、 E^{1b} は E^1 である。

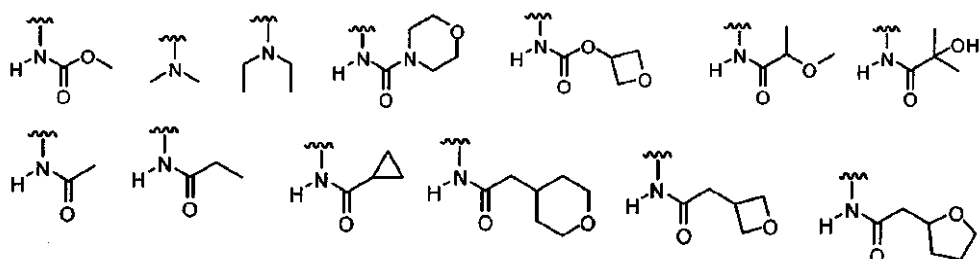
30

【1245】

1つの特定の実施形態において、 E^{1b} は：

【1246】

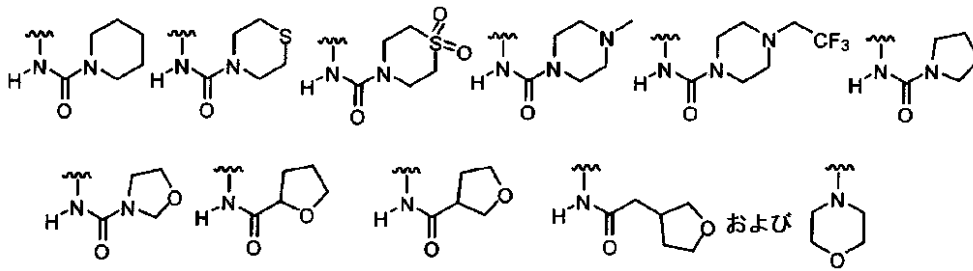
【化561】



40

【1247】

【化 5 6 2】



10

から選択される。

【1 2 4 8】

1つの特定の実施形態において、 E^{1b} は $-N(H)$ アルコシカルボニルである。

【1 2 4 9】

1つの特定の実施形態において、 E^{1b} は $-N(H)C(=O)OMe$ である。

【1 2 5 0】

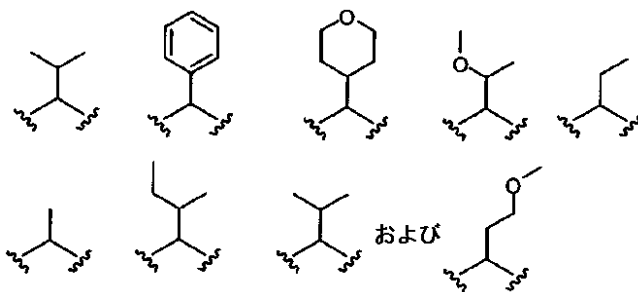
1つの特定の実施形態において、 V^{1a} は V^0 である。

【1 2 5 1】

1つの特定の実施形態において、 V^{1b} は：

【1 2 5 2】

【化 5 6 3】



30

から選択される。

【1 2 5 3】

1つの特定の実施形態において、 $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} である。

。

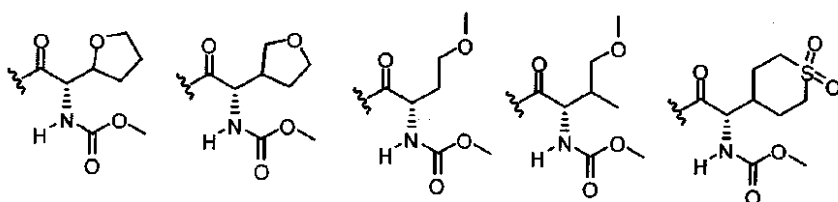
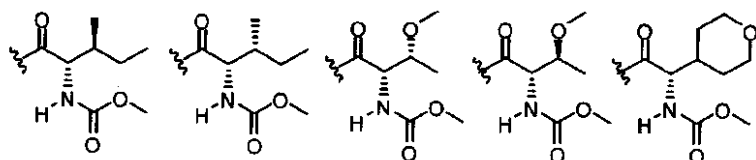
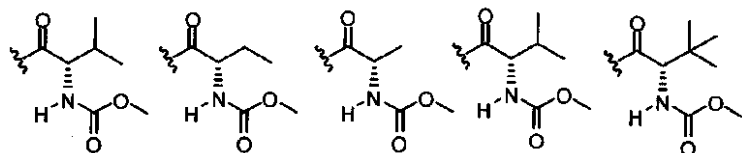
【1 2 5 4】

1つの特定の実施形態において、 R^{9a} は：

【1 2 5 5】

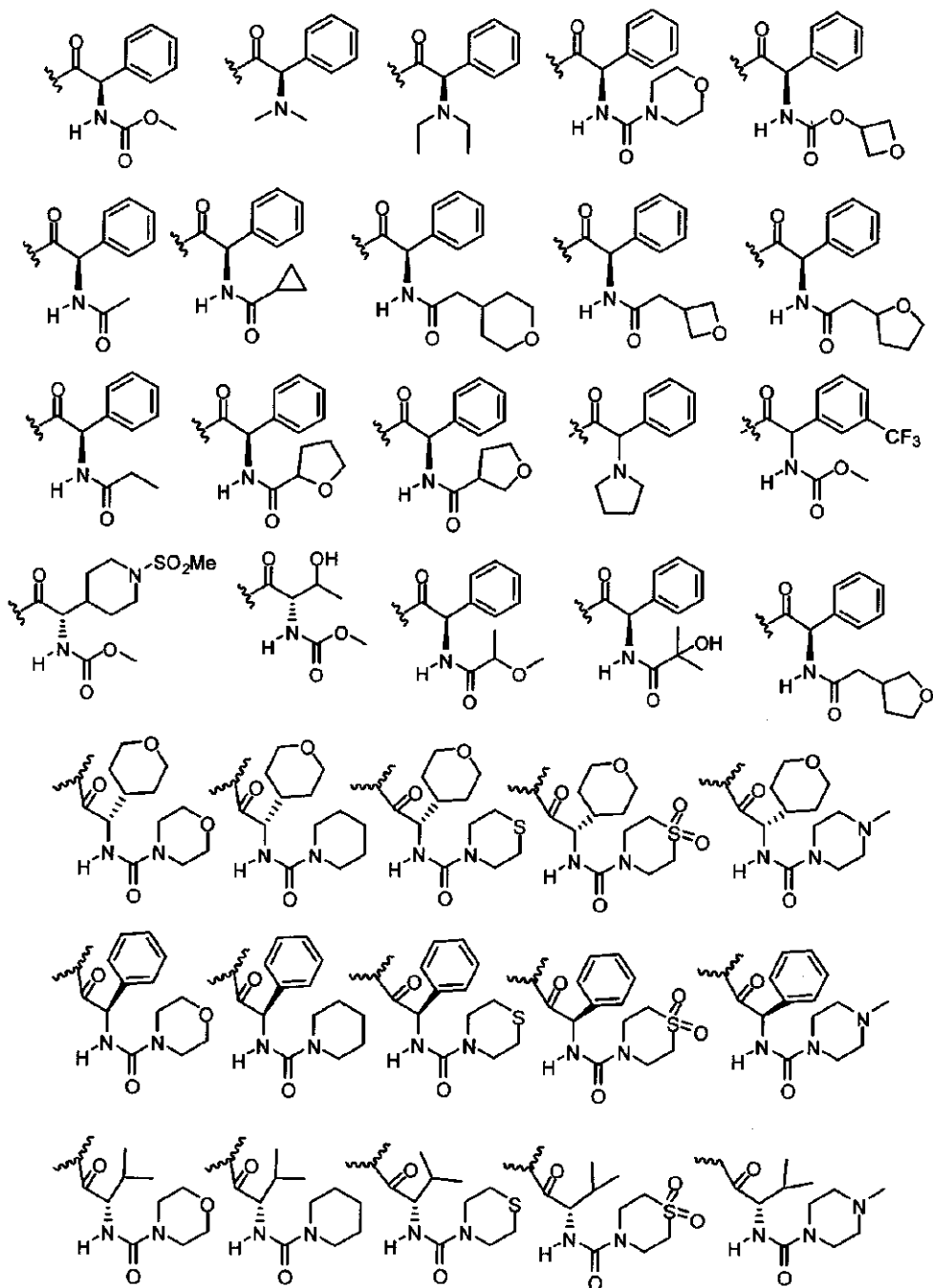
40

【化 5 6 4】



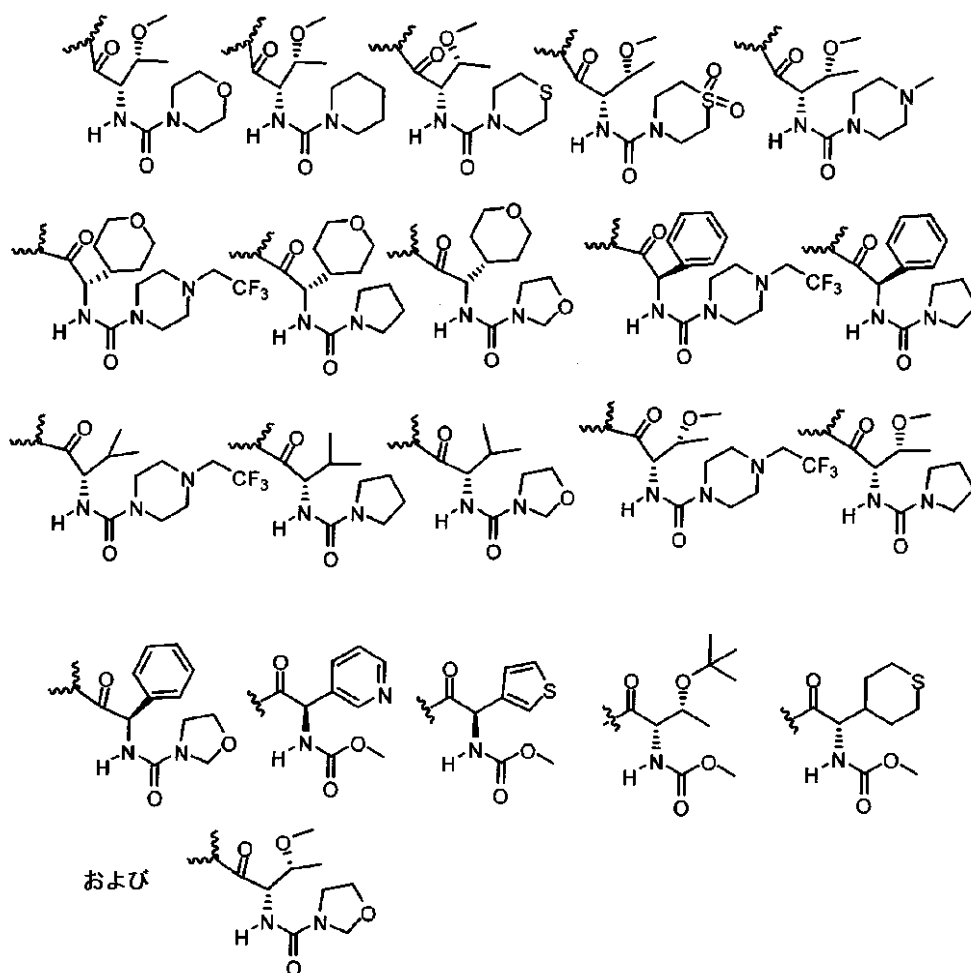
【 1 2 5 6 】

【化 5 6 5】



【1 2 5 7】

【化 5 6 6】



10

20

【1 2 5 8】

から選択される。

【1 2 5 9】

30

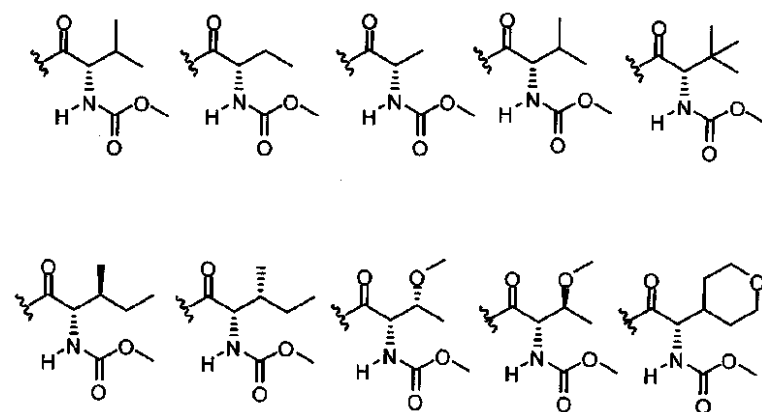
1つの特定の実施形態において、 $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9a} である。

【1 2 6 0】

1つの特定の実施形態において、 R^{9a} は：

【1 2 6 1】

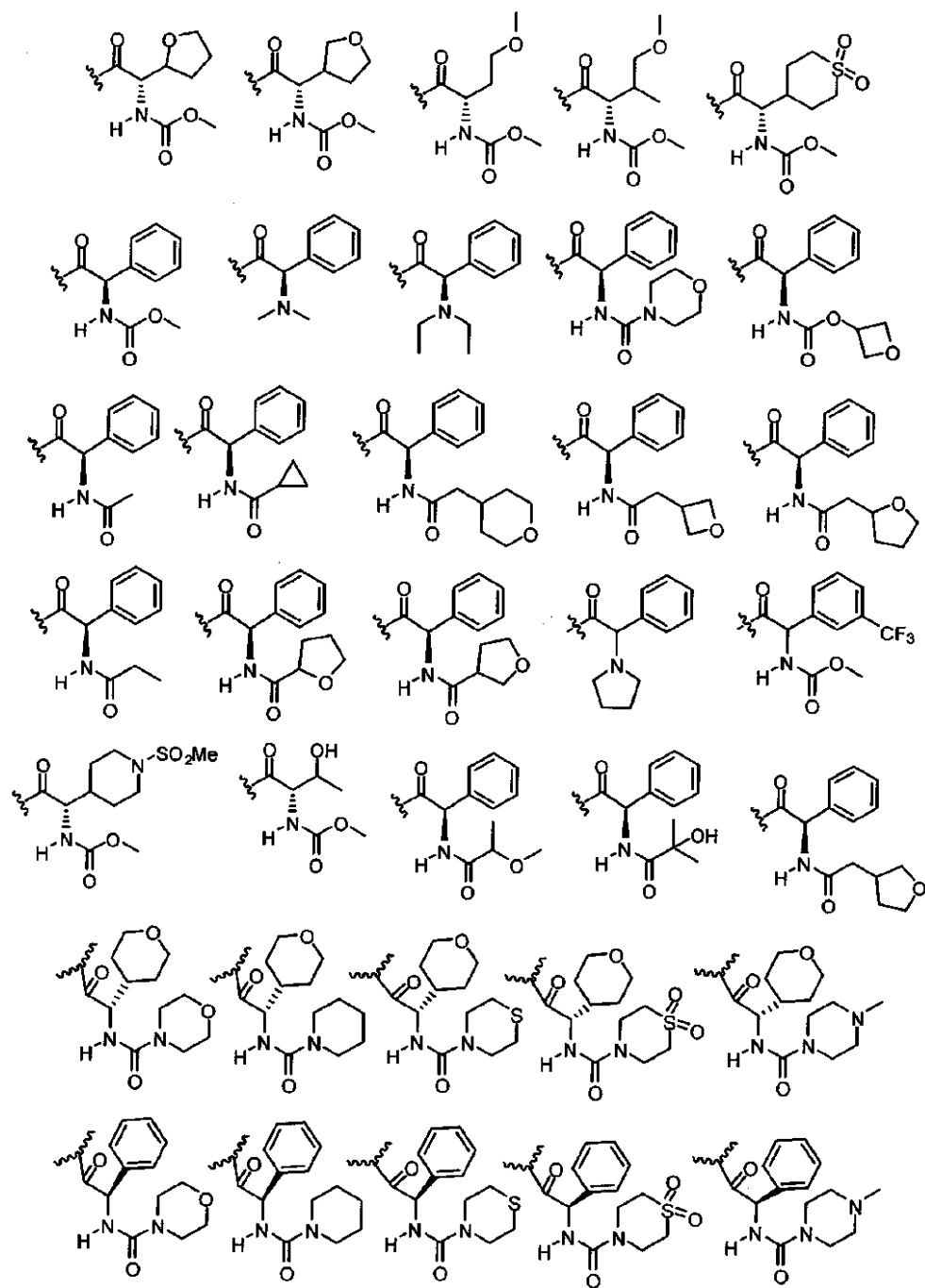
【化 5 6 7】



40

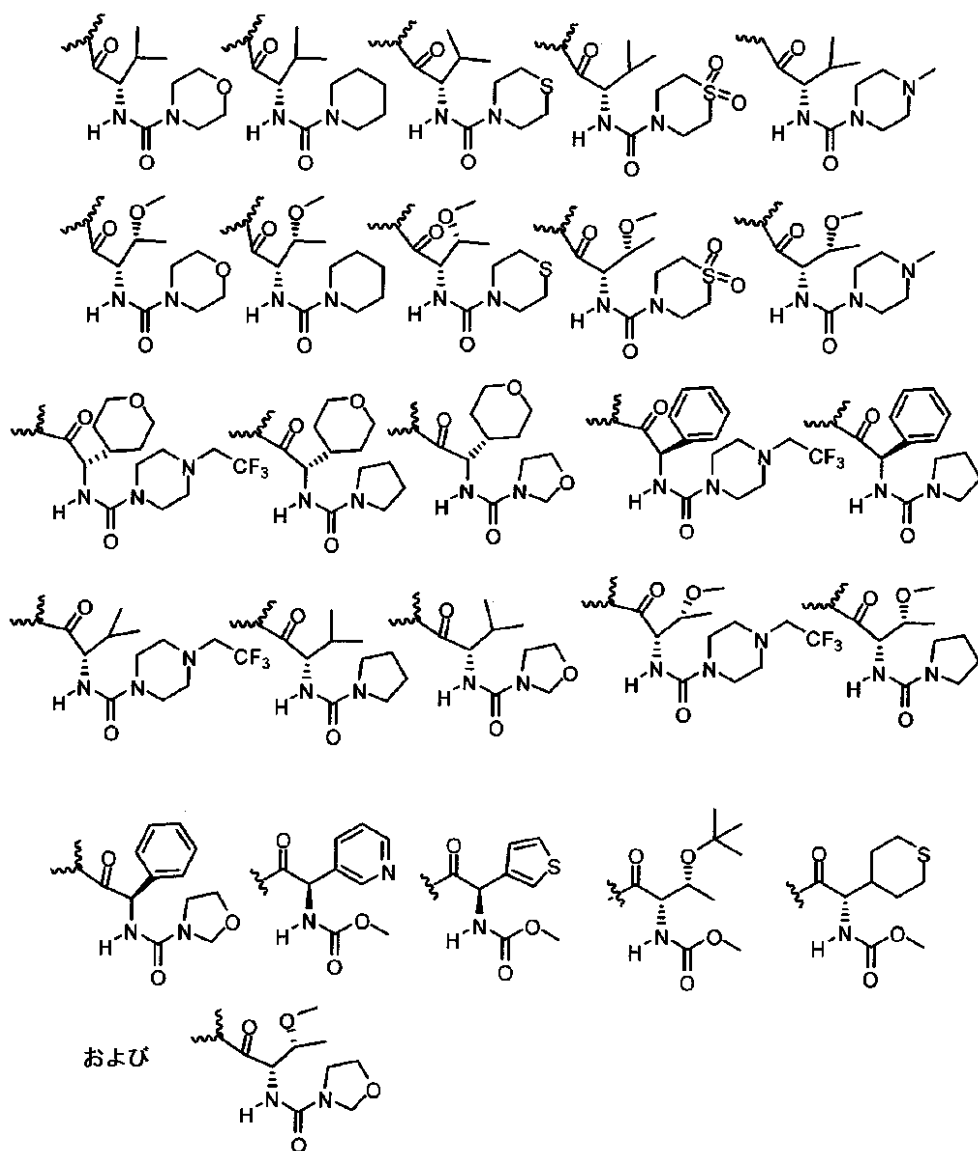
【1 2 6 2】

【化 5 6 8】



【1 2 6 3】

【化 5 6 9】



【1 2 6 4】

から選択される。

【1 2 6 5】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択される。

【1 2 6 6】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択される。

【1 2 6 7】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択される。

【1 2 6 8】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^3 、 P^5 、 P

10

20

30

40

50

P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択される。

【1269】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択される。

【1270】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{15} 、 P^{18} 、および P^{30} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択される。

10

【1271】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{15} 、および P^{18} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択される。

【1272】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^7 から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択される。

20

【1273】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^{18} 、および P^{19} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択される。

【1274】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{18} 、および P^{30} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択される。

30

【1275】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^3 、 P^6 、 P^7 、 P^{10} 、および P^{18} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択される。

【1276】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^0 である。

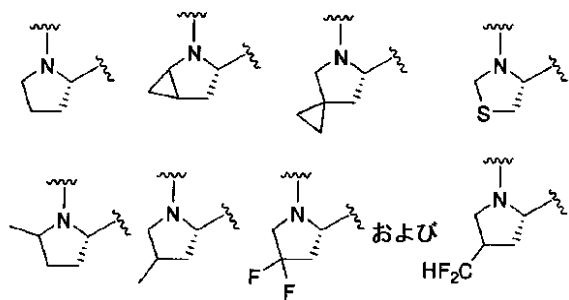
【1277】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

40

【1278】

【化 5 7 0】



10

から選択される。

【1 2 7 9】

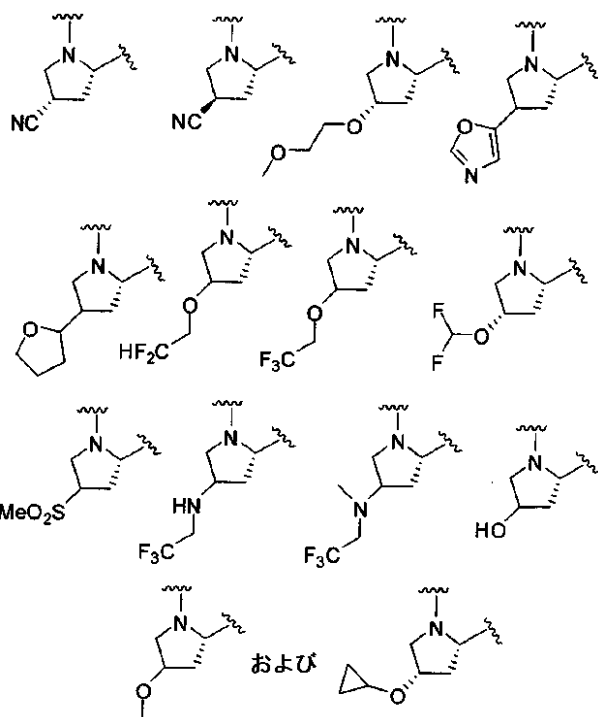
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^1 である。

【1 2 8 0】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【1 2 8 1】

【化 5 7 1】



20

30

40

から選択される。

【1 2 8 2】

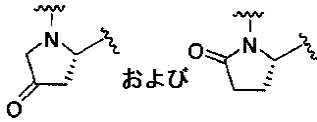
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^3 である。

【1 2 8 3】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【1 2 8 4】

【化 5 7 2】



から選択される。

【1 2 8 5】

10

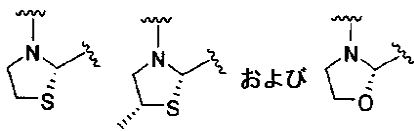
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^5 である。

【1 2 8 6】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【1 2 8 7】

【化 5 7 3】



20

から選択される。

【1 2 8 8】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^6 である。

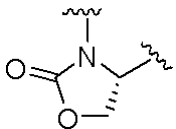
【1 2 8 9】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【1 2 9 0】

【化 5 7 4】

30



【1 2 9 1】

である。

【1 2 9 2】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^7 である。

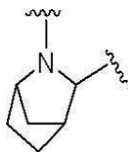
【1 2 9 3】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【1 2 9 4】

40

【化 5 7 5】



【1 2 9 5】

である。

【1 2 9 6】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^8 である。

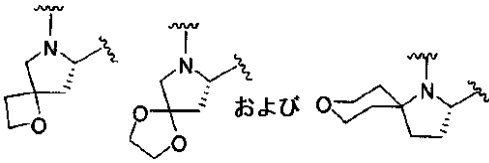
【1 2 9 7】

50

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【1298】

【化576】



10

から選択される。

【1299】

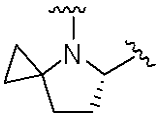
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^{10} である。

【1300】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【1301】

【化577】



20

【1302】

である。

【1303】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^{12} である。

【1304】

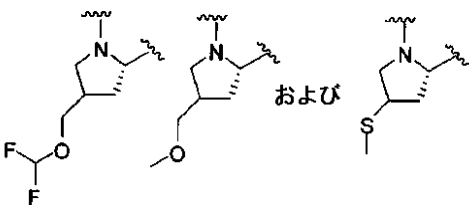
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^{15} である。

【1305】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【1306】

【化578】



30

40

から選択される。

【1307】

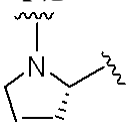
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は P^{18} である。

【1308】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は：

【1309】

【化579】



50

【1310】

である。

【1311】

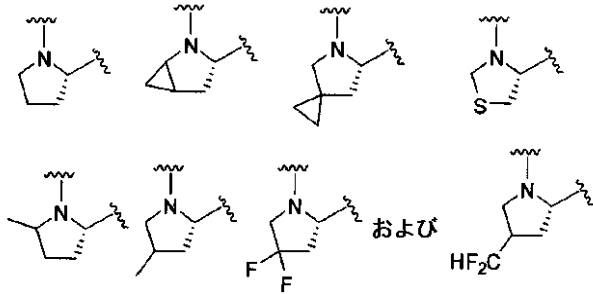
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^0 である。

【1312】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【1313】

【化580】



10

から選択される。

20

【1314】

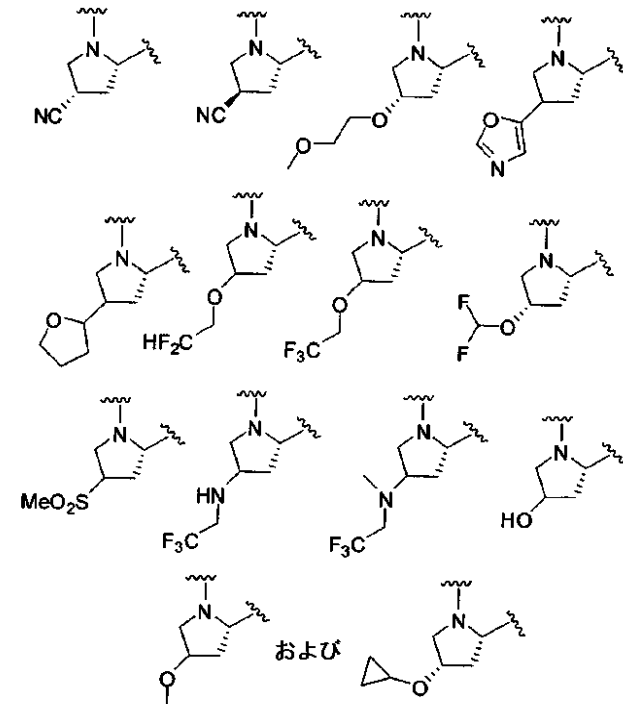
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^1 である。

【1315】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【1316】

【化581】



30

40

から選択される。

【1317】

50

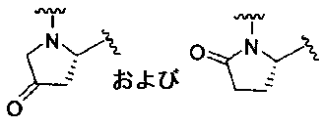
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^3 である。

【1318】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【1319】

【化582】



10

から選択される。

【1320】

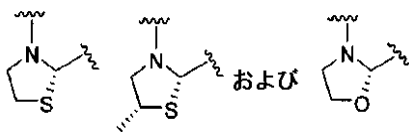
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^5 である。

【1321】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【1322】

【化583】



20

から選択される。

【1323】

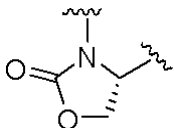
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^6 である。

【1324】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【1325】

【化584】



30

【1326】

である。

【1327】

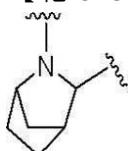
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^7 である。

【1328】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【1329】

【化585】



40

【1330】

50

である。

【1331】

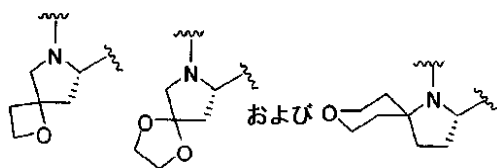
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^8 である。

【1332】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【1333】

【化586】



10

から選択される。

【1334】

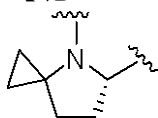
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^{10} である。

【1335】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【1336】

【化587】



【1337】

である。

【1338】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^{12} である。

【1339】

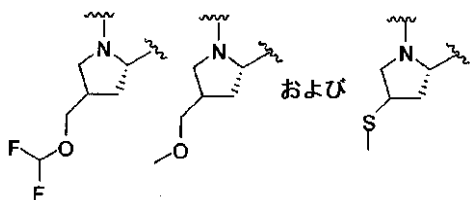
1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^{15} である。

【1340】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【1341】

【化588】



40

から選択される。

【1342】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は P^{18} である。

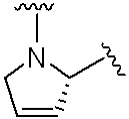
【1343】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は：

【1344】

50

【化 5 8 9】



【1 3 4 5】

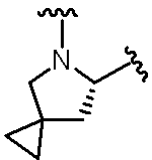
である。

【1 3 4 6】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 3 4 7】

【化 5 9 0】



【1 3 4 8】

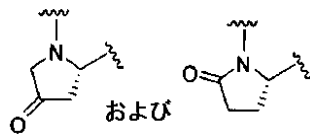
である。

【1 3 4 9】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 3 5 0】

【化 5 9 1】



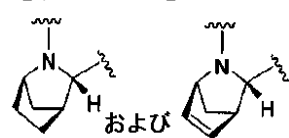
から選択される。

【1 3 5 1】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 3 5 2】

【化 5 9 2】



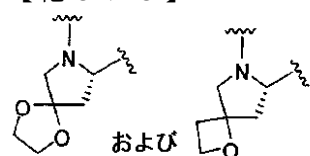
から選択される。

【1 3 5 3】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 3 5 4】

【化 5 9 3】



10

20

30

40

50

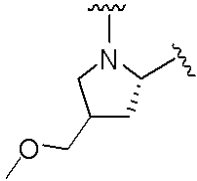
から選択される。

【1 3 5 5】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 3 5 6】

【化 5 9 4】



10

【1 3 5 7】

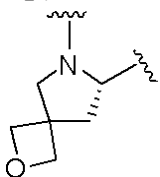
である。

【1 3 5 8】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 3 5 9】

【化 5 9 5】



20

【1 3 6 0】

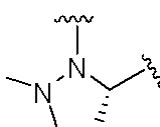
である。

【1 3 6 1】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 3 6 2】

【化 5 9 6】



30

【1 3 6 3】

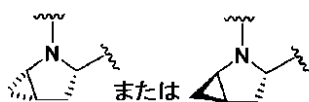
である。

【1 3 6 4】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は

【1 3 6 5】

【化 5 9 7】



40

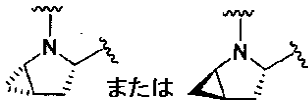
である。

【1 3 6 6】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は

【1 3 6 7】

【化 5 9 8】



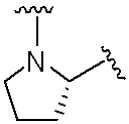
である。

【1 3 6 8】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} は

【1 3 6 9】

【化 5 9 9】



【1 3 7 0】

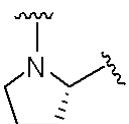
である。

【1 3 7 1】

1つの特定の実施形態において、 P^{1b} は

【1 3 7 2】

【化 6 0 0】



【1 3 7 3】

である。

【1 3 7 4】

1つの特定の実施形態において、本発明は、表2に示されるような式26～102のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供する。

【1 3 7 5】

1つの特定の実施形態において、本発明は、表3に示されるような式103～289のうちのいずれか1つの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、本発明の化合物を提供する。

【1 3 7 6】

1つの特定の実施形態において、本発明は、式290～539のうちのいずれか1つである化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【1 3 7 7】

1つの特定の実施形態において、本発明は、プロドラッグまたはその薬学的に受容可能な塩である化合物を提供する。

【1 3 7 8】

1つの特定の実施形態において、本発明は、本発明の化合物および少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物を提供する。

【1 3 7 9】

1つの特定の実施形態において、本発明は、HCVに関連する障害を処置する際の、本発明の化合物の使用を提供する。1つの特定の実施形態において、上記組成物は、少なくとも1種のさらなる治療剤を必要に応じてさらに含有し得る。1つの特定の実施形態において、このさらなる治療剤は、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼインヒビター、NS5bポリメラーゼインヒビター、 α -グルコシダーゼ1インヒビター、ヘパトプロテクタント (hepatoprotectant)、HCVの非ヌクレ

10

20

30

40

50

オシドインヒビター、およびHCVを処置するための他の薬物からなる群より選択される。1つの特定の実施形態において、この組成物は、ヌクレオシドアナログを必要に応じてさらに含有し得る。1つの特定の実施形態において、この組成物は、インターフェロンまたはPEG化インターフェロンを必要に応じてさらに含有し得る。この組成物の1つの特定の実施形態において、このヌクレオシドアナログは、リバビリン、ビラミジン、レボピリン、L-ヌクレオシド、およびイサトリビンから選択され、そしてこのインターフェロンは、 α -インターフェロンまたはPEG化インターフェロンである。

【1380】

1つの特定の実施形態において、本発明は、C型肝炎に関連する障害を処置する方法を提供し、この方法は、個体に、治療有効量の、請求項1～288のいずれか1項に記載の化合物、もしくはその薬学的に受容可能な塩、またはそのプロドラッグを含有する、薬学的組成物を投与する工程を包含する。

10

【1381】

1つの特定の実施形態において、本発明は、医学的治療において使用するための、本発明の化合物を提供する。

【1382】

1つの特定の実施形態において、本発明は、C型肝炎またはC型肝炎関連障害を処置するための医薬を調製するための、本発明の化合物の使用を提供する。

【1383】

1つの特定の実施形態において、本発明は、C型肝炎またはC型肝炎関連障害の予防処置または治療処置において使用するための、本発明の化合物を提供する。

20

【1384】

1つの特定の実施形態において、本発明は、本明細書中に記載されるような新規化合物を提供する。

【1385】

1つの特定の実施形態において、本発明は、本明細書中に記載されるような新規合成方法を提供する。

【1386】

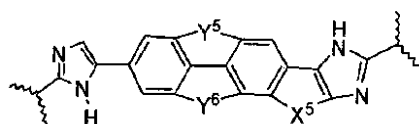
(特定の実施形態A)

1つの特定の実施形態において、本発明は、 W^{1a} が：

30

【1387】

【化601】

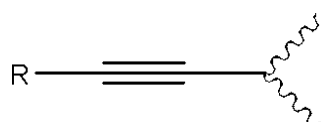


である、式(I)の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

40

【1388】

【化602】



【1389】

から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

各Rは独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘ

50

テロアリールであり；

ここで；

Y^5 が存在せず、かつ Y^6 が $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、または $-CH=CH-$ であるか；あるいは Y^6 が存在せず、かつ Y^5 が $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、または $-CH=CH-$ であるかのいずれかであり；そして

X^5 は、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ である。

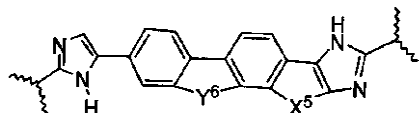
【1390】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 W^{1a} が式：

【1391】

10

【化603】

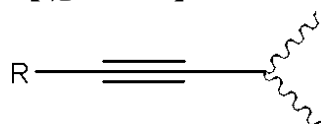


を有する、式 I の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

20

【1392】

【化604】



【1393】

から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

各Rは独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

30

Y^6 は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、または $-CH=CH-$ であり；そして

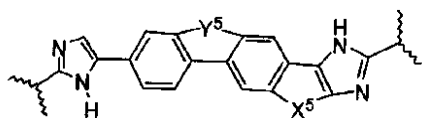
X^5 は、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ である。

【1394】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 W^{1a} が式

【1395】

【化605】

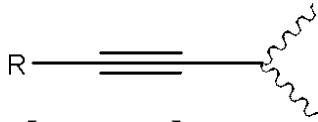


40

を有する、式 (I) の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【1396】

【化 6 0 6】



【1 3 9 7】

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

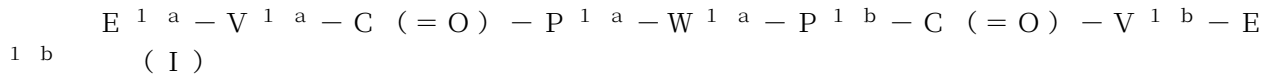
各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Y^5 は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、または $-CH=CH-$ であり；そして 10

X^5 は、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ である。

【1 3 9 8】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、式 (I)：



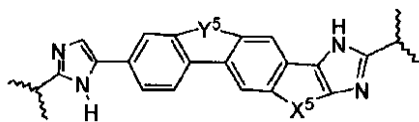
の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式 (I) において：

W^{1a} は式：

【1 3 9 9】

20

【化 6 0 7】

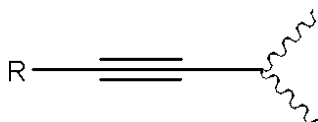


を有し、そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【1 4 0 0】

30

【化 6 0 8】



【1 4 0 1】

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Y^5 は、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH_2-O-$ であり； 40

X^5 は、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ であり；

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

P^{1b} は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され； 50

¹⁸、¹⁹、および³⁰から選択され；

各^{E0}は独立して、 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ であり、ここで R^{Ec} および R^{Ed} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ 、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各^{E1}は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各^{E2}は独立して、 $-NHR^{Ef}$ であり、ここで R^{Ef} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各^{V0}は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NR^{V01}R^{V01}CO$ アルキルであり、ここで各 R^{V01} は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^XR^Y$ 、 (NR^XR^Y) アルキル、オキソ、および $-P(O)(OR^{V02})_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 R^{V02} は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこの

10

20

30

40

50

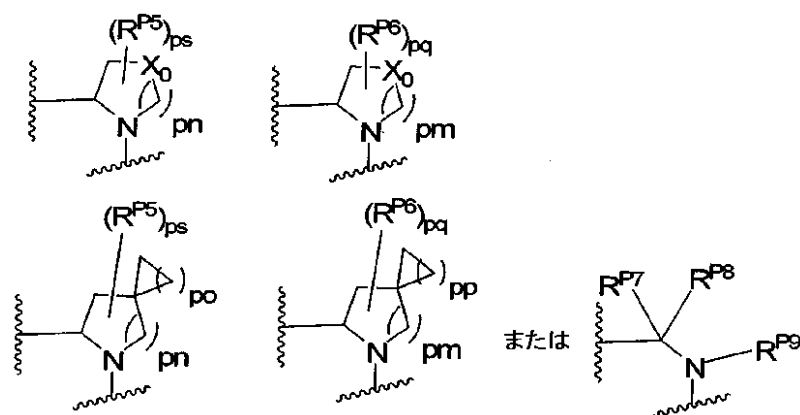
ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキルー、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

10

各 P^0 は独立して：

【1402】

【化609】



20

であり、ここで：

30

X_0 は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 p_n または p_m が0である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa} R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa} R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

40

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p_q および p_s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p_m および p_n は独立して、0、1、または2であり；

p_o および p_p は独立して、1、2、または3であり；

R^{P7} および R^{P8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および $(NR^{Pa} R^{Pb})$ アルキルから選択されるか；または R^{P7} および R^{P8} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽

50

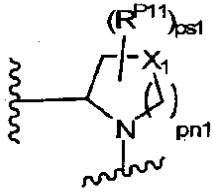
和環を形成し、この飽和環は、 NR^{P^z} 、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここで R^{P^z} は、水素およびアルキルから選択され；

R^{P^9} は、水素およびアルキルから選択され；

各 P^1 は独立して；

【1403】

【化610】



10

であり、ここで；

X_1 は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 $\text{CHR}^{\text{P}^{10}}$ 、および $\text{C}(\text{R}^{\text{P}^{10}})_2$ から選択され；ただし、 pn が0である場合、 X は、 CH_2 、 $\text{CHR}^{\text{P}^{10}}$ 、および $\text{C}(\text{R}^{\text{P}^{10}})_2$ から選択され；

各 $\text{R}^{\text{P}^{10}}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-\text{NR}^{\text{P}^a}\text{R}^{\text{P}^b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つの $\text{R}^{\text{P}^{11}}$ は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ 、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ カルボニルから選択され、ここで各 R^{h} は独立して、 $-\text{H}$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^{h} 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 $\text{R}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{h}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{h}}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ であり；そして残りの $\text{R}^{\text{P}^{11}}$ は独立して、 $\text{R}^{\text{P}^{10}}$ 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリル

30

40

50

から選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{P100} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $NR^{P101}R^{P102}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして R^{P101} および R^{P102} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P101} および R^{P102} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

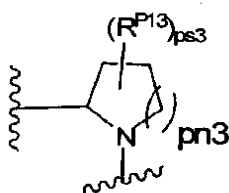
$ps1$ は、1、2、3、または4であり；

$pn1$ は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【1404】

【化611】



の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキシ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

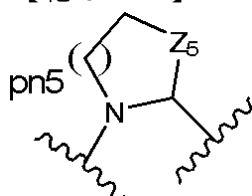
$ps3$ は、0、1、2、3、または4であり；

$pn3$ は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【1405】

【化612】



10

20

30

40

50

【1406】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒にいる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にになって、複素環を形成し；

$pn3$ は、0、1、または2であり；

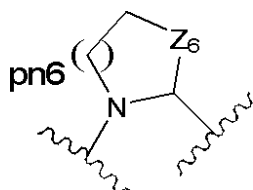
Z_5 は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にになって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【1407】

【化613】



【1408】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にになって、複素環を形成し；

Z_6 は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

$pn6$ は、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C($

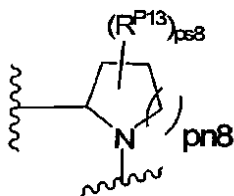
$=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P67} および R^{P207} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；ここで R^{P67} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリーール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P205}R^{P206}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており； R^{P205} および R^{P206} は各々独立して、 H 、アルキル、アリーール、もしくはアリーールアルキルであるか；または R^{P205} および R^{P206} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；そして R^{P207} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリーールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリーールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリーールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリーールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリーール、アリーールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリーールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；

各 P^8 は独立して、式：

【1409】

【化614】



の環であり、この環において：

$ps8$ は、2、3、4、5、または6であり；

$pn8$ は、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリーール、ハロ、ハロアルキル、ヒド

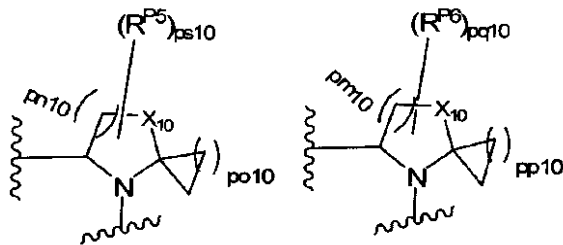
ロキシ、および $\text{NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 $\text{R}^{\text{P}13}$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【1410】

【化615】



10

20

であり、ここで：

X_{10} は、O、S、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、 CH_2 、 $\text{CHR}^{\text{P}10}$ 、および $\text{C}(\text{R}^{\text{P}10})_2$ から選択され；ただし、 pn または pm が0である場合、 X は、 CH_2 、 $\text{CHR}^{\text{P}10}$ 、および $\text{C}(\text{R}^{\text{P}10})_2$ から選択され；

各 $\text{R}^{\text{P}10}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $\text{NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

30

各 $\text{R}^{\text{P}5}$ および $\text{R}^{\text{P}6}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $\text{NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq_{10} および ps_{10} は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm_{10} および pn_{10} は独立して、0、1、または2であり；

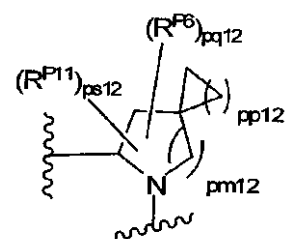
po_{10} および pp_{10} は独立して、1、2、または3であり；

40

各 P^{12} は独立して：

【1411】

【化616】



50

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

$pq12$ は独立して、0、1、2、3、または4であり；

$pm12$ は独立して、0、1、または2であり；

$pp12$ は独立して、1、2、または3であり；

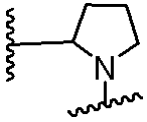
$ps12$ は、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、(NR^hR^h) アルキル、(NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【1412】

【化 6 1 7】



【1 4 1 3】

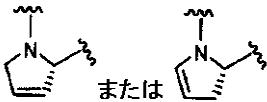
10

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【1 4 1 4】

【化 6 1 8】



20

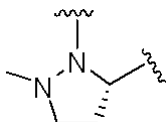
であり、これは、必要に応じて置換された、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルであり； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニルから選択され、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される 1 個以上の基を有し；

各 P^{19} は：

【1 4 1 5】

30

【化 6 1 9】



【1 4 1 6】

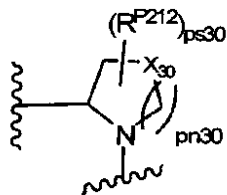
であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【1 4 1 7】

【化 6 2 0】

40



の環であり、

$ps30$ は 2 であり、

50

$p n 3 0$ は、0、1 または 2 であり；

X_{30} は、O、S、S(O)、 SO_2 、または CH_2 から選択され；ただし、 $p n$ が 0 である場合、 X は CH_2 であり、

各 R^{P212} は独立して、アルキル、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル- SO_2 -アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P212} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

各 R^9a は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および(NR^cR^d)カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、(NR^XR^Y)アルキル、および(NR^XR^Y)カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および($NR^X'R^Y'$)カルボニルから選択され、ここで R^X' および R^Y' は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^9b は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド

10

20

30

40

50

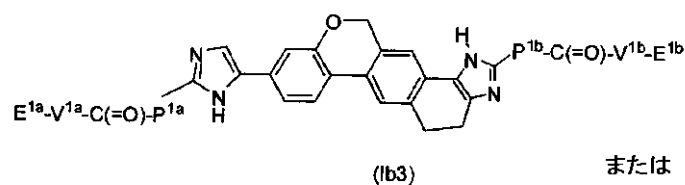
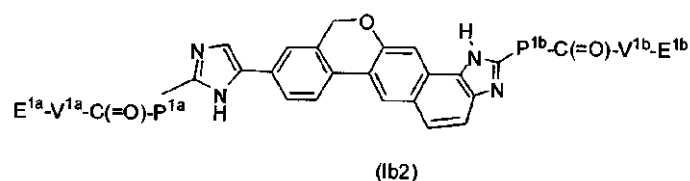
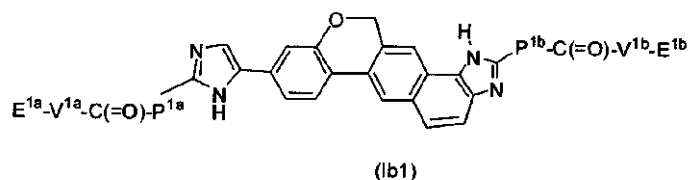
ロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、
 および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アル
 ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル
 キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボ
 ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリール
 オキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル
 カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f)
 アルキルー、 (NR^eR^f) アルキルカルボニルー、 (NR^eR^f) カルボニル 10
 ー、 (NR^eR^f) スルホニルー、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X$
 R^Y から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そして
 ここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリル
 アルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個
 の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならび
 にこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカ
 ルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリー
 ルスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコ
 キシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル
 、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロ 20
 シクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロア
 ルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に
 応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、
 非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、
 非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 (NR^XR^Y) アルキルー、お
 よび (NR^XR^Y) カルボニルーから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アル
 コキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールア
 ルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシ
 クリル、および $(NR^X'R^Y')$ カルボニルーから選択され、ここで R^X' および R^Y'
 は独立して、水素およびアルキルから選択される。 30

【1418】

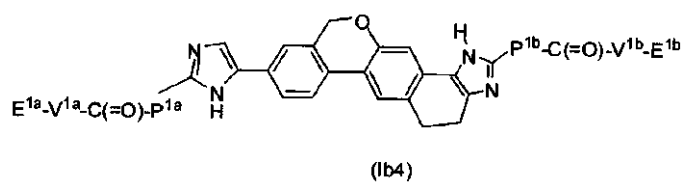
1 つの特定の実施形態において、本発明は、式：

【1419】

【化 6 2 1】



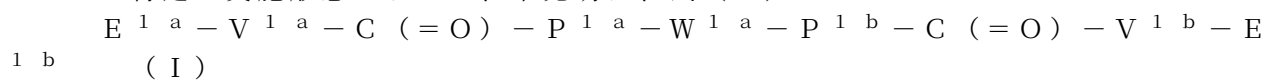
または



を有する化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、ここで式 I b 1、I b 2、I b 3、および I b 4 に示されるイミダゾール環は、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルから独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されている。

【1 4 2 0】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、式 (I)：

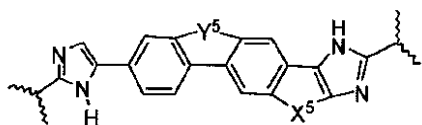


の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式 (I) において：

W^{1a} は式：

【1 4 2 1】

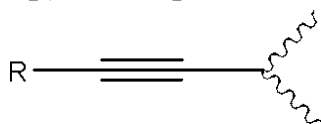
【化 6 2 2】



を有し、そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【1 4 2 2】

【化 6 2 3】



【1 4 2 3】

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Y^5 は、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH_2-O-$ であり；

X^5 は、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ であり；

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

各 E^0 は独立して、 $-NR^{E^c}R^{E^d}$ であり、ここで R^{E^c} および R^{E^d} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^xR^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-NHR^{E^f}$ であり、ここで R^{E^f} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

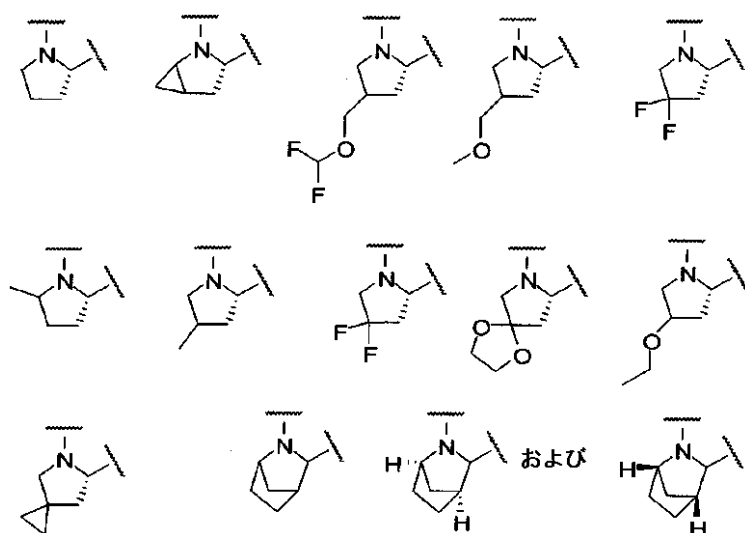
各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NR^{V^0}R^{V^0}CO$ アルキルであり、ここで各 R^{V^0} は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3 個までのアリール基で置換され得、

そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)(OR^{V O 2})_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 $R^{V O 1}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

$P^{1 a}$ および $P^{1 b}$ は各々独立して：

【1 4 2 4】

【化 6 2 4】



から選択され、

各 $R^{9 a}$ は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アル

コキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリー
 ルアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シク
 ロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル
 キルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ
 ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、
 および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アル
 ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル
 キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボ
 ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリー
 オキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル
 カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f)
 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、
 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X$
 R^Y から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そして
 ここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリル
 アルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個
 の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならび
 にこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカル
 ボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリー
 ルスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコ
 キシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル
 、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロ
 シクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアル
 キル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に
 応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、
 非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、
 非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 (NR^XR^Y) アルキル、お
 よび (NR^XR^Y) カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アル
 コキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアル
 コキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシ
 クリル、および $(NR^X'R^Y')$ カルボニルから選択され、ここで R^X' および R^Y'
 は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アル
 コキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリー
 ルアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シク
 ロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル
 キルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ
 ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、
 および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アル
 ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル
 キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボ
 ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリー
 オキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル
 カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR$

10

20

30

40

50

$R^e R^f$) アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択される。

10

20

【1425】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、 $-N(H)$ (アルコキシカルボニル)である。

【1426】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、 $-N(H)C(=O)OMe$ である。

【1427】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、 $-N(H)$ (シクロアルキルカルボニル)または $-N(H)$ (シクロアルキルオキシカルボニル)である。

30

【1428】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルオキシカルボニルアミノまたはシクロブチルオキシカルボニルアミノである。

【1429】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} は各々独立して、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルオキシカルボニルアミノおよびメトキシカルボニルアミノから選択される。

【1430】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は V^0 である。

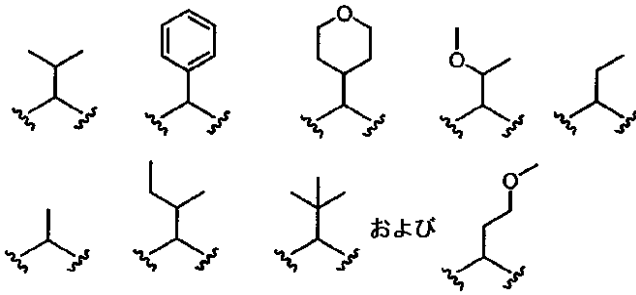
40

【1431】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1432】

【化 6 2 5】



10

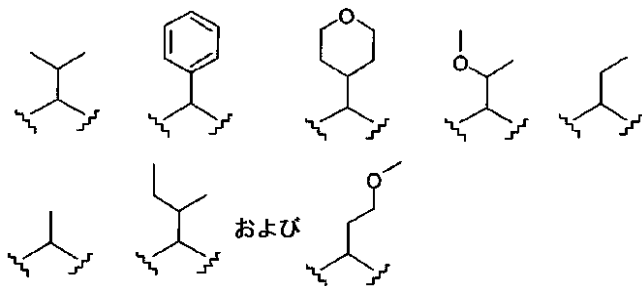
から選択される。

【1 4 3 3】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 4 3 4】

【化 6 2 6】



20

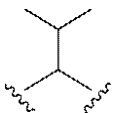
から選択される。

【1 4 3 5】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 4 3 6】

【化 6 2 7】



【1 4 3 7】

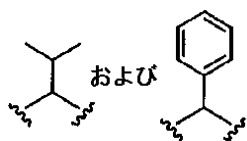
である。

【1 4 3 8】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 4 3 9】

【化 6 2 8】



30

40

から選択される。

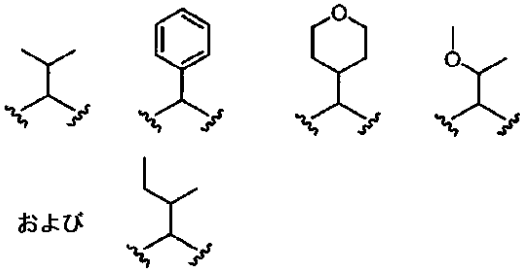
50

【1440】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1441】

【化629】



10

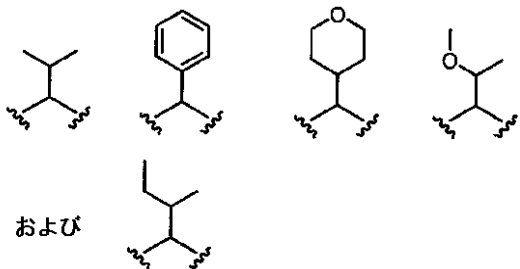
から選択される。

【1442】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} は各々独立して：

【1443】

【化630】



20

から選択される。

【1444】

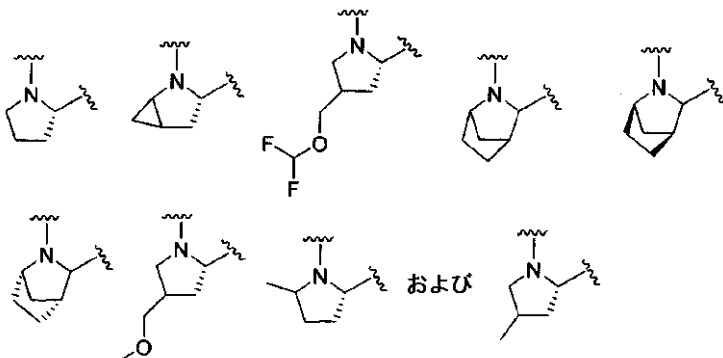
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は、 P^0 および P^{15} から選択される。

【1445】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} は各々独立して：

【1446】

【化631】



40

50

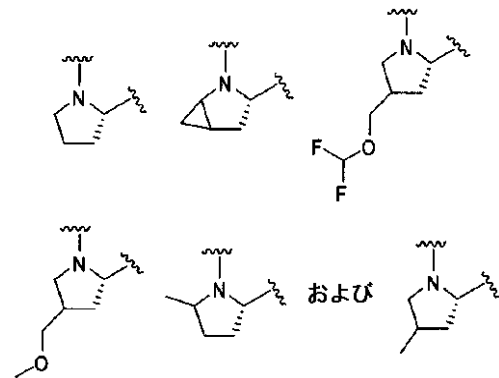
から選択される。

【1447】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1448】

【化632】



10

20

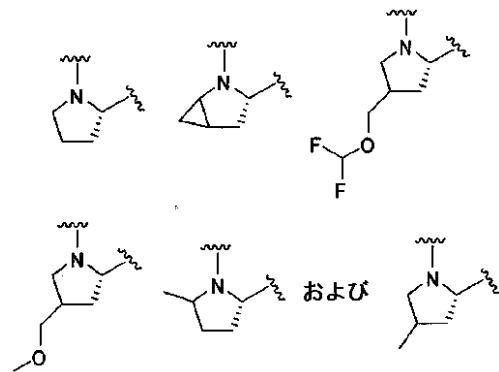
から選択される。

【1449】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} は各々独立して：

【1450】

【化633】



30

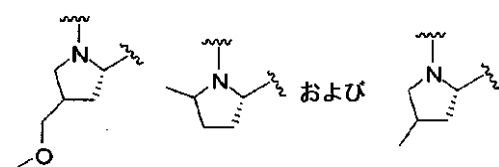
から選択される。

【1451】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1452】

【化634】



40

50

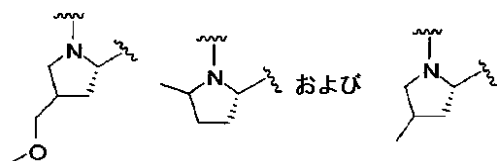
から選択される。

【 1 4 5 3 】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} は各々独立して：

【 1 4 5 4 】

【化 6 3 5】



10

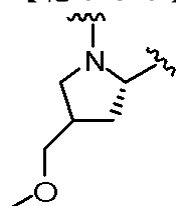
から選択される。

【 1 4 5 5 】

1つの特定の実施形態において、P^{1 a}およびP^{1 b}のうちの一方は：

【 1 4 5 6 】

【化 6 3 6】



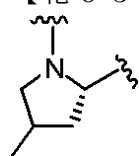
20

【 1 4 5 7 】

であり、そして P^{1 a} および P^{1 b} のうちの他方は：

【 1 4 5 8 】

【化 6 3 7】



30

【 1 4 5 9 】

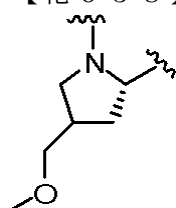
である。

【 1 4 6 0 】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は：

【 1 4 6 1 】

【化 6 3 8】



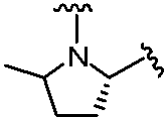
40

【 1 4 6 2 】

であり、そして P^{1 a} および P^{1 b} のうちの他方は：

【 1 4 6 3 】

【化 6 3 9】



【1 4 6 4】

である。

【1 4 6 5】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は P^0 である。

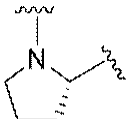
【1 4 6 6】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

10

【1 4 6 7】

【化 6 4 0】



【1 4 6 8】

である。

【1 4 6 9】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は P^7 である。

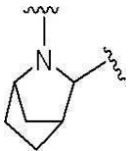
20

【1 4 7 0】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 4 7 1】

【化 6 4 1】



【1 4 7 2】

である。

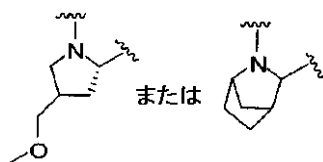
30

【1 4 7 3】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 4 7 4】

【化 6 4 2】



40

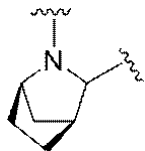
である。

【1 4 7 5】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 4 7 6】

【化 6 4 3】



【1 4 7 7】

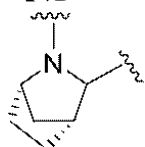
である。

【1 4 7 8】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 4 7 9】

【化 6 4 4】



【1 4 8 0】

である。

【1 4 8 1】

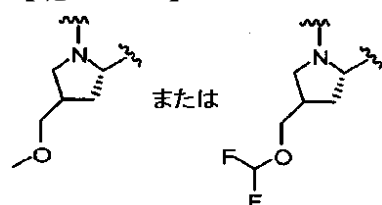
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は P^{15}

【1 4 8 2】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 4 8 3】

【化 6 4 5】



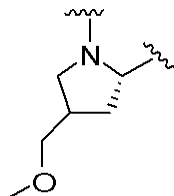
である。

【1 4 8 4】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 4 8 5】

【化 6 4 6】



【1 4 8 6】

である。

【1 4 8 7】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は、 P^7 および P^{15} から選択される。

【1 4 8 8】

1つの特定の実施形態において、 $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ および $-P^{1b}-C$

10

20

30

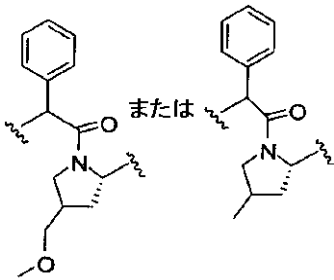
40

50

(=O) - V^{1b} - のうちの少なくとも1つは：

【1489】

【化647】



10

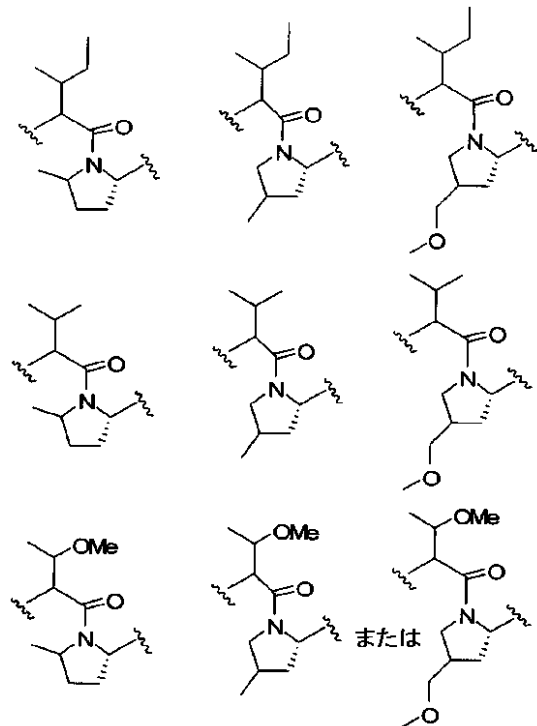
である。

【1490】

1つの特定の実施形態において、-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-および-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-のうちの少なくとも1つは：

【1491】

【化648】



20

30

40

である。

【1492】

1つの特定の実施形態において、本発明は、特定の実施形態Aの化合物である、本明細書中の実施例において調製される化合物、またはその塩もしくはプロドラッグを提供する。

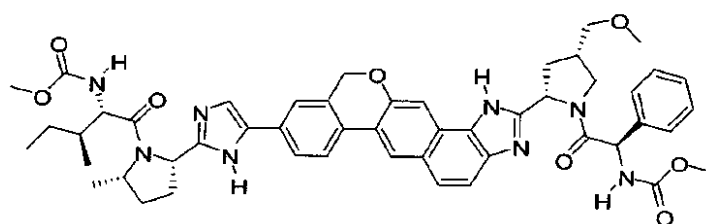
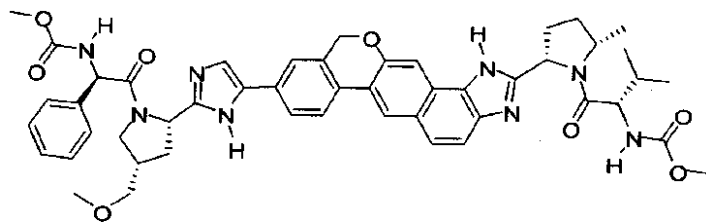
【1493】

1つの特定の実施形態において、本発明は、化合物：

【1494】

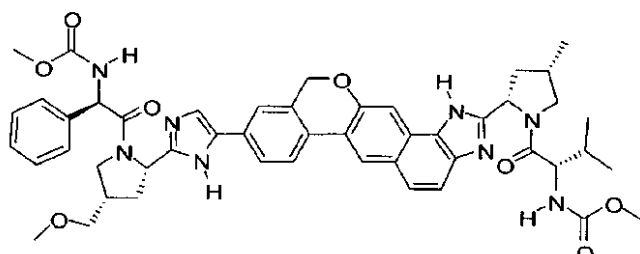
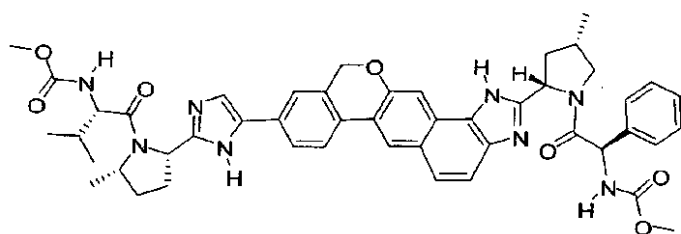
50

【化 6 4 9】

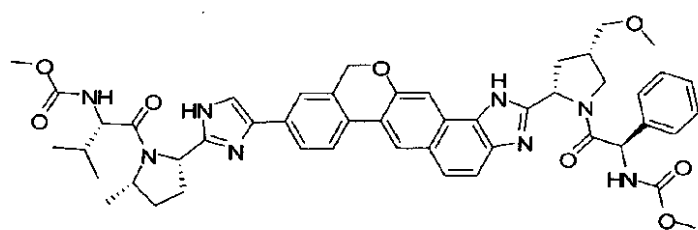


【 1 4 9 5】

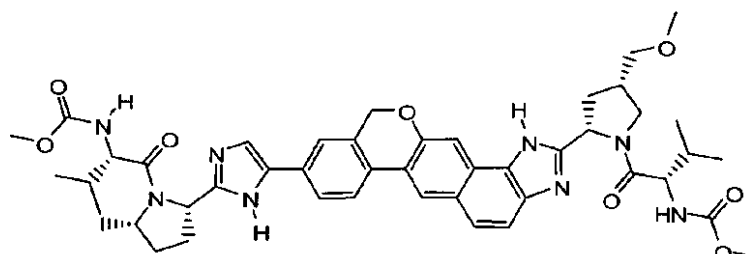
【化 6 5 0】



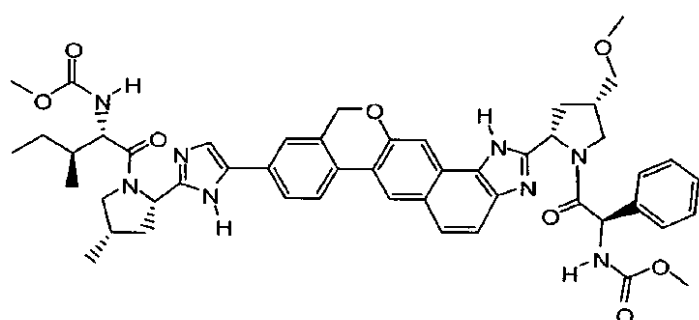
10



20

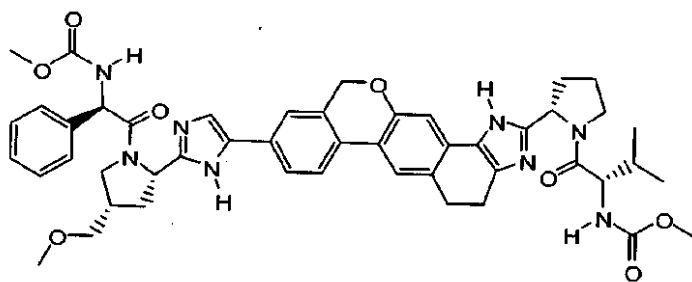


30

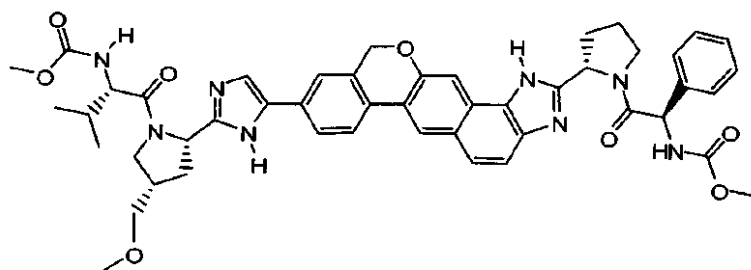


【1 4 9 6】

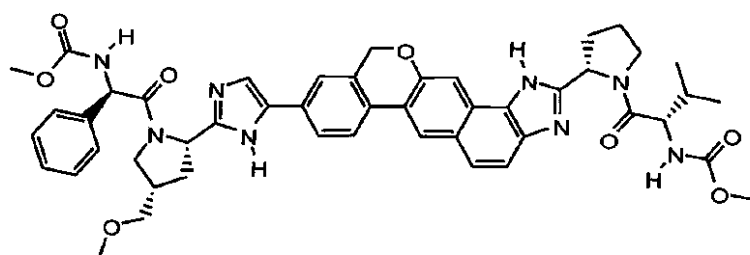
【化 6 5 1】



10

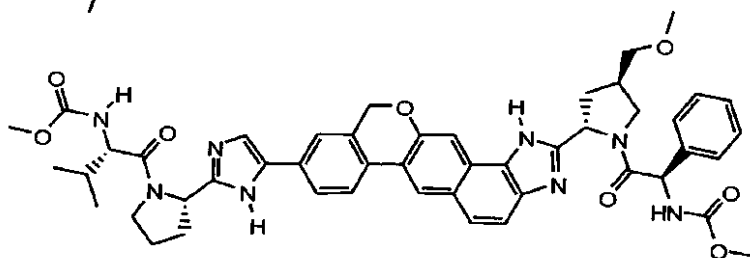


20

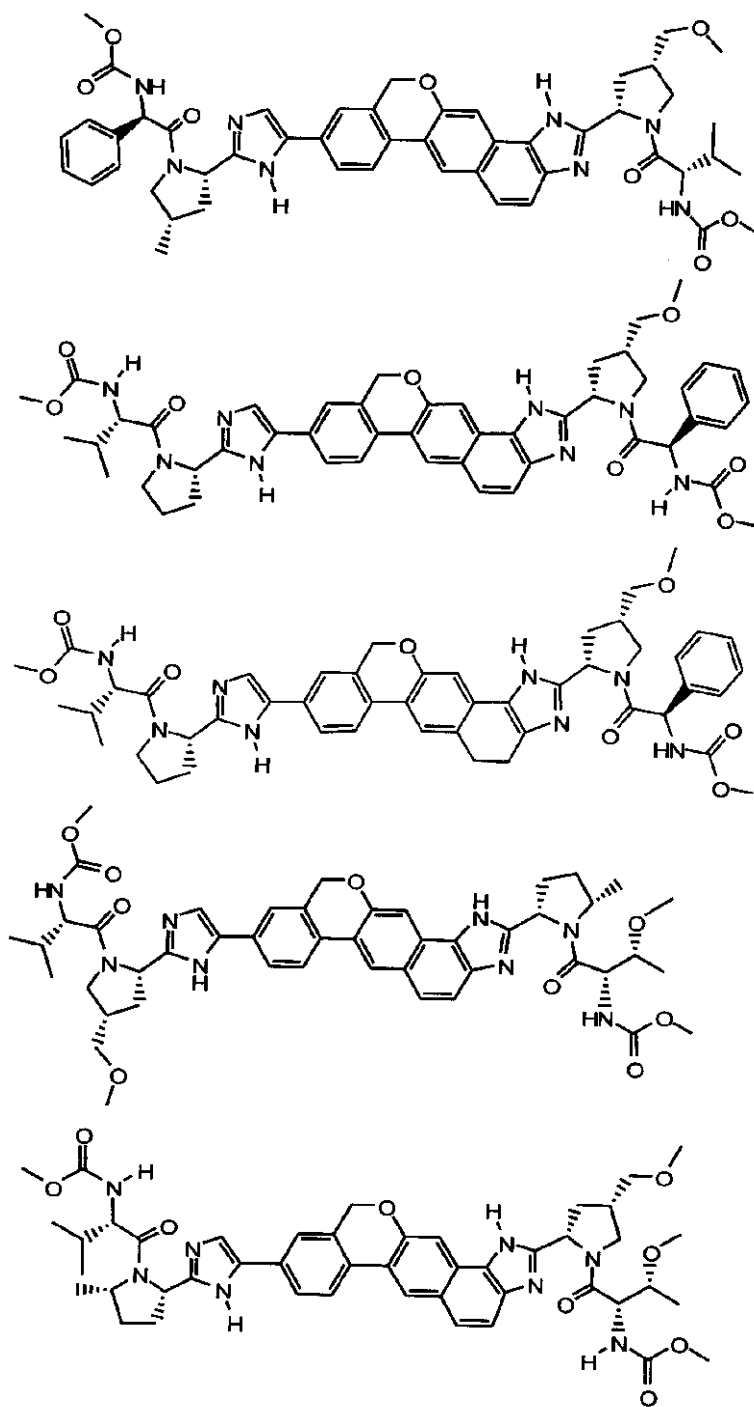


30

【 1 4 9 7】

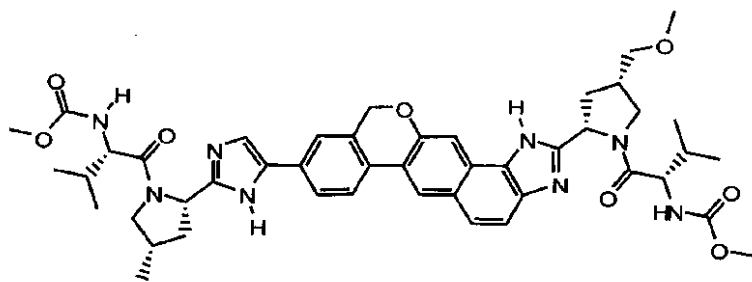


【化 6 5 2】

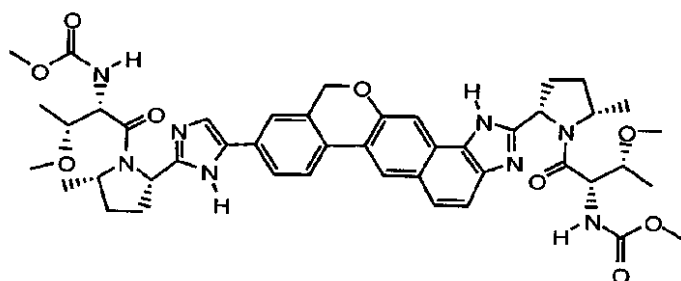


【1 4 9 8】

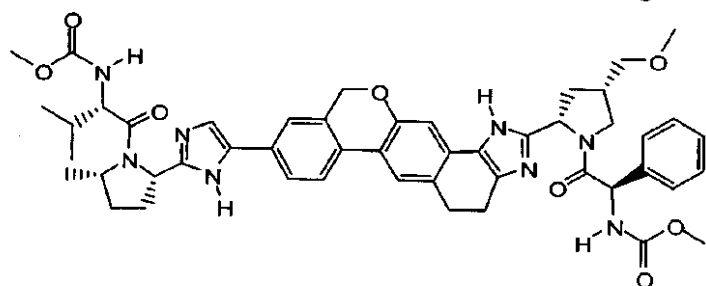
【化 6 5 3】



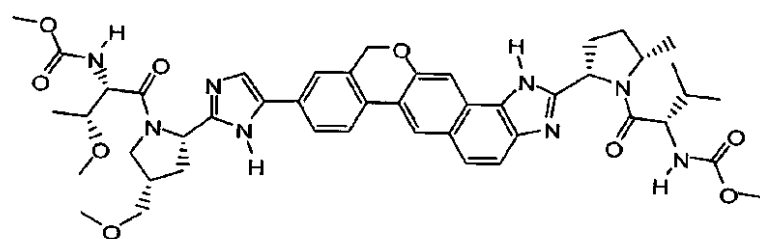
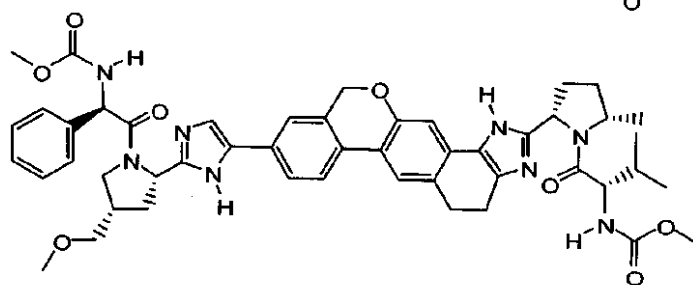
10



20



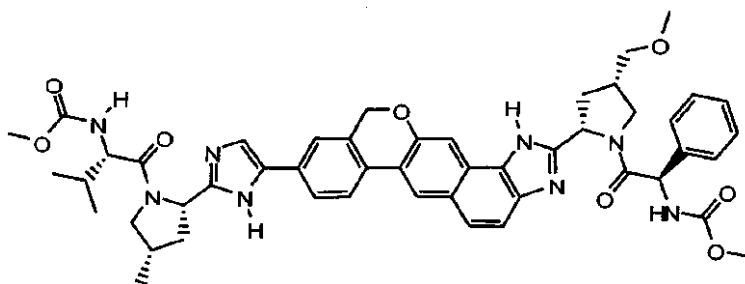
30



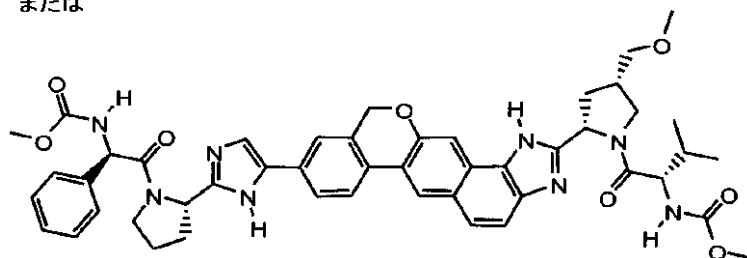
【 1 4 9 9】

40

【化 6 5 4】



または



10

【1 5 0 0】

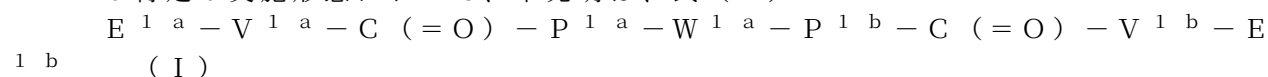
またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【1 5 0 1】

20

(特定の実施形態 B)

1つの特定の実施形態において、本発明は、式 (I) :



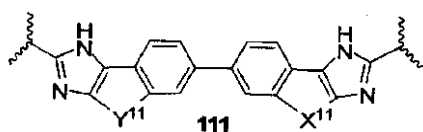
の化合物 ; またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式 (I) において :

W^{1a} は式 :

【1 5 0 2】

【化 6 5 5】

30



を有し、ここで :

X^{11} は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ であり、

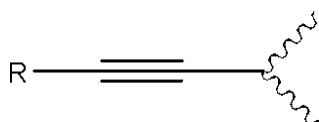
Y^{11} は、 $-CH=CH-$ であり、

そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

40

【1 5 0 3】

【化 6 5 6】



【1 5 0 4】

から独立して選択される 1 個以上 (例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個) の基で必要に応じて置換されており ;

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ま

50

たはヘテロアリールであり；

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

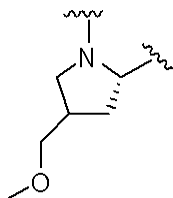
V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は

【1505】

【化657】



【1506】

であり；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^e R^d$ であり、ここで R^e および R^d は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^x R^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-NHR^e R^f$ であり、ここで $R^e R^f$ は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NR^{v01} R^{v01} CO$ アルキルであり、ここで各 R^{v01} は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここ

10

20

30

40

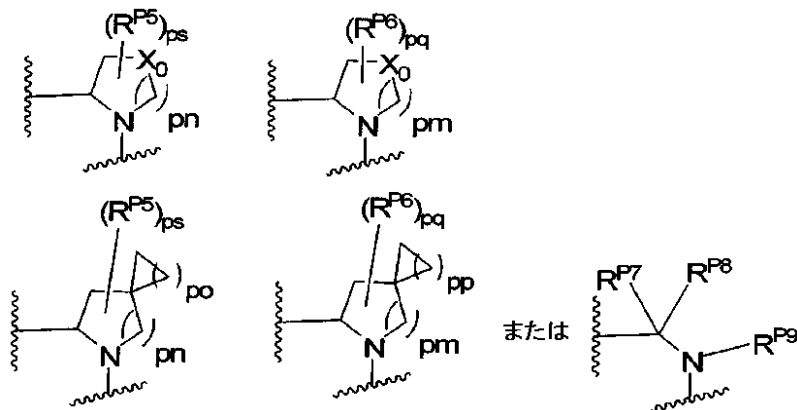
50

で、アリアルアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリアル基で置換され得、そしてこのアリアルアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリアル部分は、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリアル基、アリアルアルコキシ、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)(OR^{V O 2})_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 $R^{V O 1}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリアルアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリアル基、このアリアルアルキルのアリアル部分、このアリアルカルボニルのアリアル部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリアルアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリアル、このアリアルアルキルのアリアル部分；該アリアルカルボニルのアリアル部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 P^0 は独立して：

【1507】

【化658】



であり、ここで：

X_0 は、O、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、 CH_2 、 $CHR^{P 1 0}$ 、および $C(R^{P 1 0})_2$ から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、 CH_2 、 $CHR^{P 1 0}$ 、および $C(R^{P 1 0})_2$ から選択され；

各 $R^{p-1,0}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^pR^q$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{p 5} および R^{p 6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および -NR^{p a} R^{p b} から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a} および R^{P b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P a} および R^{P b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

$p q$ および $p s$ は独立して、 $0, 1, 2, 3$, または 4 であり；

p_m および p_n は独立して、0、1、または2であり；

p_0 および p_p は独立して、1、2、または3であり；

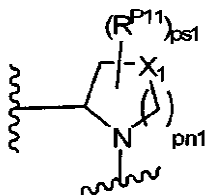
R^{P 7} および R^{P 8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および (NR^{P a} R^{P b}) アルキルから選択されるか；または R^{P 7} および R^{P 8} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、NR^{P z}、O、および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここで R^{P z} は、水素およびアルキルから選択され；

R^{P 9} は、水素およびアルキルから選択され；

各 P^1 は独立して：

【 1 5 0 8 】

【化 6 5 9】



30

であり、ここで：

X_1 は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{p+1}_0 、および $C(R^{p+1}_0)_2$ から選択され；ただし、 p_n が 0 である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{p+1}_0 、および $C(R^{p+1}_0)_2$ から選択され；

各 $R^{p-1,0}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{p,a}R^{p,b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a} および R^{P b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P a} および R^{P b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つのR^{p-1-1}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^hhR^h、(NR^hhR^h)アルキル、(NR^hhR^h)カルボ

ニルーから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 $R^{h,h}$ は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；そして残りの R^{p11} は独立して、 R^{p100} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{p100} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{p101} R^{p102}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして R^{p101} および R^{p102} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{p101} および R^{p102} は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

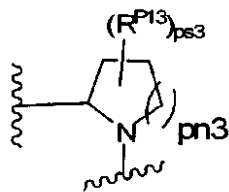
$p s 1$ は、1、2、3、または4であり；

$p n 1$ は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【1509】

【化660】



の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{p13} は独立して、 R^{p5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シア

ノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

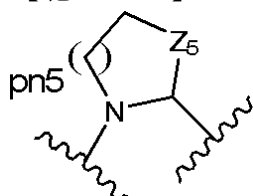
p_{s3} は、0、1、2、3、または4であり；

p_{n3} は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【1510】

【化661】



【1511】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^p R^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

R^p および R^b は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^p および R^b は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p_{n3} は、0、1、または2であり；

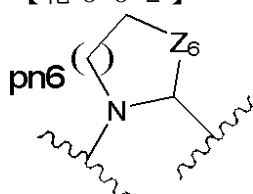
Z_5 は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2 NR^h R^h$ 、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $C(=O) R^h$ 、 $C(=O) OR^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【1512】

【化662】



10

20

30

40

50

【1513】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

Z_6 は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

p_{n6} は、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P67} および R^{P207} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；ここで R^{P67} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P205}R^{P206}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており； R^{P205} および R^{P206} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P205} および R^{P206} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；そして R^{P207} は独立して、シアノ、アルキル、スルホニル、アリール、スルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリル、スルホニル、ヘテロアリール、スルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^{hh}R^h$ 、 $(NR^{hh}R^h)$ アルキル、 $(NR^{hh}R^h)$ カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリール、スルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であ

10

20

30

40

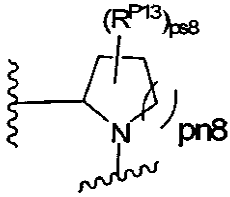
50

り；

各 P^8 は独立して、式：

【1514】

【化663】



10

の環であり、この環において：

$ps8$ は、2、3、4、5、または6であり；

$pn8$ は、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^PaR^Pb$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

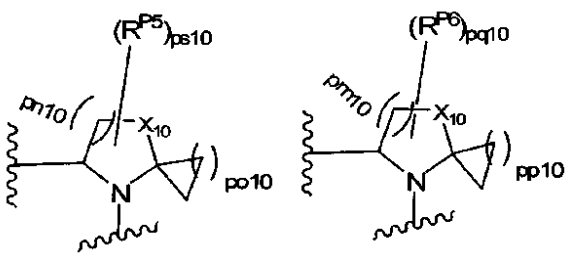
20

R^Pa および R^Pb は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^Pa および R^Pb は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【1515】

【化664】



30

であり、ここで：

40

X_{10} は、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；ただし、 pn または pm が0である場合、 X は、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^PaR^Pb$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^P5 および R^P6 は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^PaR^Pb$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環

50

は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

$R^{P a}$ および $R^{P b}$ は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または $R^{P a}$ および $R^{P b}$ は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

$p q 1 0$ および $p s 1 0$ は独立して、0、1、2、3、または4であり；

$p m 1 0$ および $p n 1 0$ は独立して、0、1、または2であり；

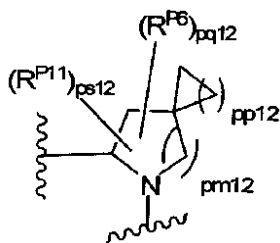
$p o 1 0$ および $p p 1 0$ は独立して、1、2、または3であり；

各 $P^{1 2}$ は独立して；

【1516】

【化665】

10



20

であり、ここで；

各 $R^{P 6}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P a}R^{P b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

$R^{P a}$ および $R^{P b}$ は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または $R^{P a}$ および $R^{P b}$ は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

$p q 1 2$ は独立して、0、1、2、3、または4であり；

$p m 1 2$ は独立して、0、1、または2であり；

$p p 1 2$ は独立して、1、2、または3であり；

$p s 1 2$ は、1、2、3、または4であり；

30

$R^{P 1 1}$ は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^h R^h$ 、 $(NR^h R^h)$ アルキル、 $(NR^h R^h)$ カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 $R^h R^h$ は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；そして残りの $R^{P 1 1}$ は独立して、 $R^{P 5}$

40

50

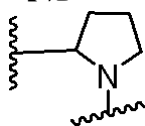
、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

10

各 P^{15} は：

【1517】

【化666】



【1518】

であり、これは、アルコシアルキル、ハロアルコシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の基で置換されており；

20

各 P^{18} は：

【1519】

【化667】



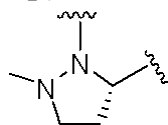
30

であり、これは、必要に応じて置換された、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルであり； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニルから選択され、ハロ、アルキル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される 1 個以上の基を有し；

各 P^{19} は：

【1520】

【化668】



【1521】

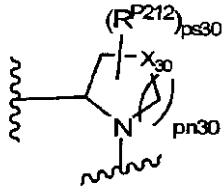
であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【1522】

40

【化 6 6 9】



10

の環であり、

ps_{30} は 2 であり、

pn_{30} は、0、1 または 2 であり；

X_{30} は、O、S、S(O)、SO₂、または CH₂ から選択され；ただし、 pn が 0 である場合、X は CH₂ であり、

各 R^{P212} は独立して、アルキル、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P212} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

20

各 R^a は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および (NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、-C(NCN)OR[']、および -C(NCN)NR^xR^y から選択され、ここで R['] は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の -NR^eR^f 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換 (シクロアルキル)アルキル、

30

40

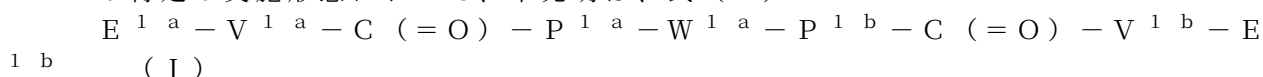
50

非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $(NR^X R^Y)$ アルキルー、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルーから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルーから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^{9b} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルケニル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキルー、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニルー、 $(NR^e R^f)$ カルボニルー、 $(NR^e R^f)$ スルホニルー、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル) アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $(NR^X R^Y)$ アルキルー、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルーから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルーから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択される。

【1523】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、式 (I)：



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式 (I) において：

W^{1a} は式：

【1524】

10

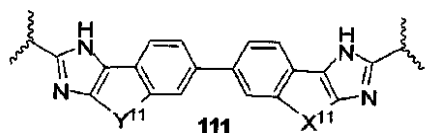
20

30

40

50

【化 6 7 0】



を有し、ここで：

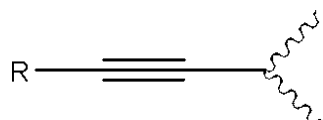
X^{11} は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

Y^{11} は、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【1 5 2 5】

【化 6 7 1】



【1 5 2 6】

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

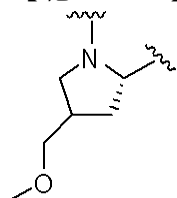
V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は

【1 5 2 7】

【化 6 7 2】



【1 5 2 8】

であり；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は：

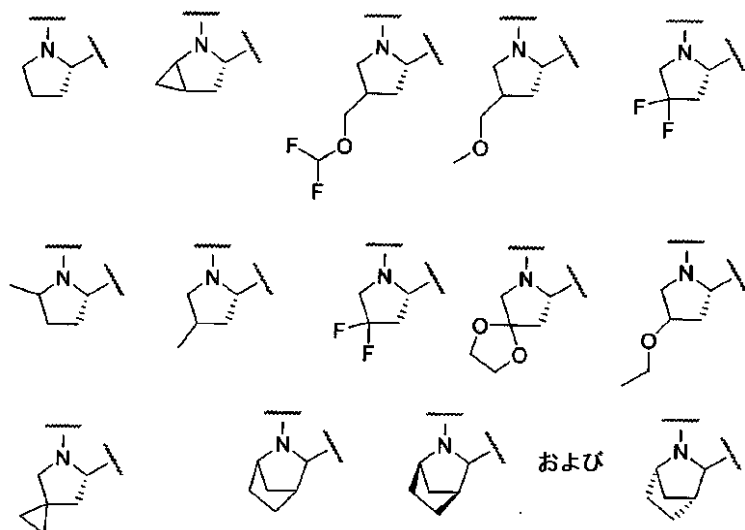
【1 5 2 9】

10

20

30

【化 6 7 3】



10

から選択され、

各 E^0 は独立して、 $-NR^{E^c}R^{E^d}$ であり、ここで R^{E^c} および R^{E^d} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^xR^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

20

30

40

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-NHR^{E^f}$ であり、ここで R^{E^f} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NR^{V^0^1}R^{V^0^1}CO$ アルキ

50

ルであり、ここで各 $R^{V O 1}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3 個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される 1 個または 2 個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキルー、オキソ、および $-P(O)(OR^{V O 2})_2$ から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで各 $R^{V O 1}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキルー、およびオキソから独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 $R^9 a$ は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルケニル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキルー、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニルー、 $(NR^e R^f)$ カルボニルー、 $(NR^e R^f)$ スルホニルー、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個

の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^g は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシ

クリル、および $(NR^{X'}R^{Y'})$ カルボニルーから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択される。

【1530】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、 $-N(H)$ (アルコキシカルボニル) である。

【1531】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、 $-N(H)C(=O)OMe$ である。

【1532】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、 $-N(H)$ (シクロアルキルカルボニル) または $-N(H)$ (シクロアルキルオキシカルボニル) である。

10

【1533】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルオキシカルボニルアミノまたはシクロブチルオキシカルボニルアミノである。

【1534】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} は各々独立して、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルオキシカルボニルアミノおよびメトキシカルボニルアミノから選択される。

20

【1535】

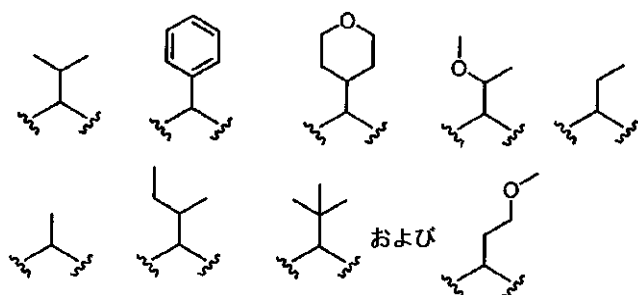
1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は V^0 である。

【1536】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1537】

【化674】



30

から選択される。

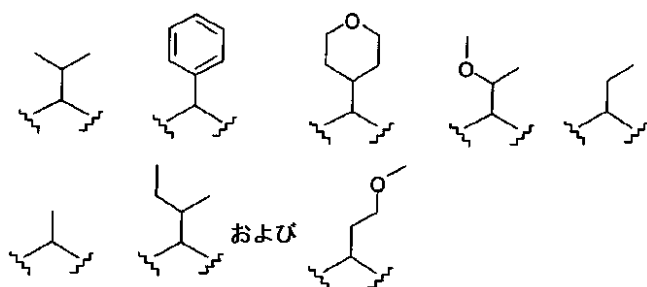
【1538】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

40

【1539】

【化 6 7 5】



10

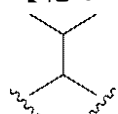
から選択される。

【1 5 4 0】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 5 4 1】

【化 6 7 6】



20

【1 5 4 2】

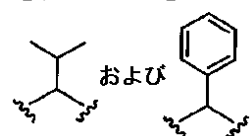
である。

【1 5 4 3】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 5 4 4】

【化 6 7 7】



30

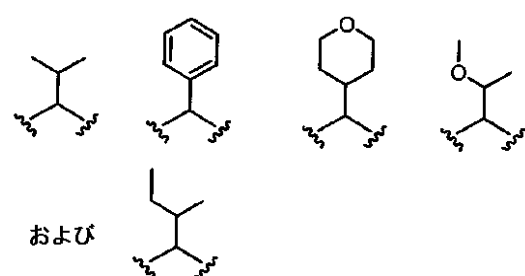
から選択される。

【1 5 4 5】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 5 4 6】

【化 6 7 8】



40

から選択される。

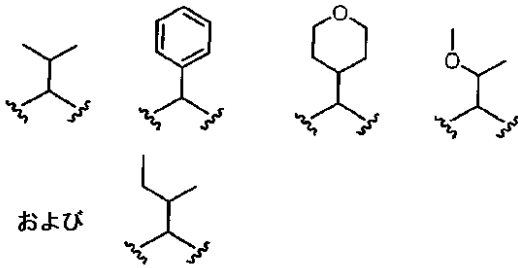
50

【1547】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} は各々独立して：

【1548】

【化679】



10

から選択される。

【1549】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は P^0 である。

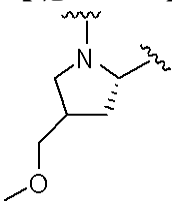
【1550】

20

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は

【1551】

【化680】



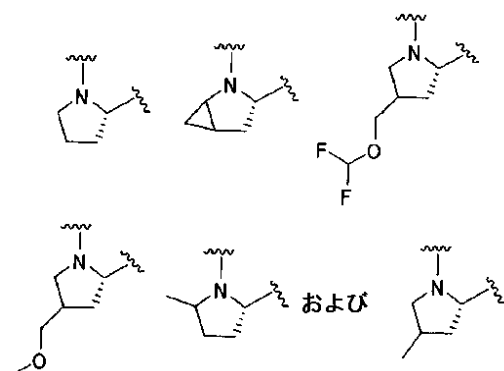
【1552】

であり；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は：

30

【1553】

【化681】



40

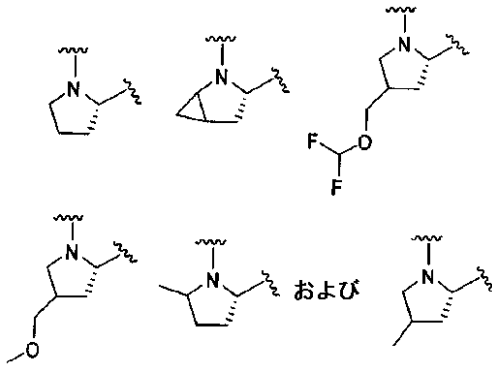
から選択される。

【1554】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1555】

【化 6 8 2】



10

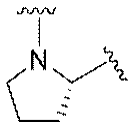
から選択される。

【1 5 5 6】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 5 5 7】

【化 6 8 3】



【1 5 5 8】

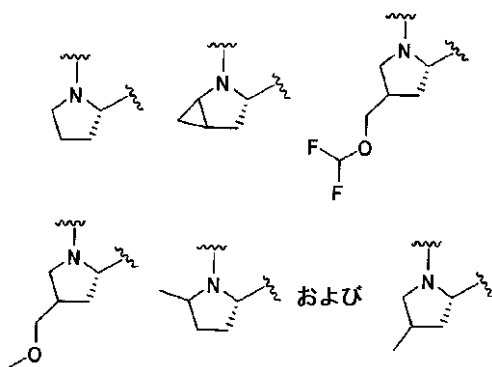
である。

【1 5 5 9】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} は各々独立して：

【1 5 6 0】

【化 6 8 4】



30

から選択される。

【1 5 6 1】

1つの特定の実施形態において、本発明は、特定の実施形態Bの化合物である、本明細書中の実施例において調製される化合物、またはその塩もしくはプロドラッグを提供する。

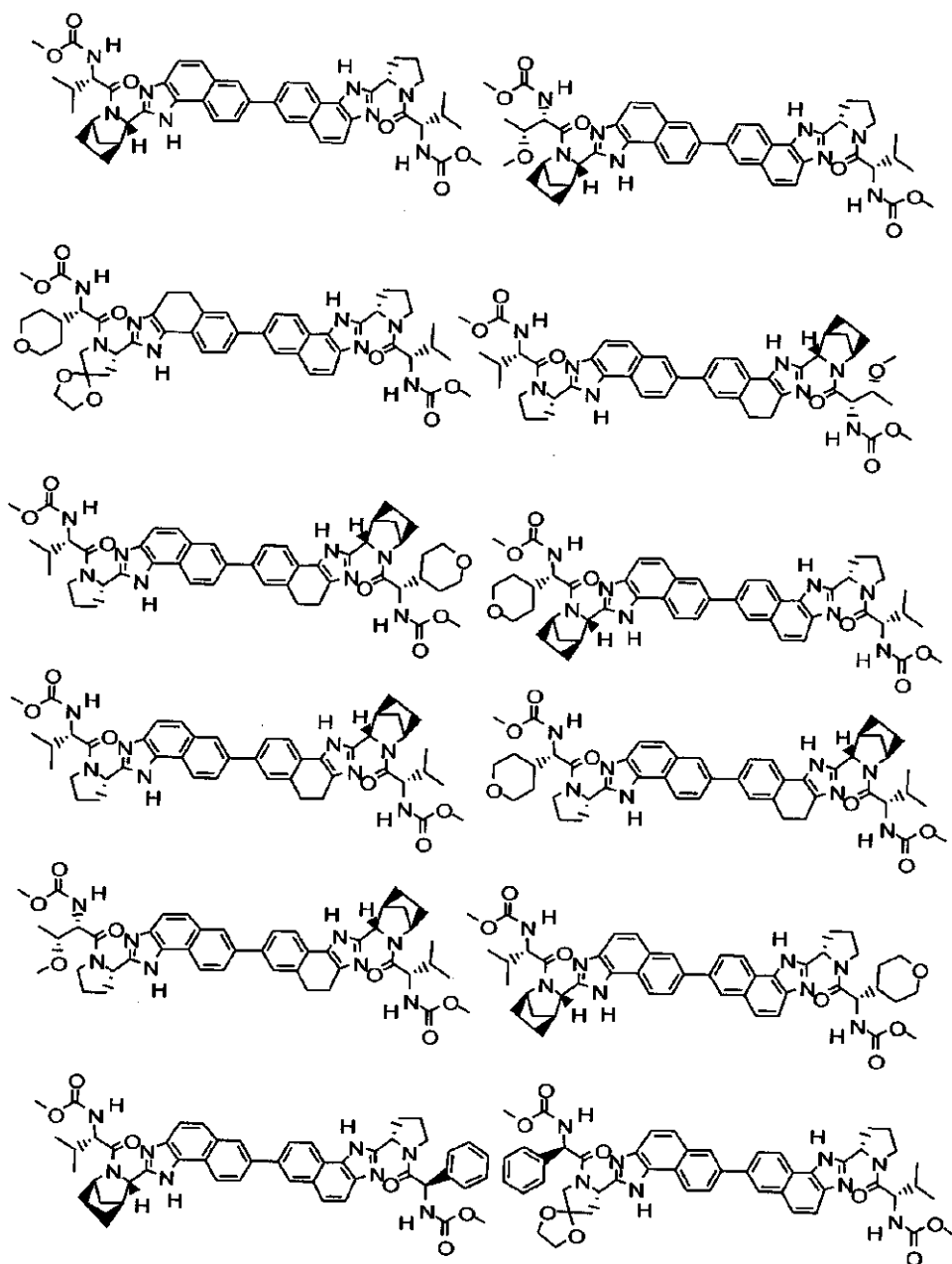
【1 5 6 2】

1つの特定の実施形態において、本発明は、化合物：

【1 5 6 3】

40

【化 6 8 5】



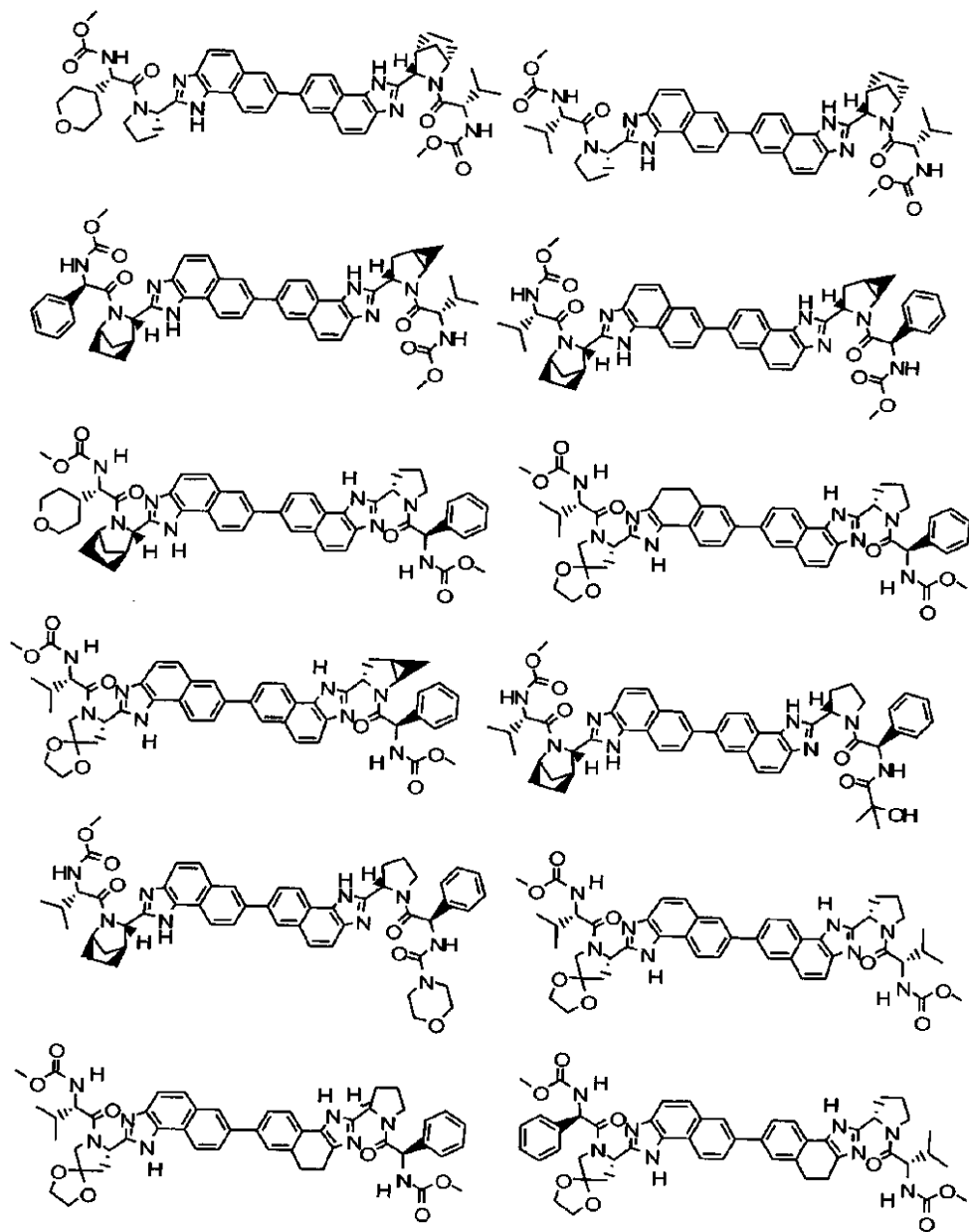
10

20

30

【1 5 6 4】

【化 6 8 6】



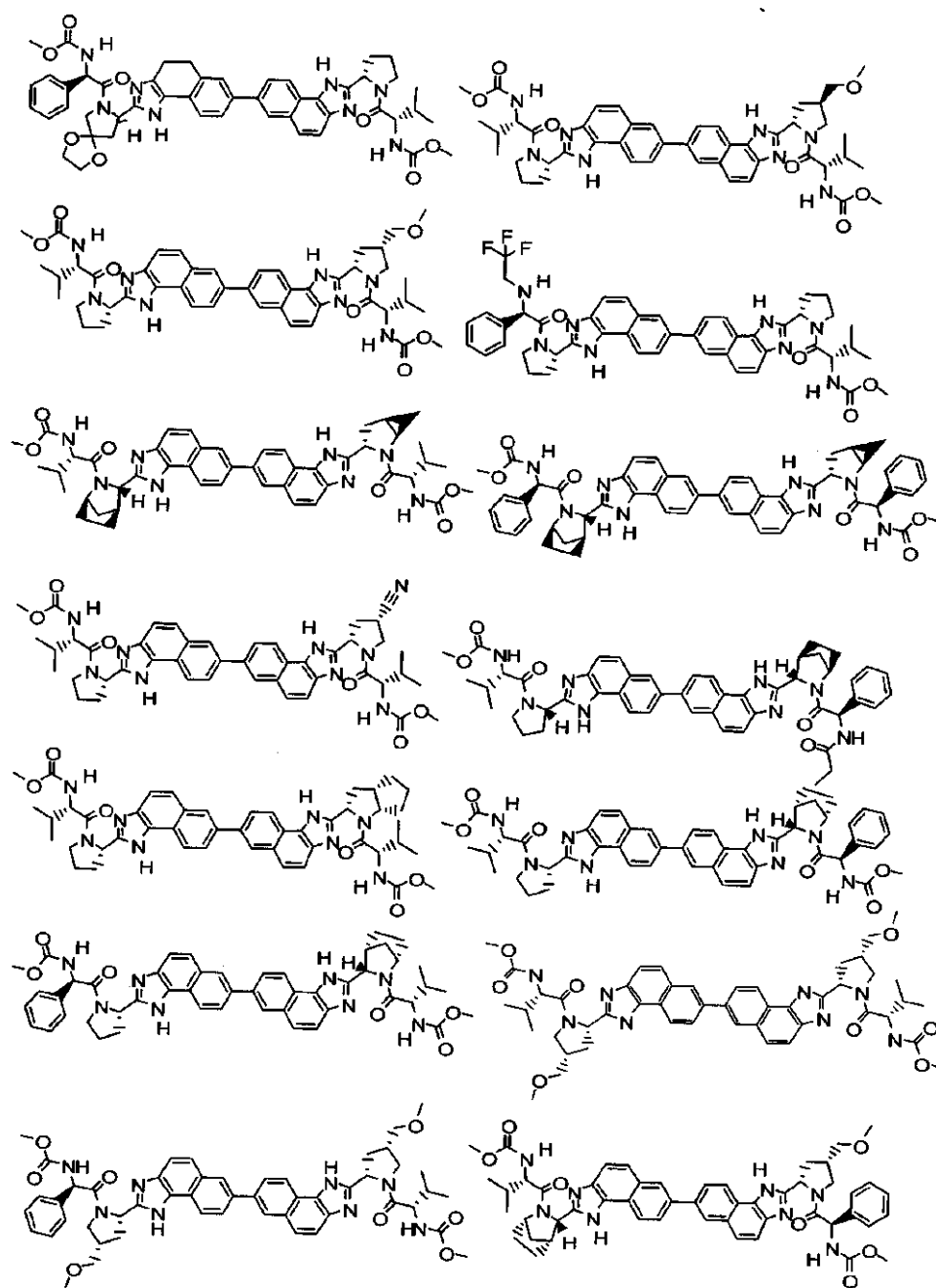
10

20

30

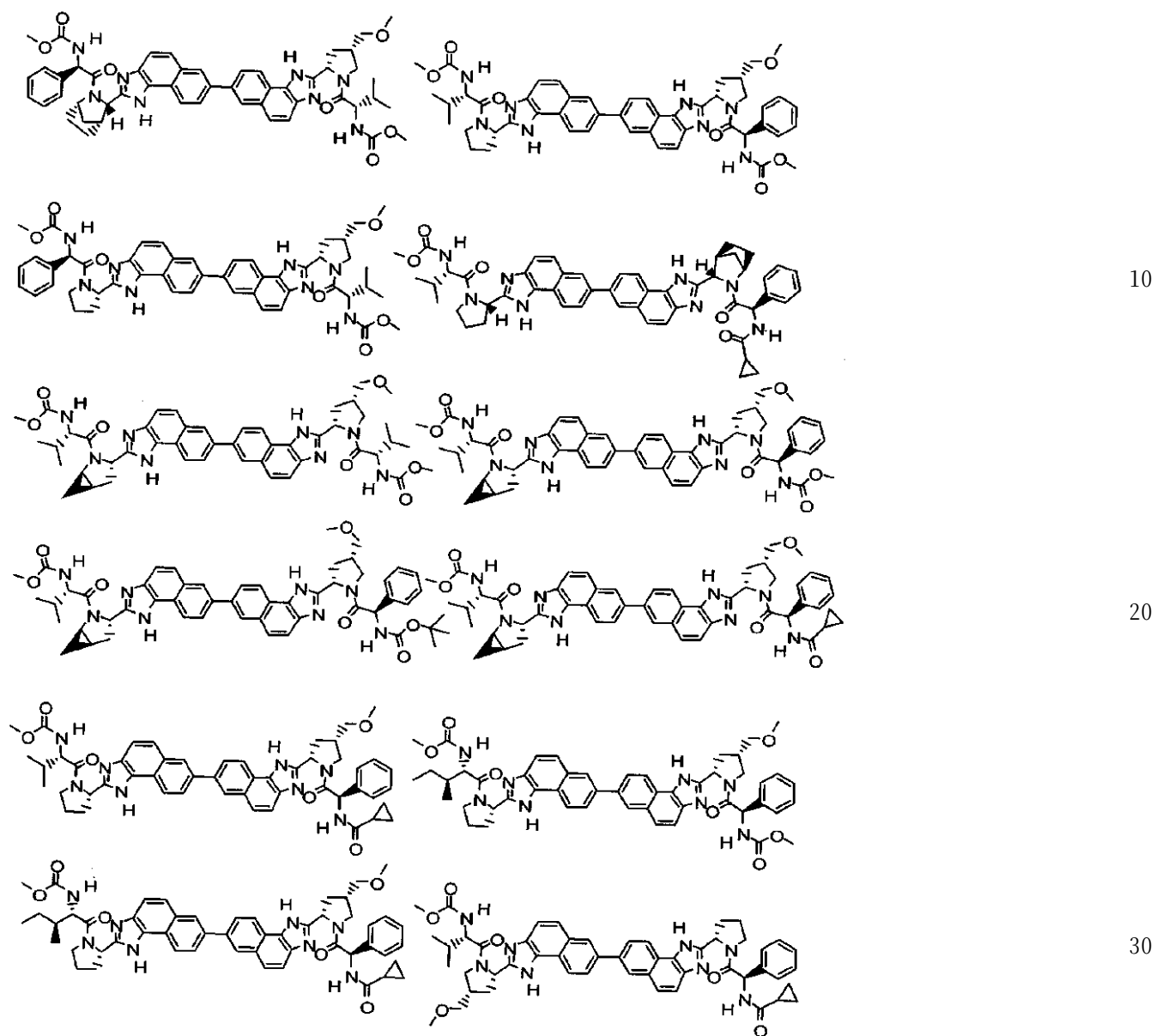
【1 5 6 5】

【化 6 8 7】



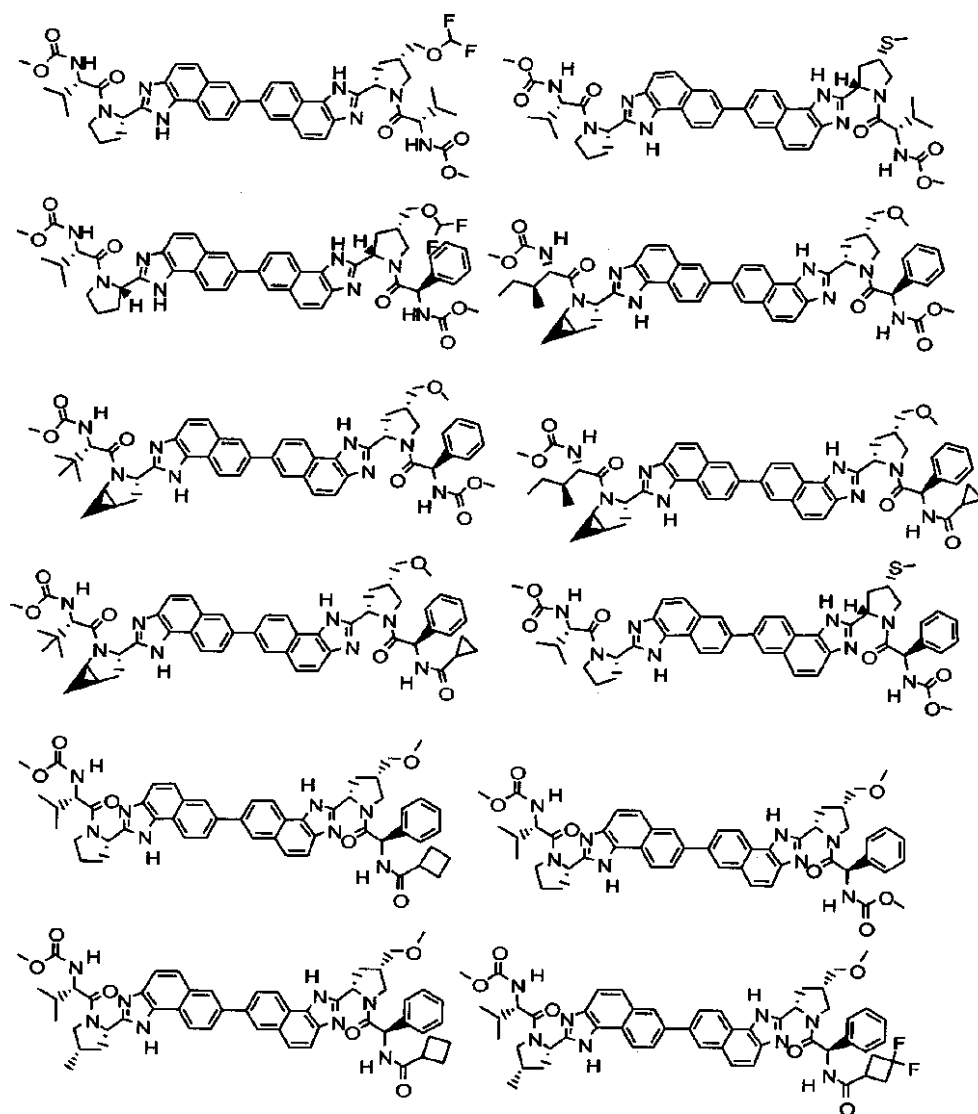
【1 5 6 6】

【化 6 8 8】



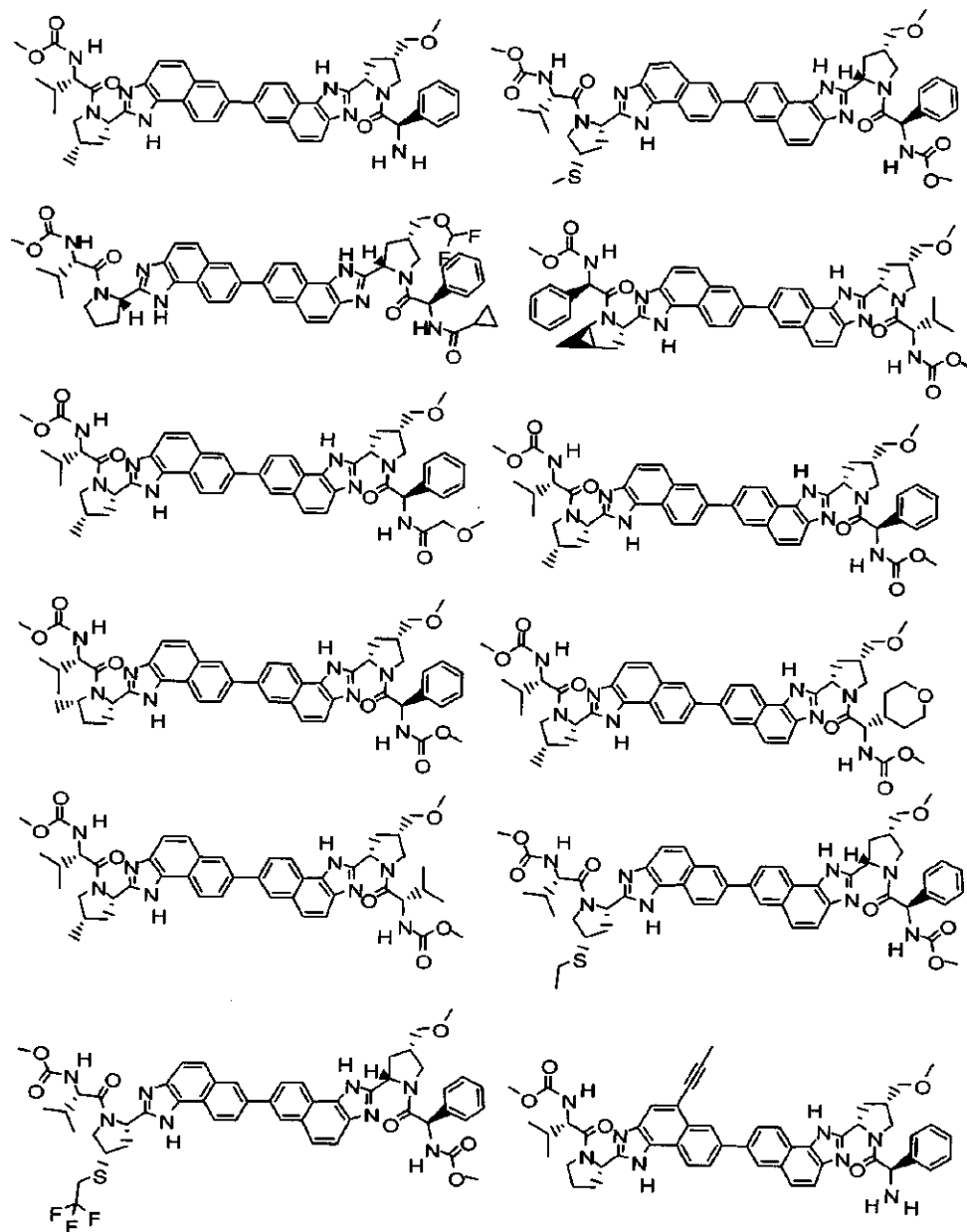
【1 5 6 7】

【化 6 8 9】



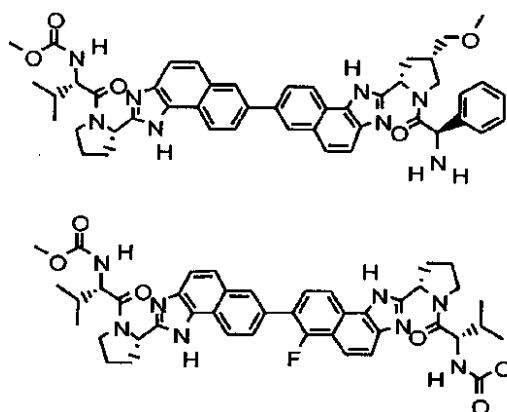
【1 5 6 8】

【化 6 9 0】



【1 5 6 9】

【化 6 9 1】



【1 5 7 0】

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【1 5 7 1】

10

20

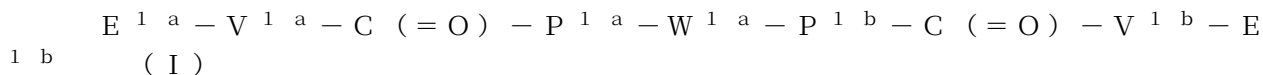
30

40

50

(特定の実施形態 C)

1つの特定の実施形態において、本発明は、式 (I) :

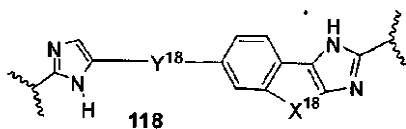


の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式 (I) において：

W^{1a} は：

【1572】

【化692】

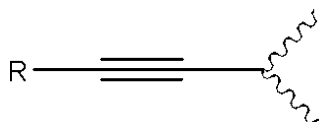


10

であり、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【1573】

【化693】



20

【1574】

から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

X^{18} は、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-OCH_2-$ であり；

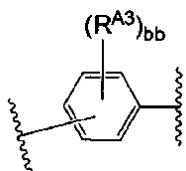
Y^{18} は、 A^0 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^7 、 A^{15} 、 A^{16} 、および A^{20} から選択され；

30

各 A^0 は独立して：

【1575】

【化694】



40

であり、ここで：

各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして各 bb は独立して、0、1、2、3、または

50

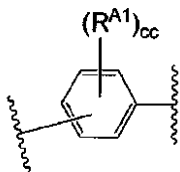
4であるか；あるいは

各 A^0 は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1個、2個、3個、もしくは4個の R^{A^3} 基で必要に応じて置換されており；

各 A^1 は独立して：

【1576】

【化695】



10

であり、ここで：

各 R^{A^1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、一アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；そして

20

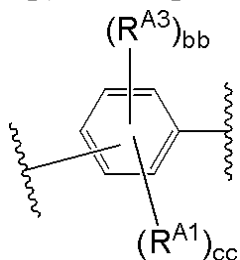
各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

各 cc は独立して、1、2、3、または4であり；

各 A^2 は独立して：

【1577】

【化696】



30

【1578】

であり、ここで：

各 R^{A^1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、一アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；

40

各 R^{A^3} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

50

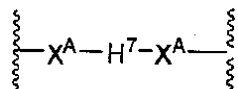
R^a および R^b は独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリーラルキル、アリーラルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；
各 b b は、0、1、2、3、または4であり；各 c c は、1、2、3、または4であり；
そして b b と c c との合計は、1、2、3、または4であり；

各 A³ は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1個以上の R^{A 1} 基で置換されており、そしてこの環は、1個以上の R^{A 3} 基で必要に応じて置換されており；

各 A⁷ は独立して：

【1 5 7 9】

【化 6 9 7】



10

であり、ここで：

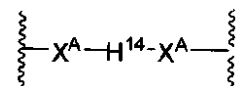
各 H⁷ は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、この H⁷ は、R^{A 1} および R^{A 3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず；そして各 R は独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^{1 5} は独立して：

【1 5 8 0】

【化 6 9 8】



20

30

であり、ここで：

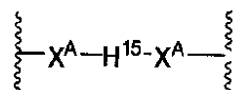
各 H^{1 4} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり、この三環式炭素環は、オキソ、R^{A 1} および R^{A 3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^{1 6} は独立して：

【1 5 8 1】

【化 6 9 9】



40

であり、ここで：

各 H^{1 5} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、

50

この三環式複素環は、少なくとも 1 個のヘテロ原子をその環系内に含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、H またはアルキルから選択され；

各 A^{20} は独立して、5 員または 6 員のヘテロアリール環であり、このヘテロアリール環は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり； 10

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

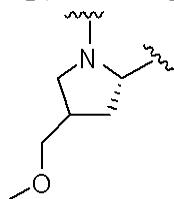
V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は

【1582】

【化700】



20

【1583】

であり；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ であり、ここで R^{Ec} および R^{Ed} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f) アルキル、(NR^eR^f) アルキルカルボニル、(NR^eR^f) カルボニル、(NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^xR^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

30

40

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

50

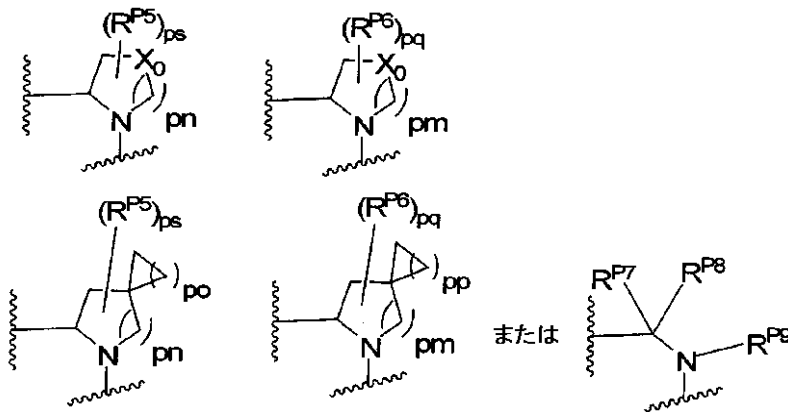
各 E^2 は独立して、 $-NHR^{E^f}$ であり、ここで R^{E^f} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NR^{V^0 1}R^{V^0 1}CO$ アルキルであり、ここで各 $R^{V^0 1}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)(OR^{V^0 2})_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 $R^{V^0 1}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 P^0 は独立して：

【1584】

【化 7 0 1】



10

であり、ここで：

X₀ は、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；ただし、pn または pm が 0 である場合、X は、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および -NR^{Pa}R^{Pb} から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および -NR^{Pa}R^{Pb} から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または 4 であり；

pm および pn は独立して、0、1、または 2 であり；

po および pp は独立して、1、2、または 3 であり；

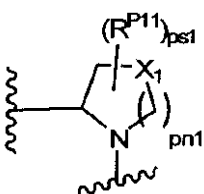
R^{P7} および R^{P8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および (NR^{Pa}R^{Pb}) アルキルから選択されるか；または R^{P7} および R^{P8} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、NR^{Pz}、O、および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここで R^{Pz} は、水素およびアルキルから選択され；

R^{P9} は、水素およびアルキルから選択され；

各 P¹ は独立して；

【1 5 8 5】

【化 7 0 2】



40

50

であり、ここで：

X_1 は、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；

各R^{P 1 0}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a}およびR^{P b}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{P a}およびR^{P b}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つのR^{P 1 1}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^{h h}R^h、(NR^{h h}R^h)アルキル、(NR^{h h}R^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアマミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各R^{h h}は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂R^h、-C(=O)R^h、-C(=O)NR^hR^hであり；そして残りのR^{P 1 1}は独立して、R^{P 1 0 0}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアマミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各R^{P 1 0 0}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P 1 0 1}R^{P 1 0 2}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてR^{P 1 0 1}およびR^{P 1 0 2}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{P 1 0 1}およびR^{P 1 0 2}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

ps1は、1、2、3、または4であり；

pn1は、0、1、または2であり；

10

20

30

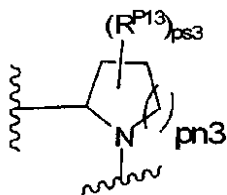
40

50

各 P^3 は独立して、式：

【1586】

【化703】



10

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキシ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

20

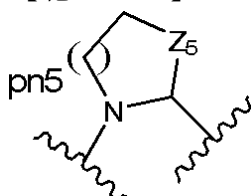
$ps3$ は、0、1、2、3、または4であり；

$pn3$ は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【1587】

【化704】



【1588】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および NR^pR^b から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒にある場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

40

R^p および R^b は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^p および R^b は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

$pn3$ は、0、1、または2であり；

Z_5 は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

50

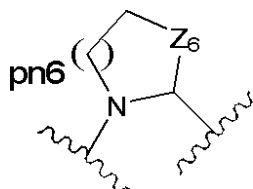
各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

10

各 P^6 は独立して、式：

【1589】

【化705】



【1590】

20

の環であり、この環において：

この環は、1 個以上のオキソで置換されており、そして 1 個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^pR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^p および R^b は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^p および R^b は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

Z_6 は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

30

$pn6$ は、0、1、または 2 であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

40

各 P^7 は、有橋の 5 員～15 員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式 I の化合物の残りの部分に、1 個の N 結合および 1 個の C 結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P67} および R^{P207} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；ここで R^{P67} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P205}R^{P206}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており； R^{P205} および R^{P206} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはア

50

リアルアルキルであるか；または R^{P205} および R^{P206} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；そして R^{P207} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^{hh} R^h$ 、 $(NR^{hh} R^h)$ アルキル、 $(NR^{hh} R^h)$ カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；

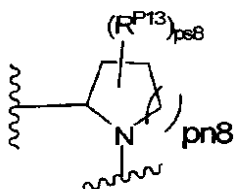
10

20

各 P^8 は独立して、式：

【1591】

【化706】



30

の環であり、この環において：

$ps8$ は、2、3、4、5、または6であり；

$pn8$ は、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa} R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

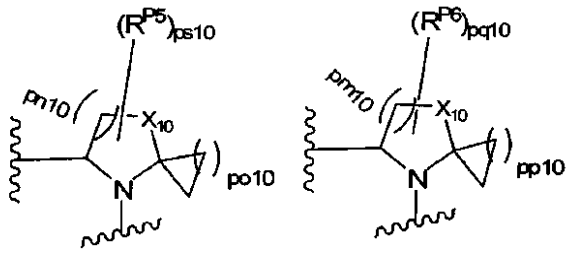
40

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【1592】

【化 7 0 7】



10

であり、ここで：

X_{10} は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 p_n または p_m が 0 である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^a および R^b は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^a および R^b は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p_{q10} および p_{s10} は独立して、0、1、2、3、または 4 であり；

p_{m10} および p_{n10} は独立して、0、1、または 2 であり；

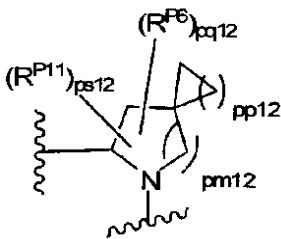
p_{o10} および p_{p10} は独立して、1、2、または 3 であり；

30

各 P^{12} は独立して：

【1 5 9 3】

【化 7 0 8】



40

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^a および R^b は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^a および R^b は、これらが結合している原子と一緒にあって

50

、複素環を形成し；

$p q 1 2$ は独立して、0、1、2、3、または4であり；

$p m 1 2$ は独立して、0、1、または2であり；

$p p 1 2$ は独立して、1、2、または3であり；

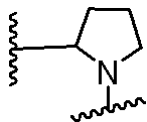
$p s 1 2$ は、1、2、3、または4であり；

$R^{P 1 1}$ は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^h R^h$ 、 $(NR^h R^h)$ アルキル、 $(NR^h R^h)$ カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 $R^{h h}$ は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；そして残りの $R^{P 1 1}$ は独立して、 $R^{P 5}$ 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 $P^{1 5}$ は：

【1594】

【化709】



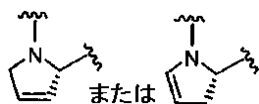
【1595】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【1596】

【化710】

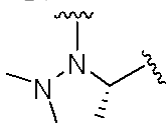


であり、これは、必要に応じて置換された、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルであり； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニルから選択され、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個以上の基を有し；

各 P^{19} は：

【1597】

【化711】



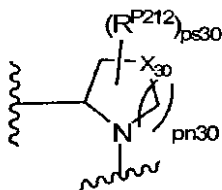
【1598】

であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【1599】

【化712】



の環であり、

$ps30$ は2であり；

$pn30$ は、0、1または2であり；

X_{30} は、O、S、S(O)、 SO_2 、または CH_2 から選択され；ただし、 pn が0である場合、 X は CH_2 であり、

各 R^{P212} は独立して、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル- SO_2 -アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合している2個の基 R^{P212} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルケニル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ

ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリル

アルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択される。

10

【1600】

1 つの特定の実施形態において、 X^{18} は $-CH=CH-$ である。

【1601】

20

1 つの特定の実施形態において、 X^{18} は $-CH_2CH_2-$ である。

【1602】

1 つの特定の実施形態において、 X^{18} は $-OCH_2-$ である。

【1603】

1 つの特定の実施形態において、 Y^{18} は、 A^0 および A^1 から選択される。

【1604】

1 つの特定の実施形態において、 Y^{18} は A^0 から選択される。

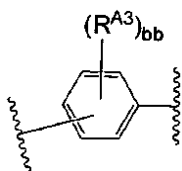
【1605】

1 つの特定の実施形態において、 Y^{18} は：

【1606】

30

【化713】



であり、ここで各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして bb は独立して、0、1、2、3、または 4 である。

40

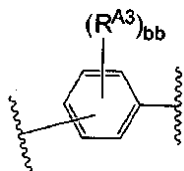
【1607】

1 つの特定の実施形態において、 Y^{18} は：

【1608】

50

【化 7 1 4】



であり、ここで各 R^A3 は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、およびヒドロキシアルキルから選択され；そして bb は独立して、0、1、2、3、または4である。

【1609】

1つの特定の実施形態において、 Y^{18} はフェニルである。

【1610】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、 $-N(H)$ (アルコキシカルボニル) である。

【1611】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、 $-N(H)C(=O)OMe$ である。

【1612】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、 $-N(H)$ (シクロアルキルカルボニル) または $-N(H)$ (シクロアルキルオキシカルボニル) である。

【1613】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルオキシカルボニルアミノまたはシクロブチルオキシカルボニルアミノである。

【1614】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} は各々独立して、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルオキシカルボニルアミノおよびメトキシカルボニルアミノから選択される。

【1615】

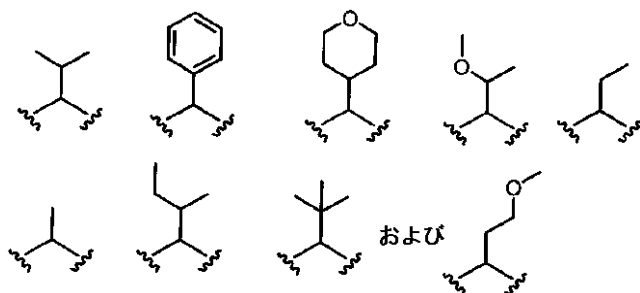
1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は V^0 である。

【1616】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1617】

【化 7 1 5】



10

20

30

40

50

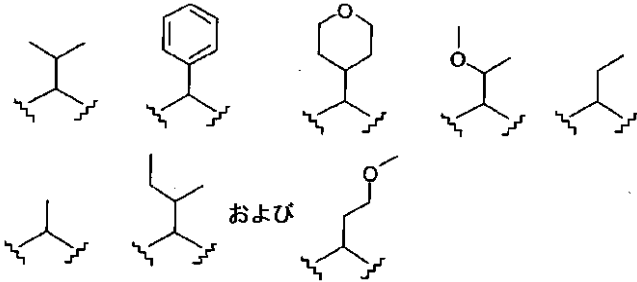
から選択される。

【1618】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1619】

【化716】



10

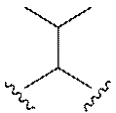
から選択される。

【1620】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1621】

【化717】



【1622】

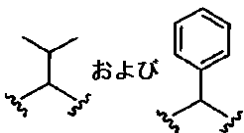
である。

【1623】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1624】

【化718】



30

から選択される。

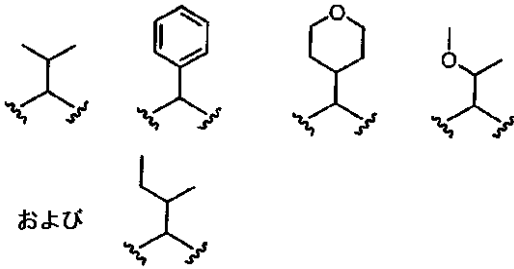
【1625】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1626】

40

【化 7 1 9】



10

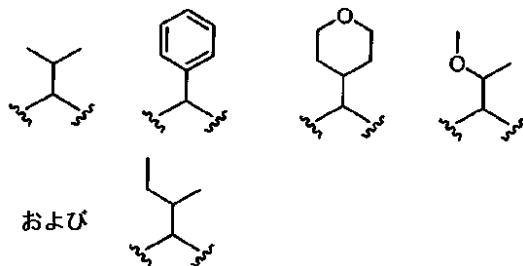
から選択される。

【1 6 2 7】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} は各々独立して：

【1 6 2 8】

【化 7 2 0】



20

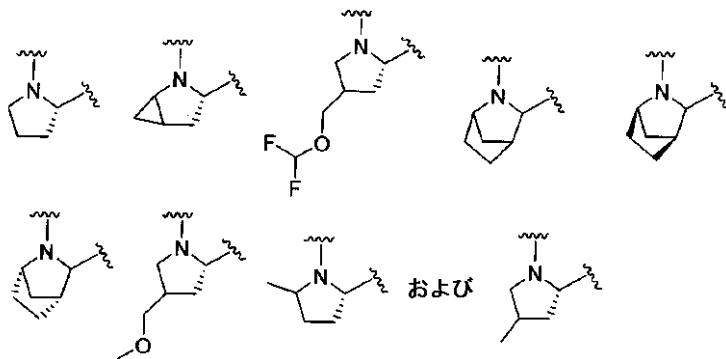
から選択される。

【1 6 2 9】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} は各々独立して：

【1 6 3 0】

【化 7 2 1】



40

から選択される。

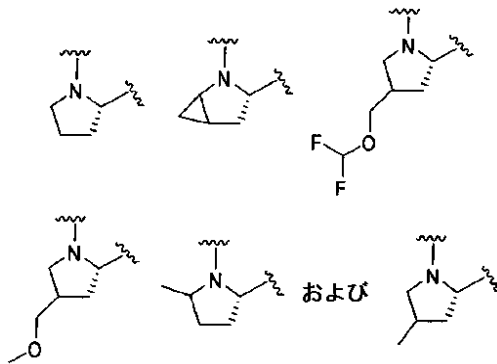
【1 6 3 1】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は P^0 である。

【1 6 3 2】

50

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：
 【1633】
 【化722】



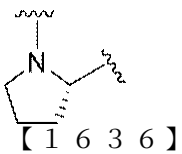
10

から選択される。

【1634】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：
 【1635】
 【化723】

20



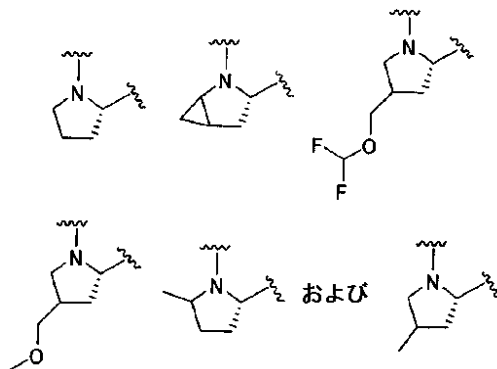
【1636】

である。

【1637】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} は各々独立して：
 【1638】
 【化724】

30



40

から選択される。

【1639】

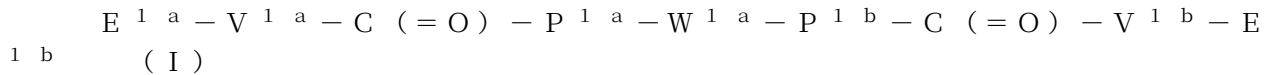
1つの特定の実施形態において、本発明は、特定の実施形態Cの化合物である、本明細書中の実施例において調製される化合物、またはその塩もしくはプロドラッグを提供する。

【1640】

(特定の実施形態D)

50

1つの特定の実施形態において、本発明は、式(I)：

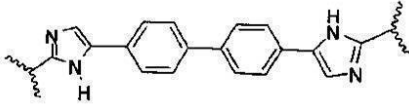


の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式(I)において：

W^{1a} は式：

【1641】

【化725】

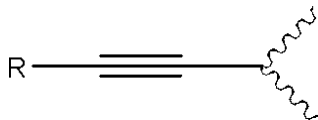


10

を有し、そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【1642】

【化726】



20

【1643】

から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各Rは独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

30

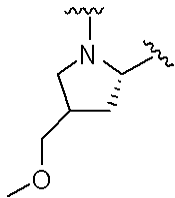
V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は

【1644】

【化727】



40

【1645】

であり；そして P^{1a} および P^{1b} の他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ であり、ここで R^{Ec} および R^{Ed} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、

50

ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-NHR^{E^f}$ であり、ここで R^{E^f} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NR^{V^0 1} R^{V^0 1} CO$ アルキルであり、ここで各 $R^{V^0 1}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)(OR^{V^0 2})_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 $R^{V^0 1}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘ

10

20

30

40

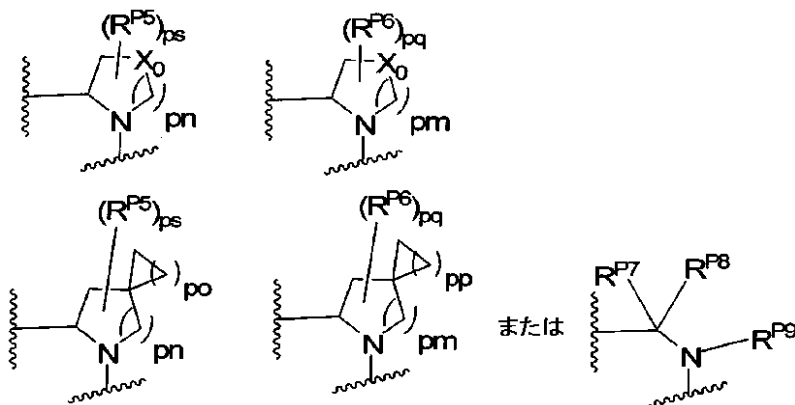
50

テロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 P^0 は独立して：

【1 6 4 6】

【化 7 2 8】



10

20

であり、ここで：

X_0 は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 pn または pm が 0 である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

30

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm および pn は独立して、0、1、または2であり；

po および pp は独立して、1、2、または3であり；

R^{P7} および R^{P8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および $(NR^{Pa}R^{Pb})$ アルキルから選択されるか；または R^{P7} および R^{P8} は、これらが結合している炭素原子と一緒に、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、 NR^{Pz} 、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここで R^{Pz} は、水素およびアルキルから選択され；

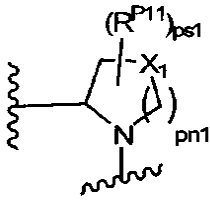
40

R^{P9} は、水素およびアルキルから選択され；

各 P^1 は独立して：

【1 6 4 7】

【化 7 2 9】



10

であり、ここで：

X_1 は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 pn が 0 である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^PaR^Pb$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^Pa および R^Pb は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^Pa および R^Pb は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

少なくとも 1 つの R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P100} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合してい

30

40

50

る原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{P100} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $NR^{P101}R^{P102}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして R^{P101} および R^{P102} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P101} および R^{P102} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

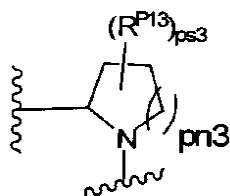
$ps1$ は、1、2、3、または4であり；

$pn1$ は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【1648】

【化730】



10

20

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキシ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、—H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

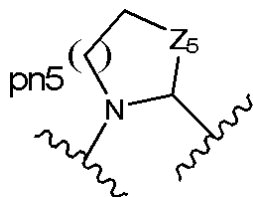
$ps3$ は、0、1、2、3、または4であり；

$pn3$ は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【1649】

【化731】



【1650】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および NR^aR^b から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の

30

40

50

縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒にになる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にになって、複素環を形成し；

$pn3$ は、0、1、または2であり；

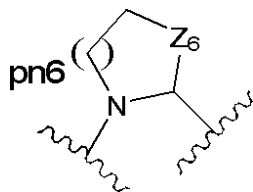
Z_5 は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にになって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【1651】

【化732】



【1652】

の環であり、この環において；

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にになって、複素環を形成し；

Z_6 は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

$pn6$ は、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合

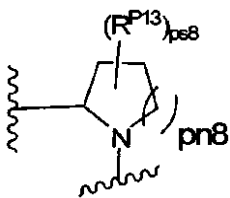
している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式 I の化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P67} および R^{P207} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；ここで R^{P67} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P205}R^{P206}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており； R^{P205} および R^{P206} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P205} および R^{P206} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；そして R^{P207} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；

各 P^8 は独立して、式：

【1653】

【化733】



の環であり、この環において：

$ps8$ は、2、3、4、5、または6であり；

$pn8$ は、0、1または2であり；

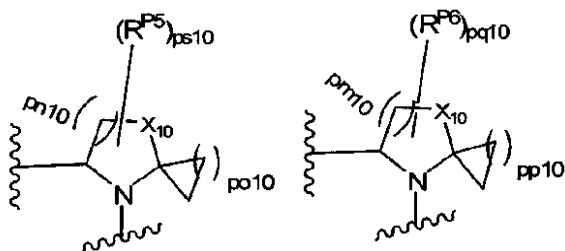
各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【1654】

【化734】



10

であり、ここで：

X_{10} は、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；ただし、pn または pm が 0 である場合、X は、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；

20

各 $R^{P^{10}}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および -NR^{P^a}R^{P^b} から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P^5} および R^{P^6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および -NR^{P^a}R^{P^b} から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

30

pq10 および ps10 は独立して、0、1、2、3、または 4 であり；

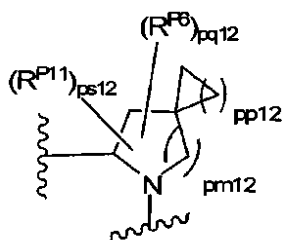
pm10 および pn10 は独立して、0、1、または 2 であり；

po10 および pp10 は独立して、1、2、または 3 であり；

各 P^{12} は独立して：

【1655】

【化735】



40

であり、ここで：

各 R^{P^6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロ

50

キシ、および $\text{NR}^{\text{P a}} \text{R}^{\text{P b}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

$\text{R}^{\text{P a}}$ および $\text{R}^{\text{P b}}$ は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または $\text{R}^{\text{P a}}$ および $\text{R}^{\text{P b}}$ は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

$p q 1 2$ は独立して、0、1、2、3、または4であり；

$p m 1 2$ は独立して、0、1、または2であり；

$p p 1 2$ は独立して、1、2、または3であり；

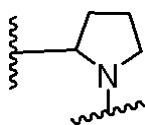
$p s 1 2$ は、1、2、3、または4であり；

$\text{R}^{\text{P 1 1}}$ は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、($\text{NR}^{\text{h}} \text{R}^{\text{h}}$) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、($\text{NR}^{\text{h}} \text{R}^{\text{h}}$) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $\text{NR}^{\text{h h}} \text{R}^{\text{h}}$ 、($\text{NR}^{\text{h h}} \text{R}^{\text{h}}$) アルキル、($\text{NR}^{\text{h h}} \text{R}^{\text{h}}$) カルボニルから選択され、ここで各 R^{h} は独立して、 H 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^{h} 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 $\text{R}^{\text{h h}}$ は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、($\text{NR}^{\text{h}} \text{R}^{\text{h}}$) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $\text{S}(\text{O})_2 \text{R}^{\text{h}}$ 、 $\text{C}(\text{O}) \text{R}^{\text{h}}$ 、 $\text{C}(\text{O}) \text{NR}^{\text{h}} \text{R}^{\text{h}}$ であり；そして残りの $\text{R}^{\text{P 1 1}}$ は独立して、 $\text{R}^{\text{P 5}}$ 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、($\text{NR}^{\text{h}} \text{R}^{\text{h}}$) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、($\text{NR}^{\text{h}} \text{R}^{\text{h}}$) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^{h} は独立して、 H 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^{h} 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 $\text{P}^{\text{1 5}}$ は：

【1 6 5 6】

【化 7 3 6】



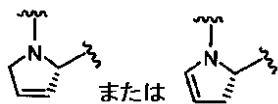
【1 6 5 7】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【1658】

【化737】

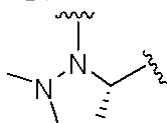


であり、これは、必要に応じて置換された、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルであり； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニルから選択され、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個以上の基を有し；

各 P^{19} は：

【1659】

【化738】



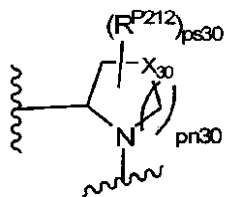
【1660】

であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【1661】

【化739】



の環であり、

$ps30$ は2であり；

$pn30$ は、0、1または2であり；

X_{30} は、O、S、S(O)、 SO_2 、または CH_2 から選択され；ただし、 pn が0である場合、 X は CH_2 であり、

各 R^{P212} は独立して、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル- SO_2 -アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合している2個の基 R^{P212} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルケニル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ

ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

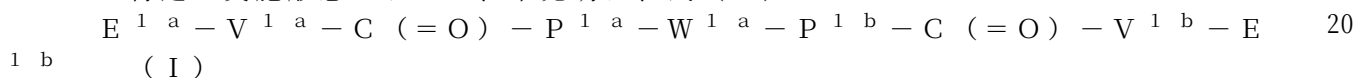
各 R^{9b} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリル

アルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択される。

10

【1662】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、式 (I)：

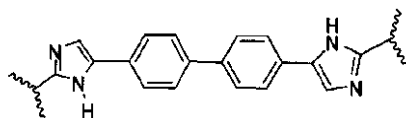


の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式 (I) において：

W^{1a} は式：

【1663】

【化740】

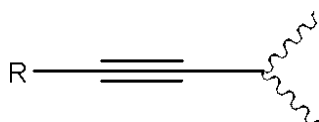


30

を有し、そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【1664】

【化741】



【1665】

40

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

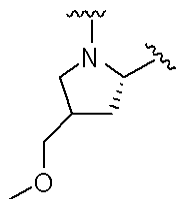
V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

50

P^{1a} および P^{1b} のうち的一方は

【1666】

【化742】

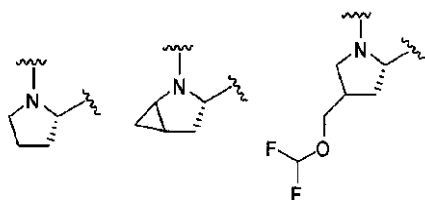


【1667】

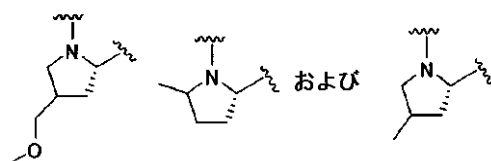
であり；そして P^{1a} および P^{1b} P^{1a} の他方は：

【1668】

【化743】



10



20

から選択され、

各 E⁰ は独立して、-NR^eR^d であり、ここで R^e および R^d は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f) アルキル、(NR^eR^f) アルキルカルボニル、(NR^eR^f) カルボニル、(NR^eR^f) スルホニル、-C(NCN)OR'、および -C(NCN)NR^xR^y から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の -NR^eR^f 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

30

40

各 E¹ は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、-NH ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

50

各 E^2 は独立して、 $-NHR^{E^f}$ であり、ここで R^{E^f} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NR^{V^0^1}R^{V^0^1}CO$ アルキルであり、ここで各 $R^{V^0^1}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^XR^Y$ 、 (NR^XR^Y) アルキル、オキソ、および $-P(O)(OR^{V^0^2})_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 $R^{V^0^1}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^XR^Y$ 、 (NR^XR^Y) アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

10

20

30

40

50

各 R^9^a は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル

ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキルー、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニルー、 $(NR^e R^f)$ カルボニルー、 $(NR^e R^f)$ スルホニルー、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $(NR^X R^Y)$ アルキルー、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルーから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルーから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；そして

各 R^g は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキルー、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニルー、 $(NR^e R^f)$ カルボニルー、 $(NR^e R^f)$ スルホニルー、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロア

10

20

30

40

50

ルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $(NR^X R^Y)$ アルキルー、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルーから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルーから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択される。

【1669】

10

1 つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、 $-N(H)$ （アルコキシカルボニル）である。

【1670】

1 つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、 $-N(H)C(=O)OMe$ である。

【1671】

1 つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、 $-N(H)$ （シクロアルキルカルボニル）または $-N(H)$ （シクロアルキルオキシカルボニル）である。

【1672】

20

1 つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルオキシカルボニルアミノまたはシクロブチルオキシカルボニルアミノである。

【1673】

1 つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} は各々独立して、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルオキシカルボニルアミノおよびメトキシカルボニルアミノから選択される。

【1674】

1 つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は V^0 である。

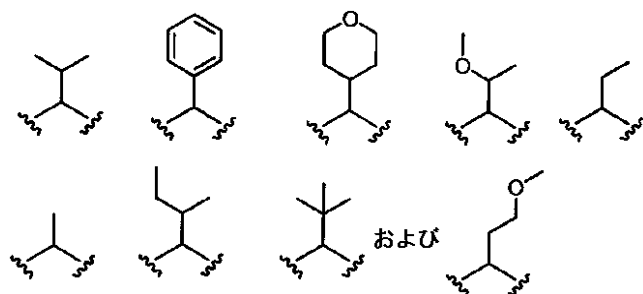
30

【1675】

1 つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1676】

【化744】



40

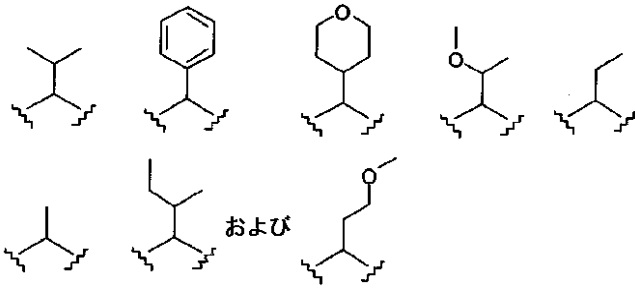
から選択される。

【1677】

1 つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1678】

【化 7 4 5】



10

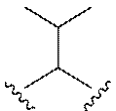
から選択される。

【1 6 7 9】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 6 8 0】

【化 7 4 6】



20

【1 6 8 1】

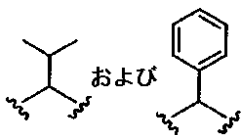
である。

【1 6 8 2】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 6 8 3】

【化 7 4 7】



30

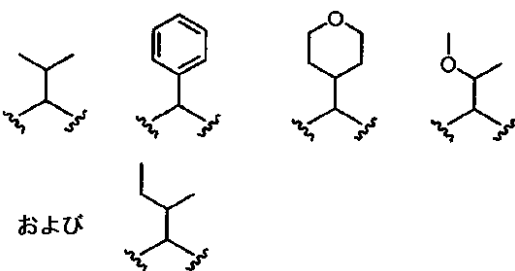
から選択される。

【1 6 8 4】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 6 8 5】

【化 7 4 8】



40

から選択される。

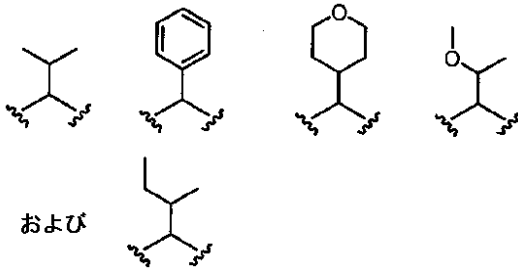
50

【1686】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} は各々独立して：

【1687】

【化749】



10

から選択される。

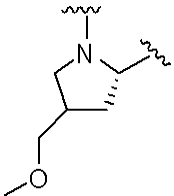
【1688】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は

【1689】

【化750】

20



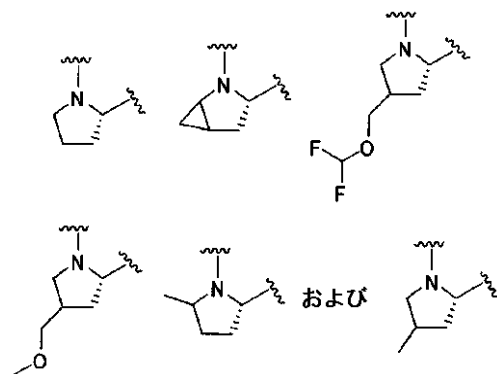
【1690】

であり；そして P^{1a} および P^{1b} の他方 P^{1a} は：

【1691】

【化751】

30



40

から選択される。

【1692】

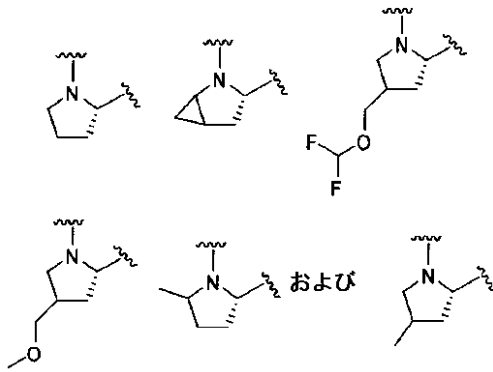
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は P^0 である。

【1693】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1694】

【化 7 5 2】



10

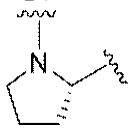
から選択される。

【1 6 9 5】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 6 9 6】

【化 7 5 3】



【1 6 9 7】

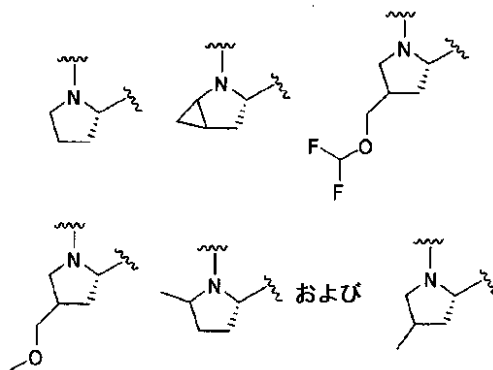
である。

【1 6 9 8】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} は各々独立して：

【1 6 9 9】

【化 7 5 4】



30

から選択される。

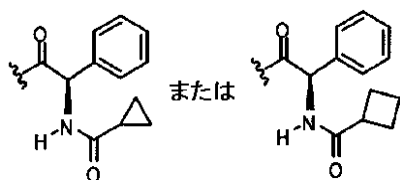
【1 7 0 0】

1つの特定の実施形態において、 $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；ここで R^{9a} または R^{9b} は：

【1 7 0 1】

40

【化 7 5 5】



から選択される。

10

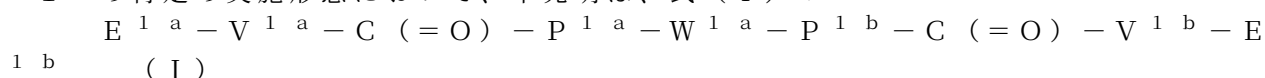
【1702】

1つの特定の実施形態において、本発明は、特定の実施形態Dの化合物である、本明細書中の実施例において調製される化合物、またはその塩もしくはプロドラッグを提供する。

【1703】

(特定の実施形態E)

1つの特定の実施形態において、本発明は、式(I)：



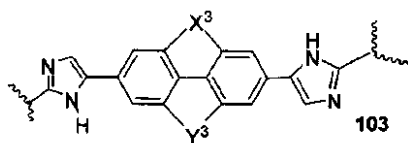
の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式(I)において：

20

W^{1a} は式：

【1704】

【化 7 5 6】



30

を有する。

【1705】

X^3 は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、または $-O-CH_2-$ であり；

Y^3 は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である。

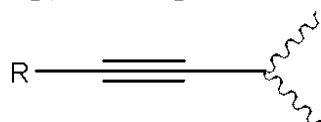
【1706】

そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【1707】

40

【化 7 5 7】



【1708】

から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各Rは独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Y^5 は、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH_2-O-$ であり；

50

X^5 は、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ であり；

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

P^{1b} は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^eR^d$ であり、ここで R^e および R^d は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^xR^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-NHR^eR^f$ であり、ここで R^eR^f は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

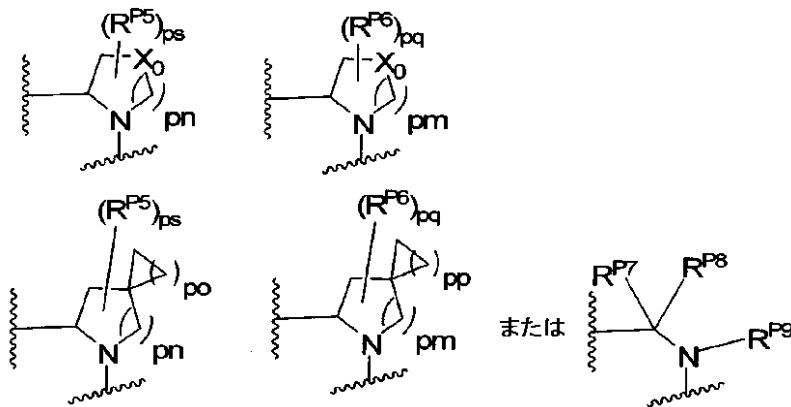
各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NR^{V01}R^{V01}CO$ アルキルであり、ここで各 R^{V01} は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3 個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される 1 個または 2 個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロ

シクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)(OR^{V O 2})_2$ から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで各 $R^{V O 1}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 P^0 は独立して：

【1709】

【化758】



であり、ここで：

X_0 は、O、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、 CH_2 、 $CHR^{P 1 0}$ 、および $C(R^{P 1 0})_2$ から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、 CH_2 、 $CHR^{P 1 0}$ 、および $C(R^{P 1 0})_2$ から選択され；

各 $R^{P 1 0}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P a} R^{P b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 $R^{P 5}$ および $R^{P 6}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P a} R^{P b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環

は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p_q および p_s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p_m および p_n は独立して、0、1、または2であり；

p_o および p_p は独立して、1、2、または3であり；

R^{P^7} および R^{P^8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および $(NR^{P^a}R^{P^b})$ アルキルから選択されるか；または R^{P^7} および R^{P^8} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽和環を形成し、この飽和環は、 NR^{P^z} 、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここで R^{P^z} は、水素およびアルキルから選択され；

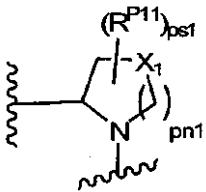
10

R^{P^9} は、水素およびアルキルから選択され；

各 P^1 は独立して；

【1710】

【化759】



20

であり、ここで；

X_1 は、O、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、 CH_2 、 $CHR^{P^{10}}$ 、および $C(R^{P^{10}})_2$ から選択され；ただし、 p_n が0である場合、 X は、 CH_2 、 $CHR^{P^{10}}$ 、および $C(R^{P^{10}})_2$ から選択され；

各 $R^{P^{10}}$ は独立して、アルコシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P^a}R^{P^b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

30

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つの $R^{P^{11}}$ は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^h は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオ

40

50

キシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P100} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{P100} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $NR^{P101} R^{P102}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして R^{P101} および R^{P102} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P101} および R^{P102} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

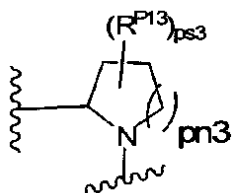
$ps1$ は、1、2、3、または4であり；

$pn1$ は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【1711】

【化760】



の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

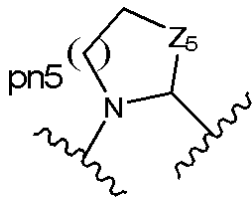
$p s 3$ は、0、1、2、3、または4であり；

$p n 3$ は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【1712】

【化761】



【1713】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒にする場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

$p n 3$ は、0、1、または2であり；

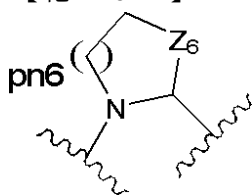
Z_5 は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【1714】

【化762】



【1715】

の環であり、この環において：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

Z_6 は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

p_{n6} は、0、1、または2であり；

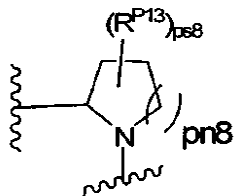
各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、この二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 $R^{P^6^7}$ および $R^{P^{20^7}}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；ここで $R^{P^6^7}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P^{20^5}}R^{P^{20^6}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており； $R^{P^{20^5}}$ および $R^{P^{20^6}}$ は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または $R^{P^{20^5}}$ および $R^{P^{20^6}}$ は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；そして $R^{P^{20^7}}$ は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^{hh}R^h$ 、 $(NR^{hh}R^h)$ アルキル、 $(NR^{hh}R^h)$ カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；

各 P^8 は独立して、式：

【1716】

【化 7 6 3】



10

の環であり、この環において：

$p s 8$ は、2、3、4、5、または6であり；

$p n 8$ は、0、1または2であり；

各 $R^{P 1 3}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-N R^{P a} R^{P b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 $R^{P 1 3}$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

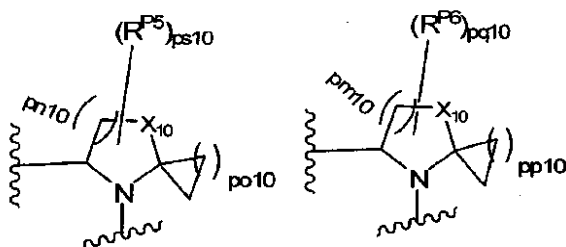
20

$R^{P a}$ および $R^{P b}$ は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または $R^{P a}$ および $R^{P b}$ は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 $P^{1 0}$ は独立して：

【1 7 1 7】

【化 7 6 4】



30

であり、ここで：

$X_{1 0}$ は、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、および C(R^{P 1 0})₂ から選択され；ただし、 $p n$ または $p m$ が0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P 1 0}、および C(R^{P 1 0})₂ から選択され；

40

各 $R^{P 1 0}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-N R^{P a} R^{P b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 $R^{P 5}$ および $R^{P 6}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-N R^{P a} R^{P b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

$R^{P a}$ および $R^{P b}$ は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または $R^{P a}$ および $R^{P b}$ は、これらが結合している原子と一緒にあって

50

、複素環を形成し；

$p q 1 0$ および $p s 1 0$ は独立して、0、1、2、3、または4であり；

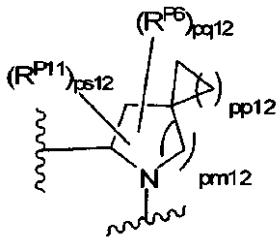
$p m 1 0$ および $p n 1 0$ は独立して、0、1、または2であり；

$p o 1 0$ および $p p 1 0$ は独立して、1、2、または3であり；

各 P^{12} は独立して；

【1718】

【化765】



10

であり、ここで；

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

$p q 1 2$ は独立して、0、1、2、3、または4であり；

$p m 1 2$ は独立して、0、1、または2であり；

$p p 1 2$ は独立して、1、2、または3であり；

$p s 1 2$ は、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリ

20

30

40

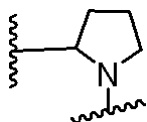
50

ールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【1719】

【化766】



【1720】

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【1721】

【化767】

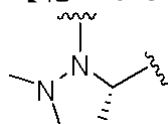


であり、これは、必要に応じて置換された、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルであり； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニルから選択され、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個以上の基を有し；

各 P^{19} は：

【1722】

【化768】



【1723】

であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【1724】

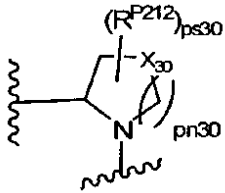
10

20

30

40

【化 7 6 9】



10

の環であり、

$ps30$ は 2 であり；

$pn30$ は、0、1 または 2 であり；

X_{30} は、O、S、S(O)、SO₂、または CH₂ から選択され；ただし、 pn が 0 である場合、 X は CH₂ であり、

各 R^{P212} は独立して、アルキル、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P212} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

20

各 R^a は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および (NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、-C(NCN)OR[']、および -C(NCN)NR^xR^y から選択され、ここで R['] は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の -NR^eR^f 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換 (シクロアルキル)アルキル、

30

40

50

非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $(NR^X R^Y)$ アルキルー、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルーから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルーから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；

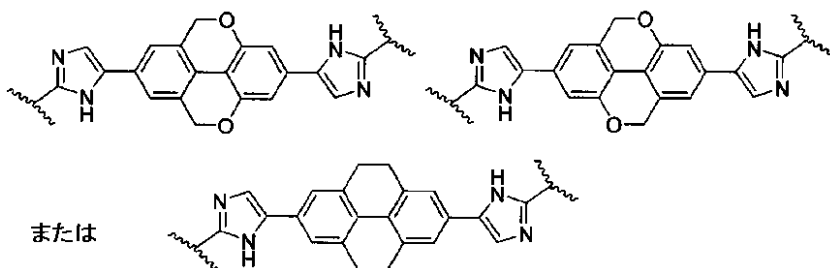
各 R^{9b} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルケニル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキルー、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニルー、 $(NR^e R^f)$ カルボニルー、 $(NR^e R^f)$ スルホニルー、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル) アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $(NR^X R^Y)$ アルキルー、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルーから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルーから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択される。

【1725】

1 つの特定の実施形態において、 W^{1a} は：

【1726】

【化 770】

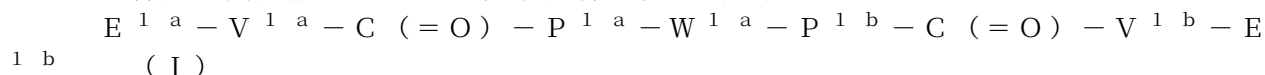


10

であり、ここで W^{1a} に示される任意のイミダゾール環は、ハロ、ハロアルキル、およびアルキルから独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されている。

【1727】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、式 (I) :



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式 (I) に

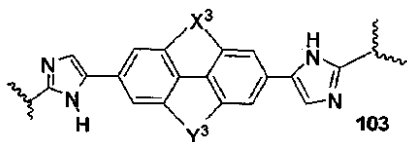
20

において：

W^{1a} は式：

【1728】

【化 771】



30

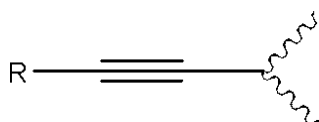
を有する。

【1729】

そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【1730】

【化 772】



【1731】

40

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

X^3 は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、または $-O-CH_2-$ であり；

Y^3 は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^9 であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になった

50

ものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

各 E^0 は独立して、 $-NR^E R^D$ であり、ここで R^E および R^D は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

10

20

30

40

50

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-NHR^E R^F$ であり、ここで $R^E R^F$ は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

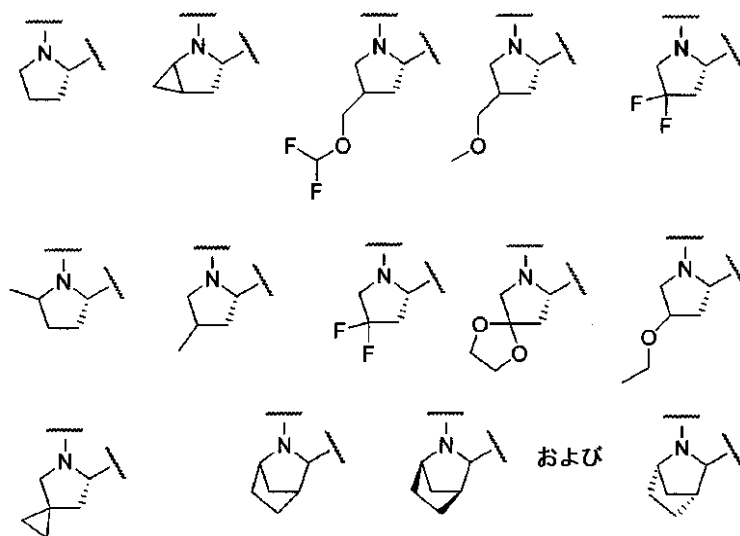
各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NR^{V^0 1} R^{V^0 1} CO$ アルキルであり、ここで各 $R^{V^0 1}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてこのアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)(OR^{V^0 2})_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 $R^{V^0 1}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、このアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、この第二のアリール基、このアリールアルキルのアリール部分、このアリールカルボニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルキルおよびこのヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ

、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そしてこのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでこのアリールアルキルおよびこのヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、このアリール、このアリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

P^{1a} および P^{1b} は各々独立して：

【1732】

【化773】



から選択され、

各 R^{9a} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロシアルキルカルボニル、 $(NR$

$R^e R^f$) アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオキシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され、ここで R^X および R^Y は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^g は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオシアルキル、ヒドロシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アル撒ニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオシカルボニル、ヒドロシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、およびこのヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで、このアリール、ならびにこのアリールアルコキシカルボニル、このアリールアルキル、このアリールアルキルカルボニル、このアリールカルボニル、このアリールオシカルボニル、およびこのアリールスルホニルのアリール部分、このヘテロシクリル、ならびにこのヘテロシクリルアルコキシカルボニル、このヘテロシクリルアルキル、このヘテロシクリルアルキルカルボニル、このヘテロシクリルカルボニル、およびこのヘテロシクリルオシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、

非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $(NR^X R^Y)$ アルキルー、および $(NR^X R^Y)$ カルボニルーから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルーから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択される。

【1733】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、 $-N(H)$ （アルコキシカルボニル）である。

10

【1734】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、 $-N(H)C(=O)OMe$ である。

【1735】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、 $-N(H)$ （シクロアルキルカルボニル）または $-N(H)$ （シクロアルキルオキシカルボニル）である。

【1736】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方は、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルオキシカルボニルアミノまたはシクロブチルオキシカルボニルアミノである。

20

【1737】

1つの特定の実施形態において、 E^{1a} および E^{1b} は各々独立して、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルオキシカルボニルアミノおよびメトキシカルボニルアミノから選択される。

【1738】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は V^0 である。

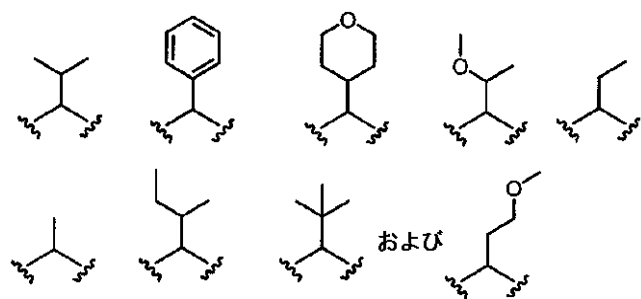
【1739】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

30

【1740】

【化774】



40

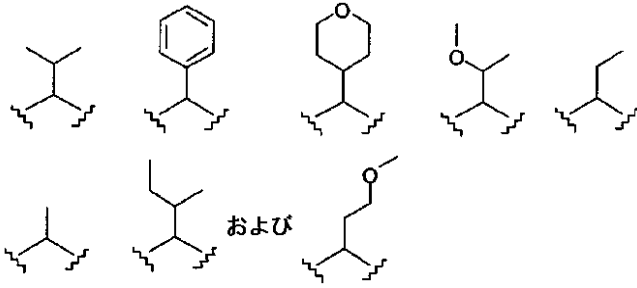
から選択される。

【1741】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1742】

【化 7 7 5】



10

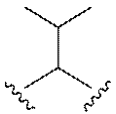
から選択される。

【1 7 4 3】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 7 4 4】

【化 7 7 6】



20

【1 7 4 5】

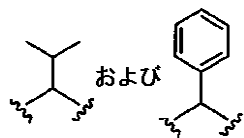
である。

【1 7 4 6】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 7 4 7】

【化 7 7 7】



30

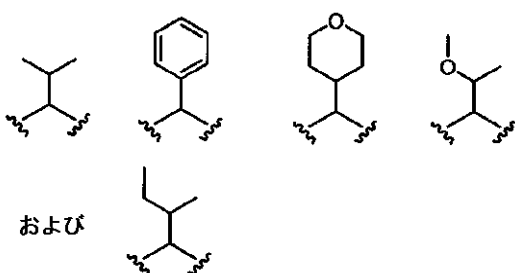
から選択される。

【1 7 4 8】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 7 4 9】

【化 7 7 8】



40

から選択される。

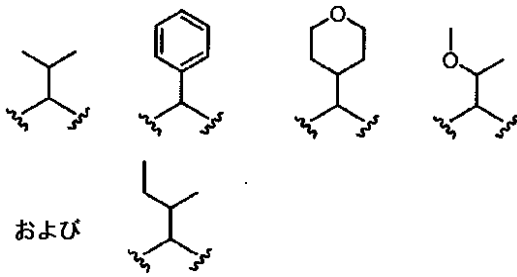
50

【1750】

1つの特定の実施形態において、 V^{1a} および V^{1b} は各々独立して：

【1751】

【化779】



10

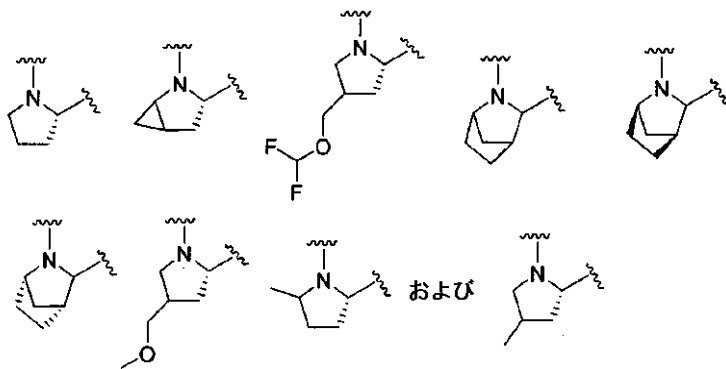
から選択される。

【1752】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} は各々独立して：

【1753】

【化780】



20

30

から選択される。

【1754】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は、 P^0 および P^{15} から選択される。

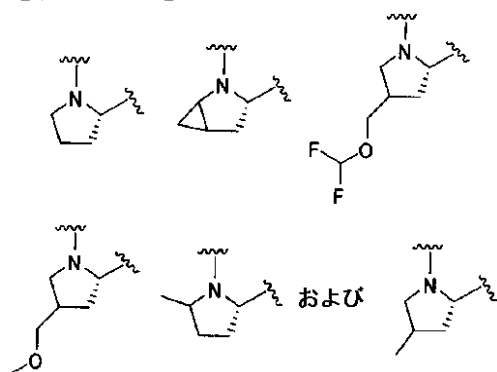
【1755】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1756】

40

【化 7 8 1】



10

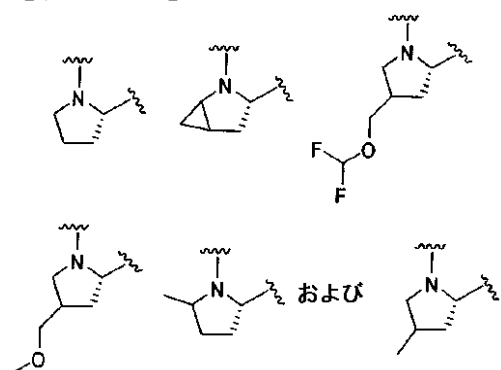
から選択される。

【1 7 5 7】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} は各々独立して：

【1 7 5 8】

【化 7 8 2】



20

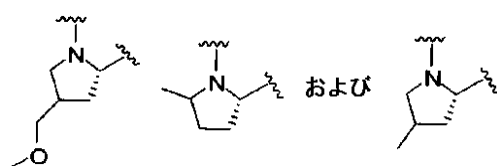
から選択される。

【1 7 5 9】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 7 6 0】

【化 7 8 3】



40

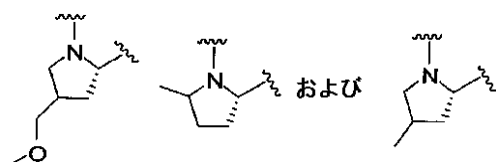
から選択される。

【1 7 6 1】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} は各々独立して：

【1 7 6 2】

【化 7 8 4】



から選択される。

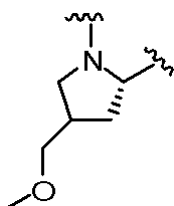
10

【 1 7 6 3 】

1つの特定の実施形態において、P^{1a}およびP^{1b}のうちの一方は：

【 1 7 6 4 】

【化 7 8 5】



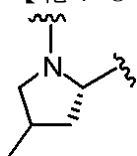
20

【 1 7 6 5 】

であり、そして P^{1 a} および P^{1 b} のうちの他方は：

【 1 7 6 6 】

【化 7 8 6】



【 1 7 6 7 】

である。

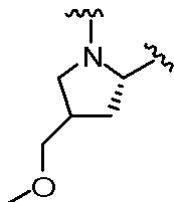
30

【 1 7 6 8 】

1つの特定の実施形態において、P^{1 a}およびP^{1 b}のうちの一方は：

【 1 7 6 9 】

【化 7 8 7】



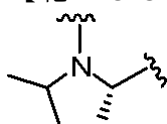
40

【 1 7 7 0 】

であり、そして P^{1 a} および P^{1 b} のうちの他方は：

【 1 7 7 1 】

【化 7 8 8】



【 1 7 7 2 】

である。

【 1 7 7 3 】

50

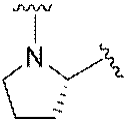
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は P^0 である。

【1774】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1775】

【化789】



【1776】

である。

10

【1777】

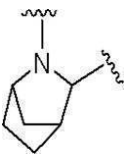
1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は P^7 である。

【1778】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1779】

【化790】



【1780】

である。

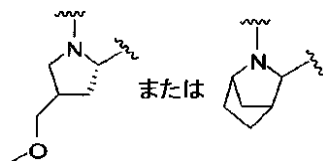
20

【1781】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1782】

【化791】



30

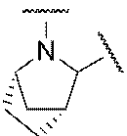
である。

【1783】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1784】

【化792】



【1785】

である。

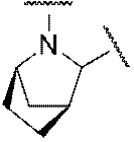
40

【1786】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1787】

【化 7 9 3】



【1 7 8 8】

である。

【1 7 8 9】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は P^{15} である。

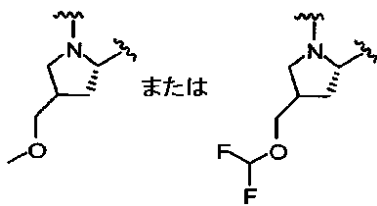
10

【1 7 9 0】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 7 9 1】

【化 7 9 4】



20

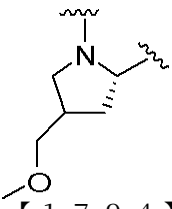
である。

【1 7 9 2】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 7 9 3】

【化 7 9 5】



30

【1 7 9 4】

である。

【1 7 9 5】

1つの特定の実施形態において、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は、 P^7 および P^{15} から選択される。

【1 7 9 6】

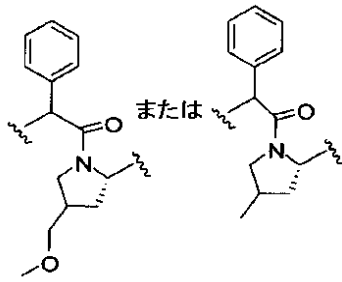
1つの特定の実施形態において、 $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ および $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ のうちの少なくとも1つは：

40

$-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ および $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ のうちの少なくとも1つは：

【1 7 9 7】

【化 7 9 6】



10

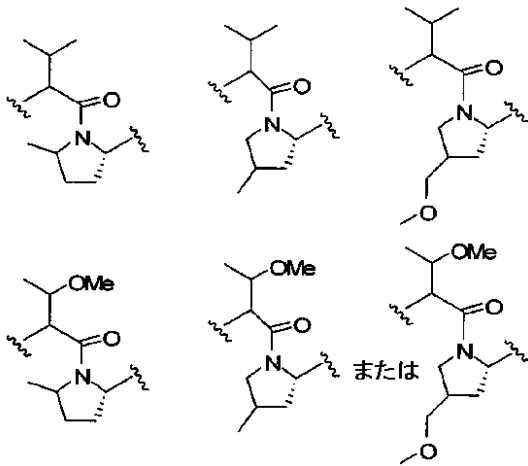
である。

【1 7 9 8】

1つの特定の実施形態において、 $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ および $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ のうちの少なくとも1つは：

【1 7 9 9】

【化 7 9 7】



20

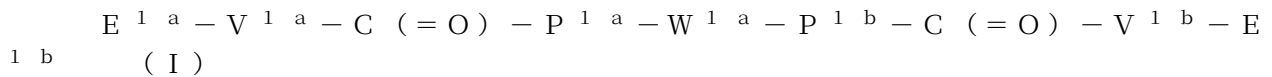
30

である。

【1 8 0 0】

(他の特定の実施形態)

1つの特定の実施形態において、本発明は、式 (I)：



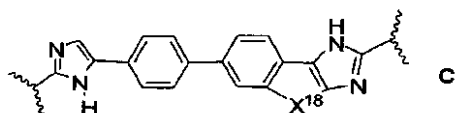
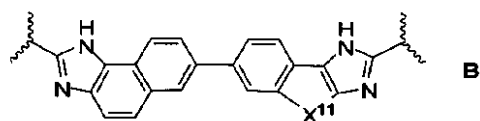
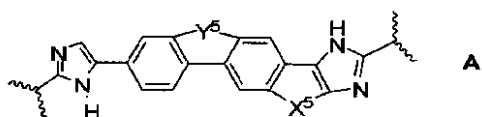
の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供し、式 (I) において：

W^{1a} は、A、B、C、D、および E：

【1 8 0 1】

40

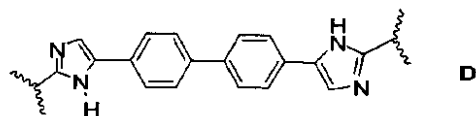
【化 7 9 8】



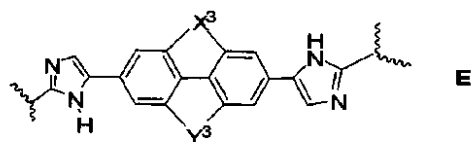
10

【1 8 0 2】

【化 7 9 9】



20



から選択され、そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、およびシアノから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

30

Y^5 は、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH_2-O-$ であり； X^5 は、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ であり；

X^{11} は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

X^{18} は、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-OCH_2-$ であり；

X^3 は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、または $-O-CH_2-$ であり； Y^3 は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

E^{1a} は、 $-N(H)$ (アルコキシカルボニル)、 $-N(H)$ (シクロアルキルカルボニル) または $-N(H)$ (シクロアルキルオキシカルボニル) であるか；あるいは $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

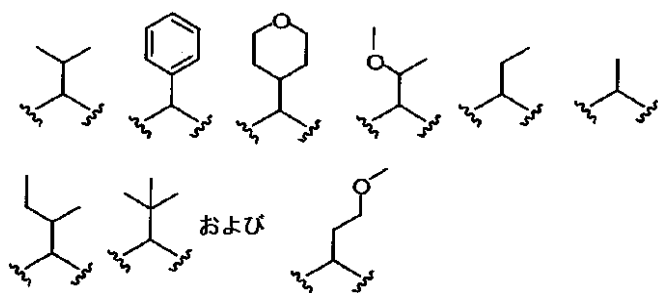
E^{1b} は、 $-N(H)$ (アルコキシカルボニル)、 $-N(H)$ (シクロアルキルカルボニル) または $-N(H)$ (シクロアルキルオキシカルボニル) であるか；あるいは $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

40

V^{1a} および V^{1b} は各々独立して；

【1 8 0 3】

【化 8 0 0】



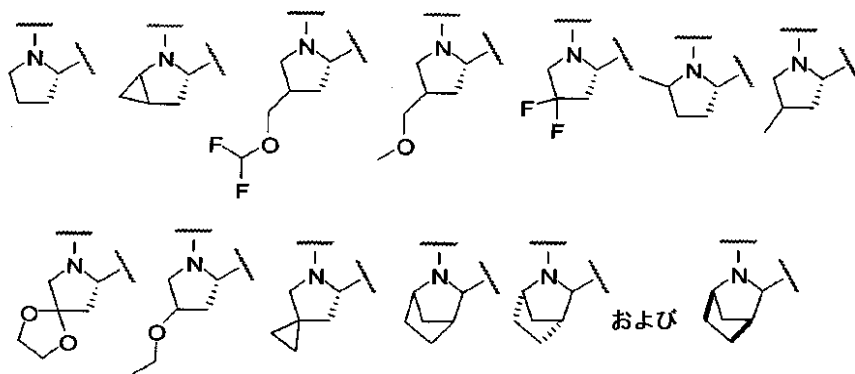
10

から選択され；

W^{1 a} が A および E から選択される場合、P^{1 a} および P^{1 b} は各々独立して；

【1 8 0 4】

【化 8 0 1】



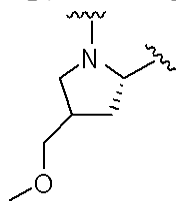
20

から選択され；

W^{1 a} が B、C、および D から選択される場合、P^{1 a} および P^{1 b} のうちの一方は

【1 8 0 5】

【化 8 0 2】



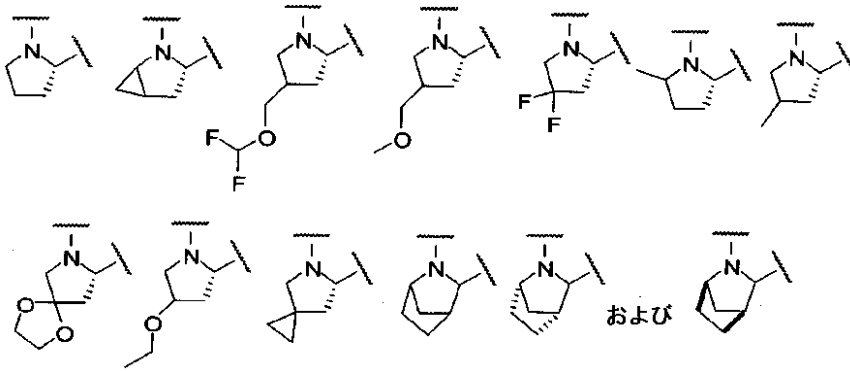
【1 8 0 6】

であり；そして P^{1 a} および P^{1 b} の他方 P^{1 a} は；

【1 8 0 7】

40

【化 8 0 3】



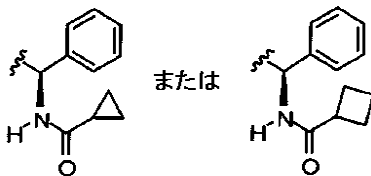
10

から選択され；

R^{9a} および R^{9b} は各々独立して；

【1 8 0 8】

【化 8 0 4】



20

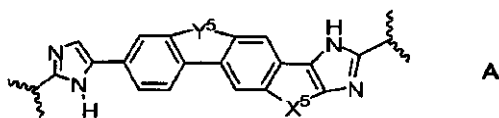
である。

【1 8 0 9】

1つの特定の実施形態において、本発明は、W^{1a} が式：

【1 8 1 0】

【化 8 0 5】



30

を有し、そしてW^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、およびシアノから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、化合物を提供する。

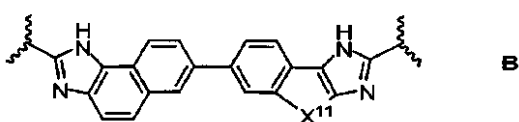
40

【1 8 1 1】

1つの特定の実施形態において、本発明は、W^{1a} が式：

【1 8 1 2】

【化 8 0 6】



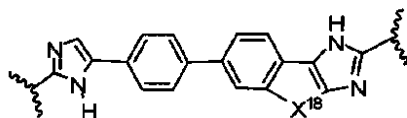
50

を有し、そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、およびシアノから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、化合物を提供する；

1 つの特定の実施形態において、本発明は、 W^{1a} が式：

【1813】

【化807】



C

10

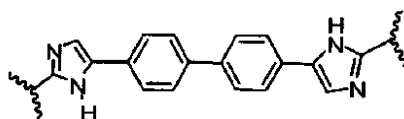
を有し、そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、およびシアノから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、化合物を提供する。

【1814】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、 W^{1a} が式：

【1815】

【化808】



D

20

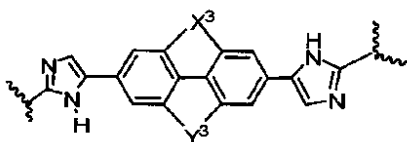
を有し、そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、およびシアノから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、化合物を提供する。

【1816】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、 W^{1a} が式：

【1817】

【化809】



E

30

40

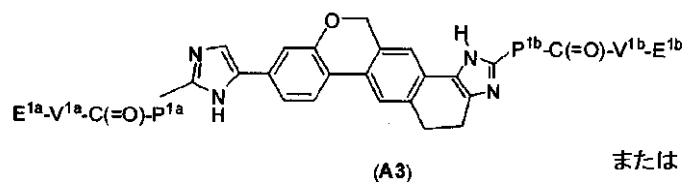
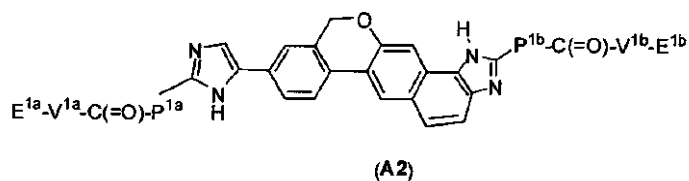
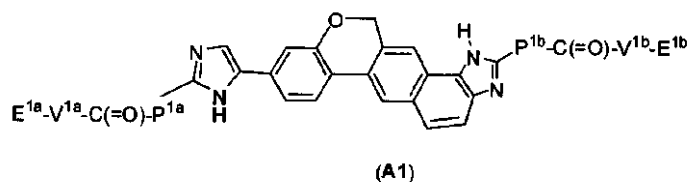
を有し、そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、およびシアノから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、化合物を提供する。

【1818】

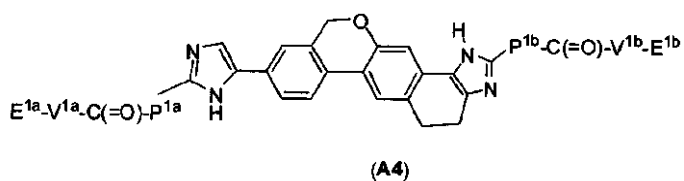
1 つの特定の実施形態において、本発明は、式：

【1819】

【化 8 1 0】



または



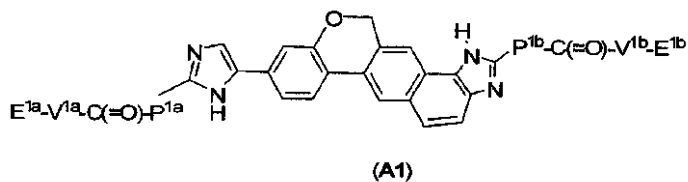
を有し、ここで式 A 1、A 2、A 3、および A 4 に示されるイミダゾール環は、ハロ、ハロアルキル、シアノ、およびアルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【1 8 2 0】

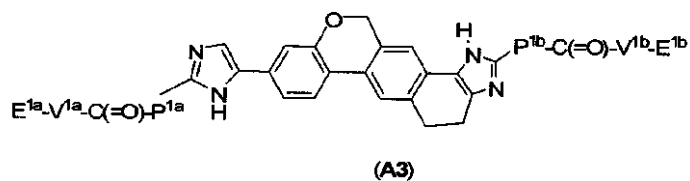
1 つの特定の実施形態において、本発明は、式：

【1 8 2 1】

【化 8 1 1】



または



を有し、ここで式 I b 1 および I b 3 に示されるイミダゾール環は、ハロ、ハロアルキル

、シアノ、およびアルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【1822】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、 X^{18} が $-CH=CH-$ である、化合物を提供する。

【1823】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、 X^{18} が $-CH_2CH_2-$ である、化合物を提供する。

【1824】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、 X^{18} が $-OCH_2-$ である、化合物を提供する。

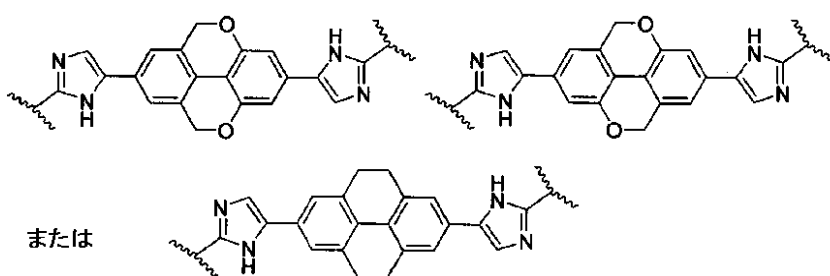
10

【1825】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、 W^{1a} が：

【1826】

【化812】



20

であり、ここで W^{1a} に示される任意のイミダゾール環は、ハロ、ハロアルキル、シアノ、およびアルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、化合物を提供する。

【1827】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方が $-N(H)$ (アルコキシカルボニル) である、化合物を提供する。

30

【1828】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方が $-N(H)C(=O)OMe$ である、化合物を提供する。

【1829】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、 E^{1a} と E^{1b} との両方が $-N(H)C(=O)OMe$ である、化合物を提供する。

【1830】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方が $-N(H)$ (シクロアルキルカルボニル) または $-N(H)$ (シクロアルキルオキシカルボニル) である、化合物を提供する。

40

【1831】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、 E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方が、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルオキシカルボニルアミノまたはシクロブチルオキシカルボニルアミノである、化合物を提供する。

【1832】

1 つの特定の実施形態において、本発明は、 E^{1a} および E^{1b} が各々独立して、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルオキシカル

50

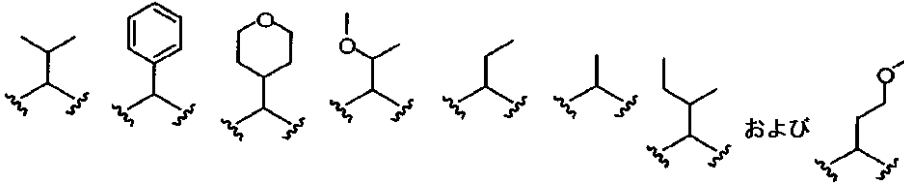
ルボニルアミノおよびメトキシカルボニルアミノから選択される、化合物を提供する。

【1833】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【1834】

【化813】



10

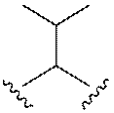
から選択される、化合物を提供する。

【1835】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【1836】

【化814】



20

【1837】

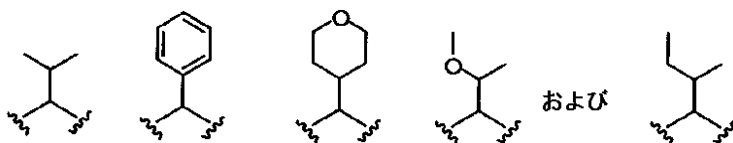
である、化合物を提供する。

【1838】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【1839】

【化815】



30

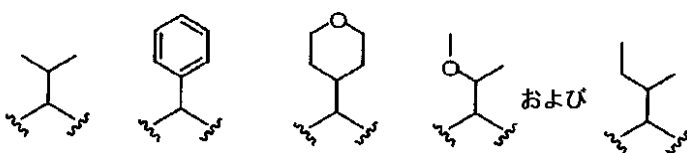
から選択される、化合物を提供する。

【1840】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 V^{1a} および V^{1b} が各々独立して：

【1841】

【化816】



40

50

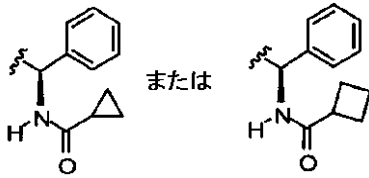
から選択される、化合物を提供する。

【1842】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 R^{9a} または R^{9b} が：

【1843】

【化817】



10

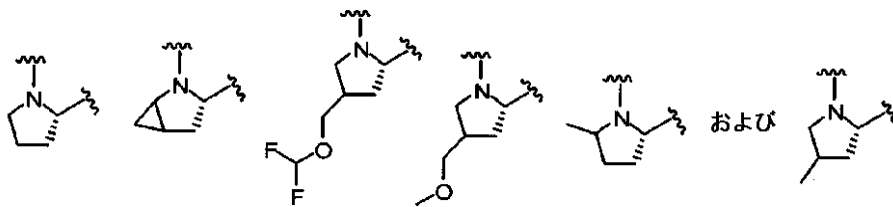
から選択される、化合物を提供する。

【1844】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【1845】

【化818】



20

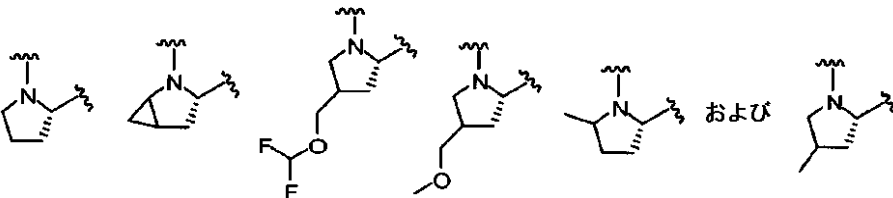
から選択される、化合物を提供する。

【1846】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 P^{1a} および P^{1b} が各々独立して：

【1847】

【化819】



30

から選択される、化合物を提供する。

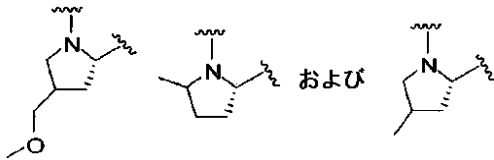
【1848】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【1849】

40

【化 8 2 0】



から選択される、化合物を提供する。

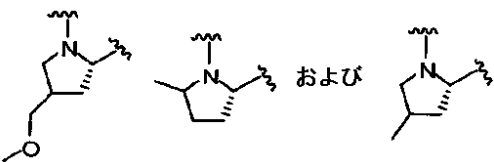
10

【1 8 5 0】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 P^{1a} および P^{1b} が各々独立して：

【1 8 5 1】

【化 8 2 1】



20

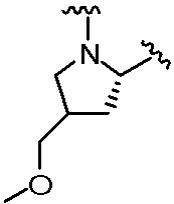
から選択される、化合物を提供する。

【1 8 5 2】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は：

【1 8 5 3】

【化 8 2 2】



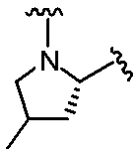
30

【1 8 5 4】

であり、そして P^{1a} および P^{1b} のうちの他方は：

【1 8 5 5】

【化 8 2 3】



40

【1 8 5 6】

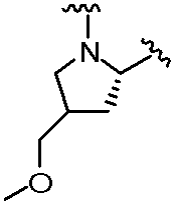
である、化合物を提供する。

【1 8 5 7】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は：

【1 8 5 8】

【化 8 2 4】

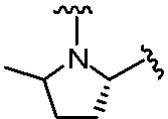


【1 8 5 9】

であり、そして P^{1a} および P^{1b} のうち他方は：

【1 8 6 0】

【化 8 2 5】



【1 8 6 1】

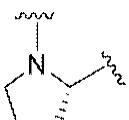
である、化合物を提供する。

【1 8 6 2】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 8 6 3】

【化 8 2 6】



【1 8 6 4】

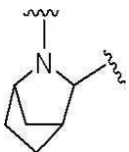
である、化合物を提供する。

【1 8 6 5】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 8 6 6】

【化 8 2 7】



【1 8 6 7】

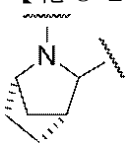
である、化合物を提供する。

【1 8 6 8】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1 8 6 9】

【化 8 2 8】



【1 8 7 0】

である、化合物を提供する。

【1 8 7 1】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一

10

20

30

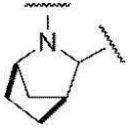
40

50

方は：

【1872】

【化829】



【1873】

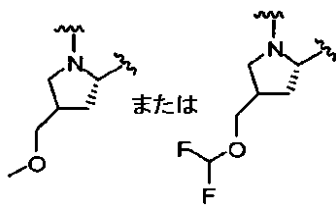
である、化合物を提供する。

【1874】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1875】

【化830】



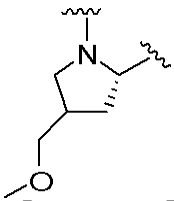
である、化合物を提供する。

【1876】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方は：

【1877】

【化831】



【1878】

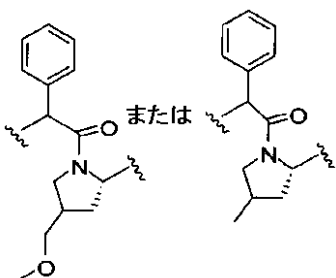
である、化合物を提供する。

【1879】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ および $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ のうちの少なくとも1つが：

【1880】

【化832】



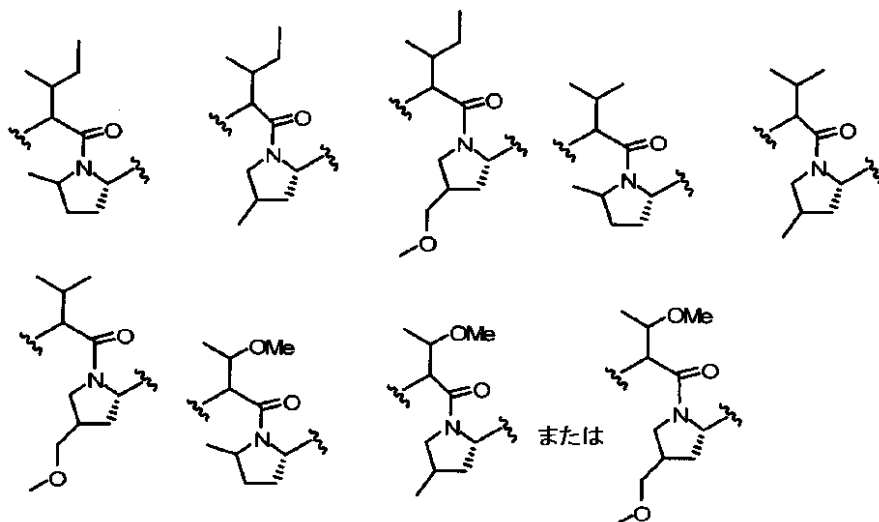
である、化合物を提供する。

【1881】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ および
 $P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ のうちの少なくとも1つが：

【1882】

【化833】



10

20

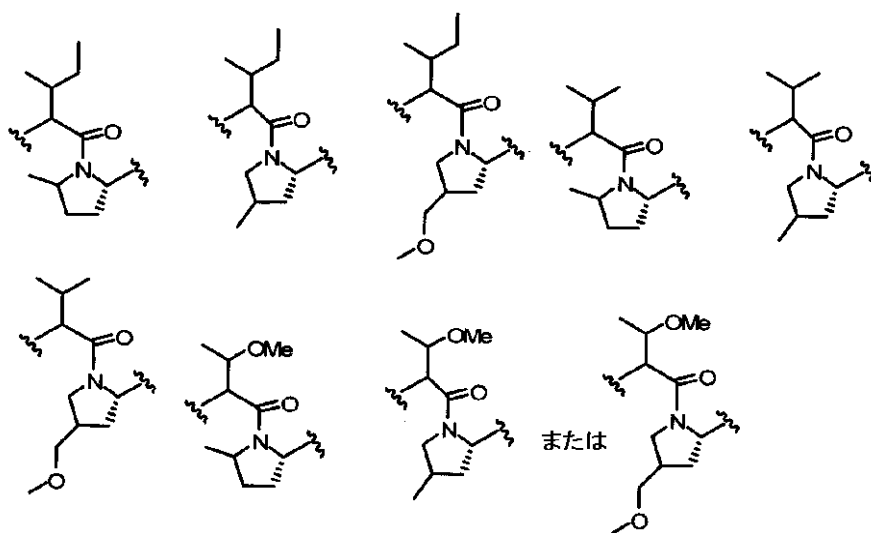
である、化合物を提供する。

【1883】

1つの特定の実施形態において、本発明は、 $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ および
 $P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ との両方が独立して：

【1884】

【化834】



40

から選択される、化合物を提供する。

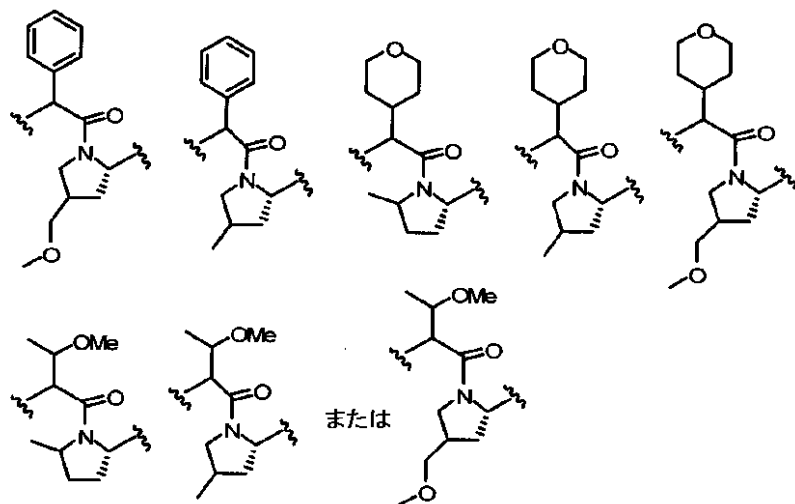
【1885】

50

1つの特定の実施形態において、本発明は、 $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ および
 $P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ のうちの1つが：

【1886】

【化835】



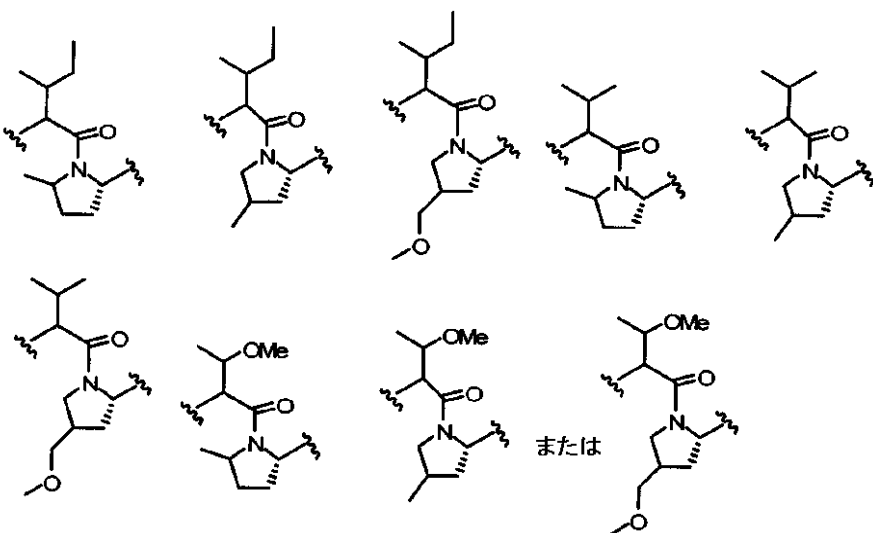
10

20

であり、そして $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ および $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$
 の他方が：

【1887】

【化836】



30

40

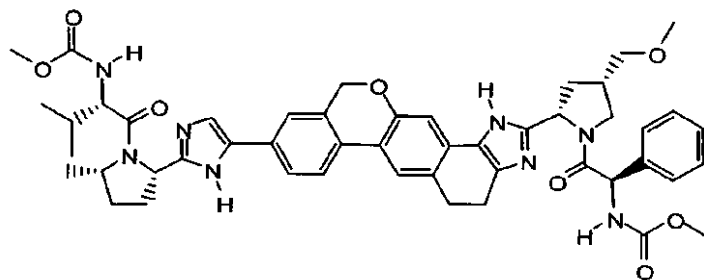
である、化合物を提供する。

【1888】

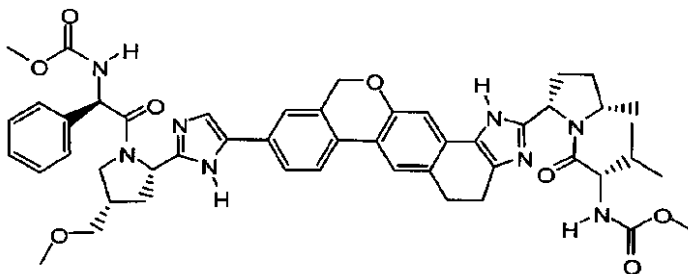
1つの特定の実施形態において、本発明は、式：

【1889】

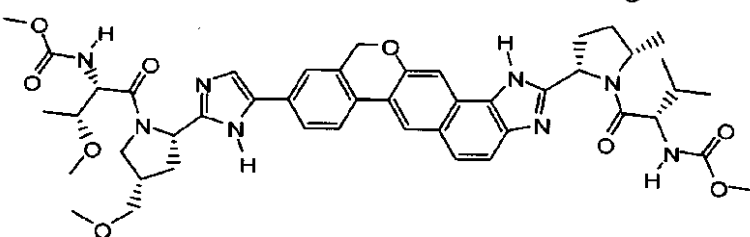
【化 8 3 7】



10

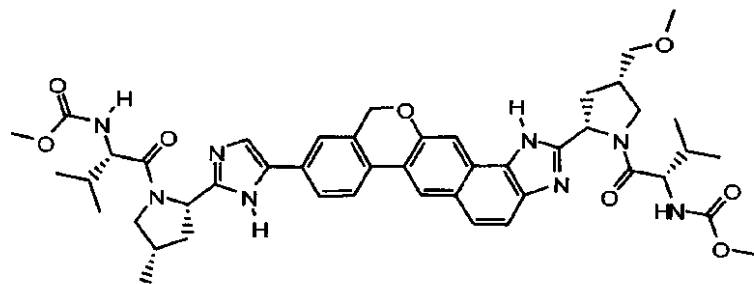


20

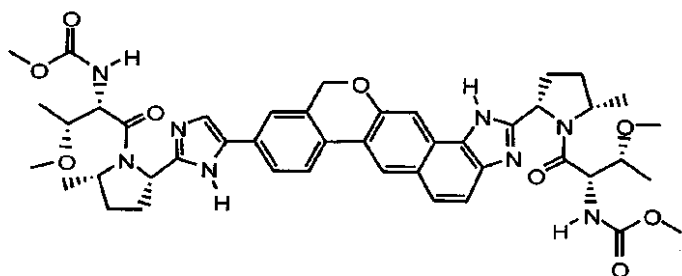


【1 8 9 0】

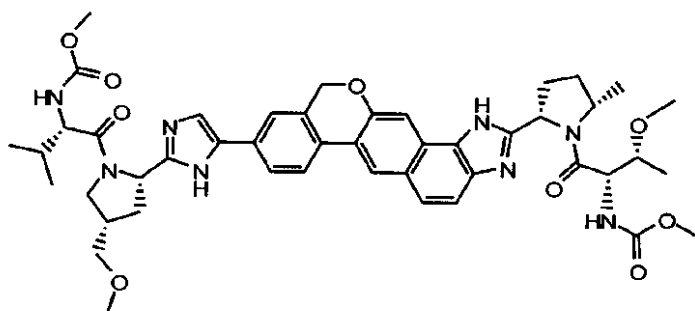
【化 8 3 8】



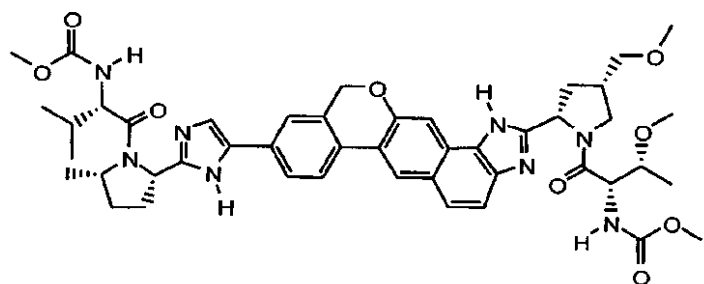
10



20

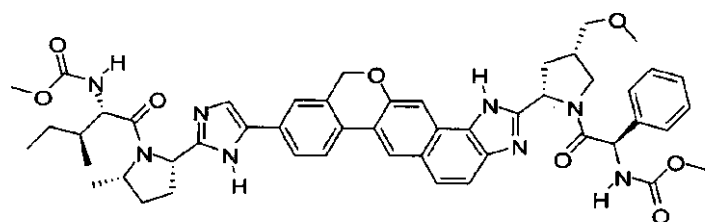
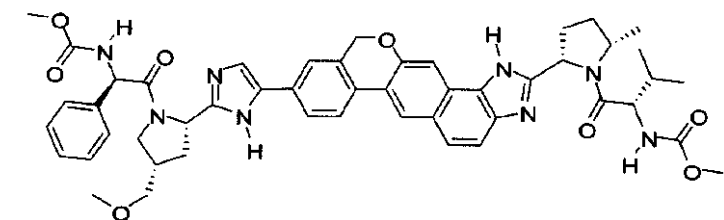


30

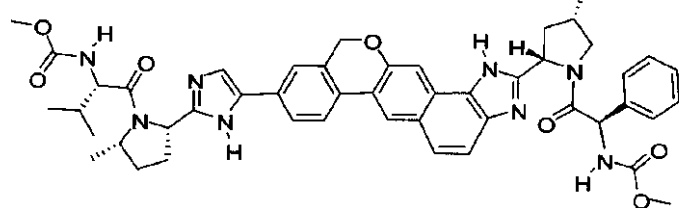


【1 8 9 1】

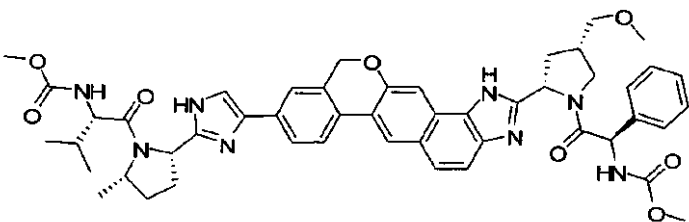
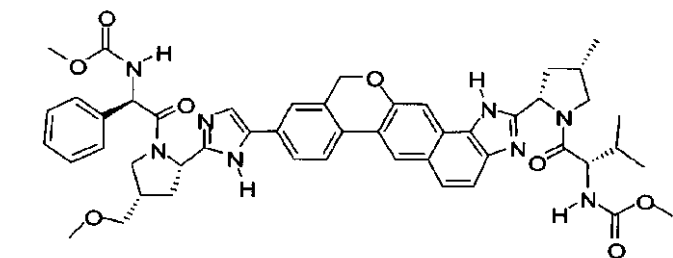
【化 8 3 9】



10



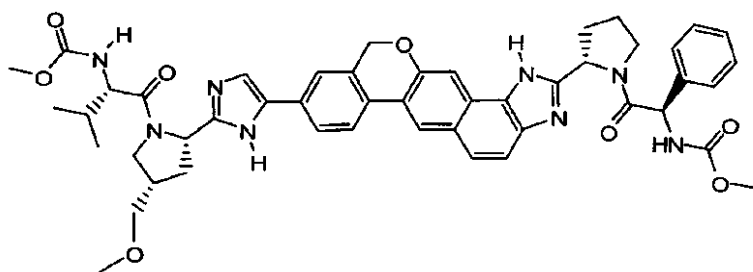
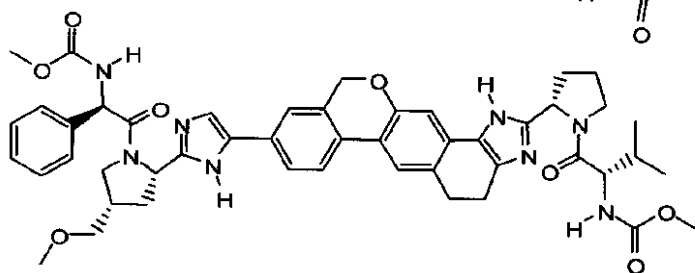
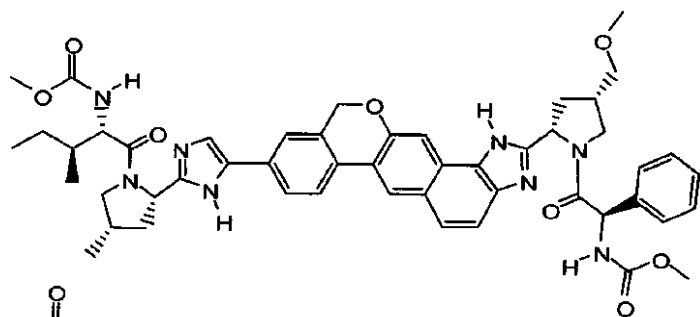
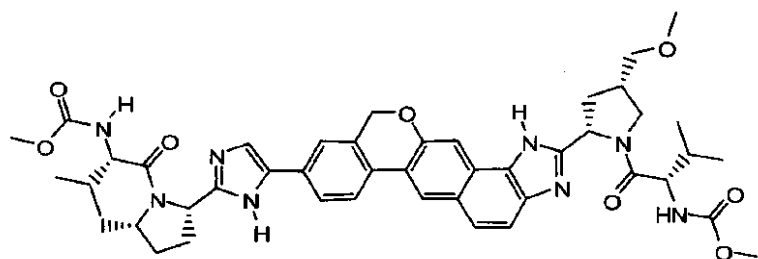
20



30

【 1 8 9 2 】

【化 8 4 0】



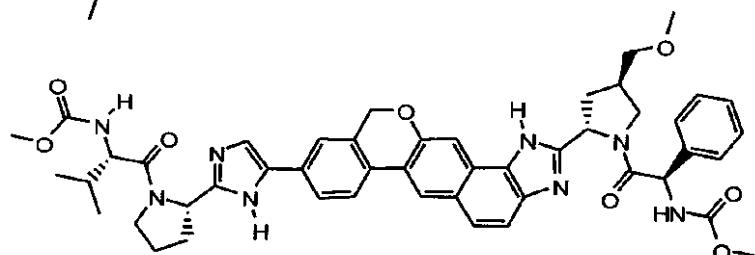
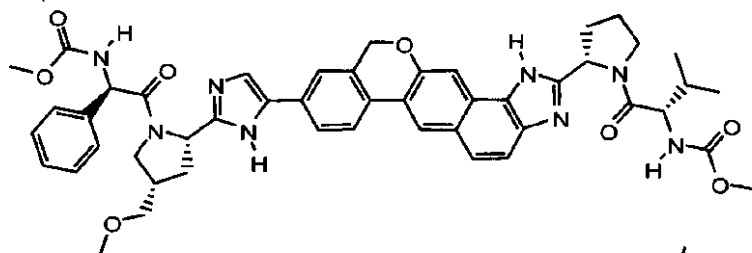
【 1 8 9 3 】

10

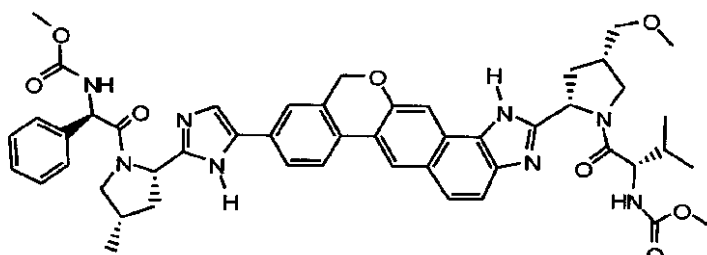
20

30

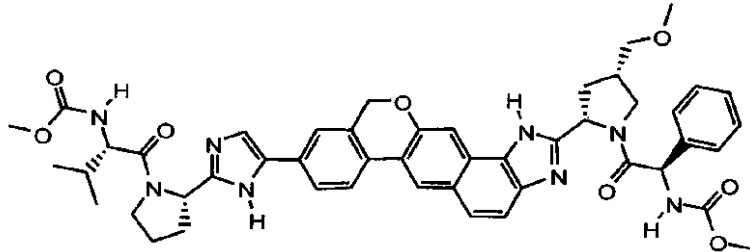
【化 8 4 1】



10

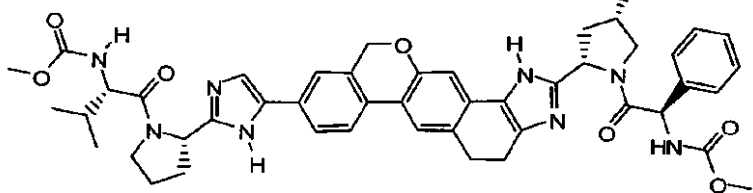


20

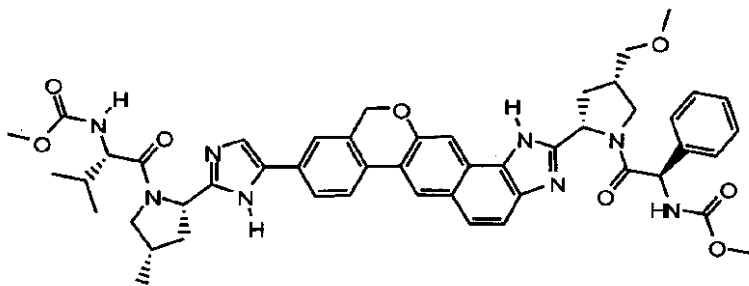


30

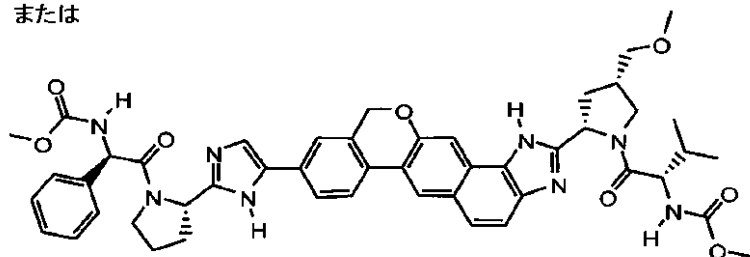
【 1 8 9 4】



【化 8 4 2】



または



10

【1 8 9 5】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

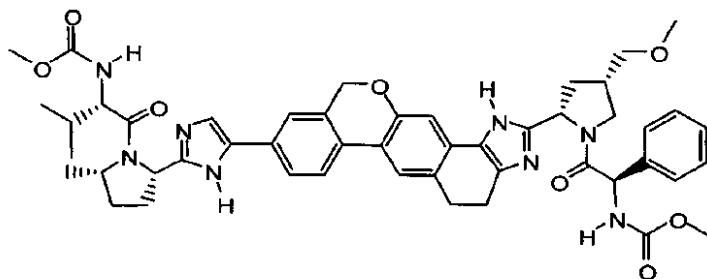
【1 8 9 6】

20

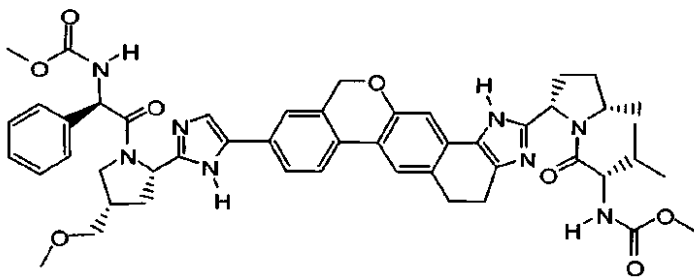
1つの特定の実施形態において、本発明は、式：

【1 8 9 7】

【化 8 4 3】

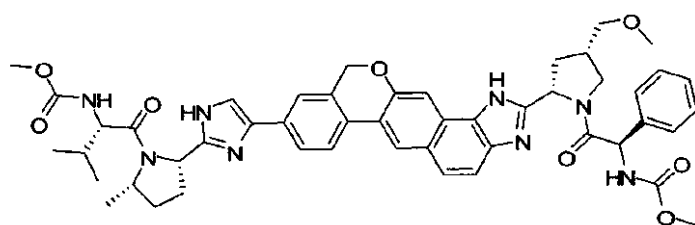
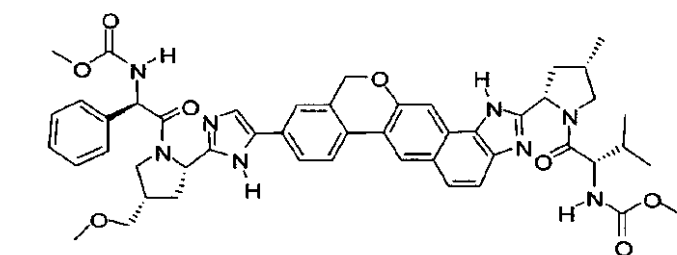
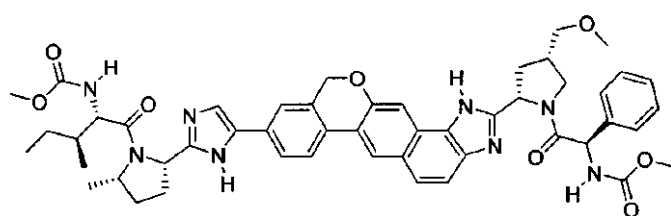
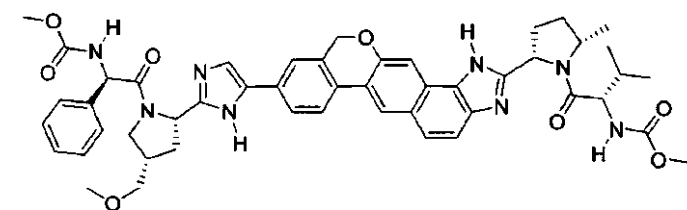
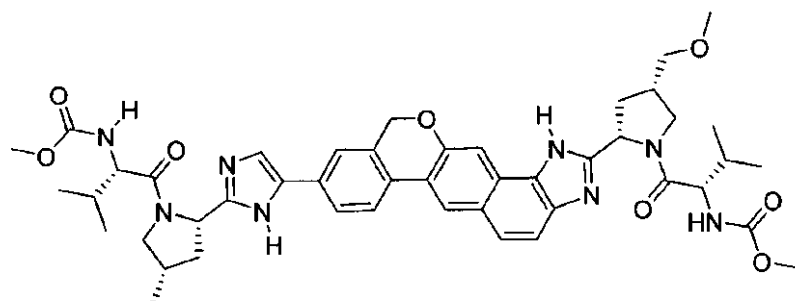
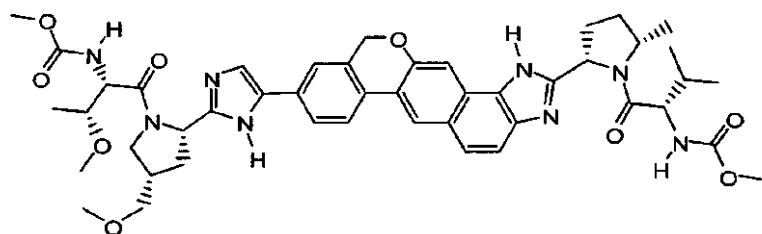


30



【1 8 9 8】

【化 8 4 4】



【1 8 9 9】

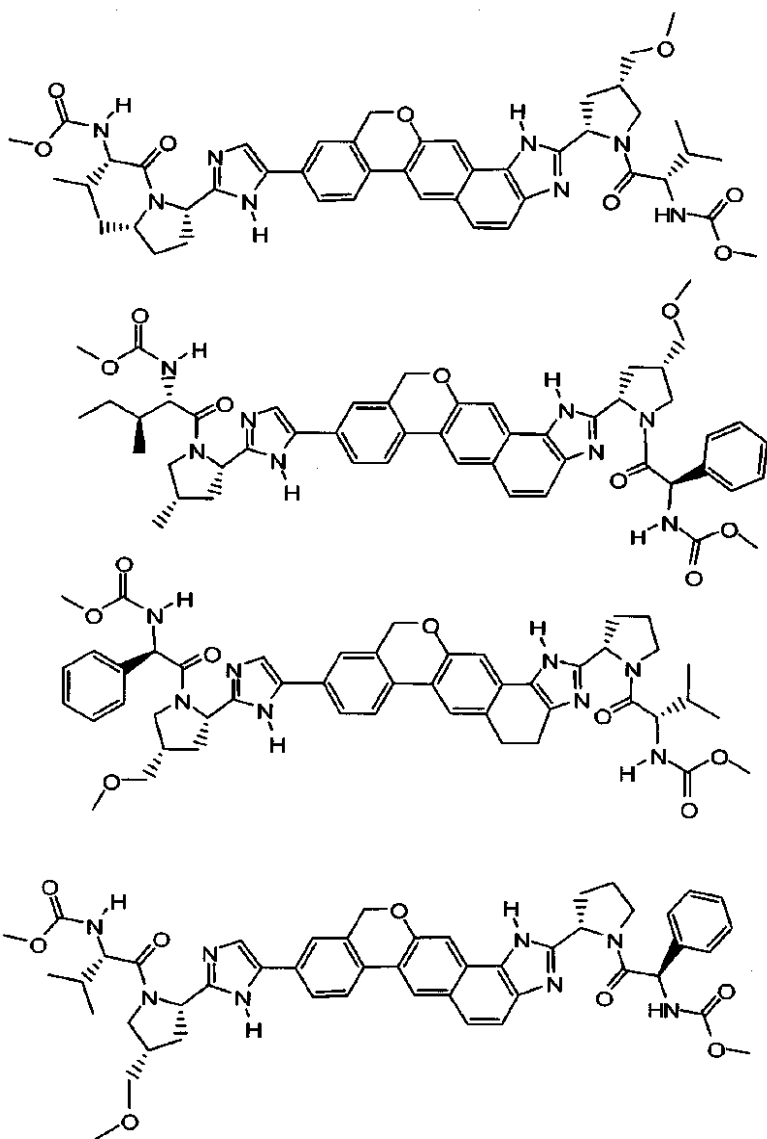
10

20

30

40

【化 8 4 5】



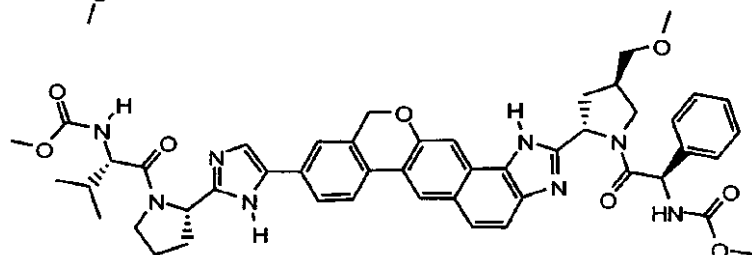
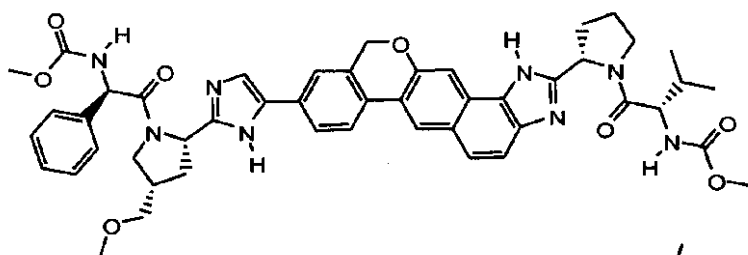
【1900】

10

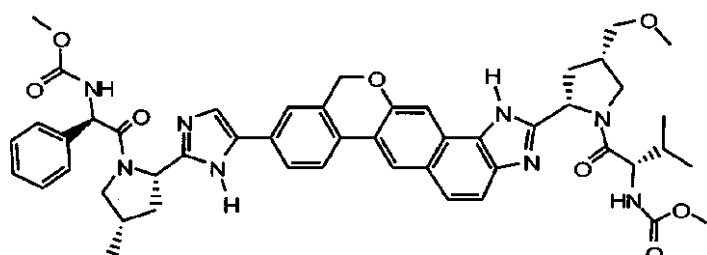
20

30

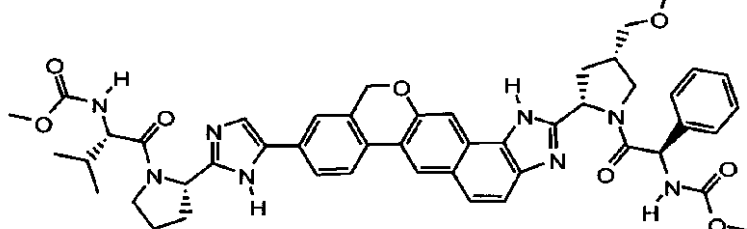
【化 8 4 6】



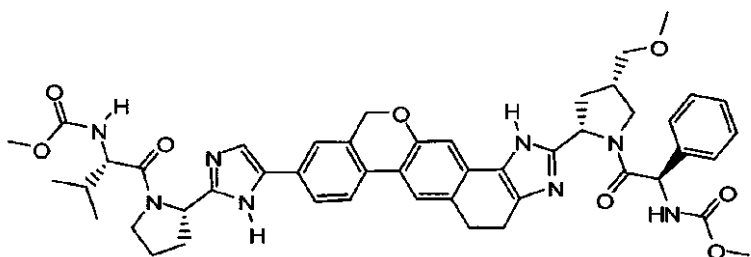
10



20

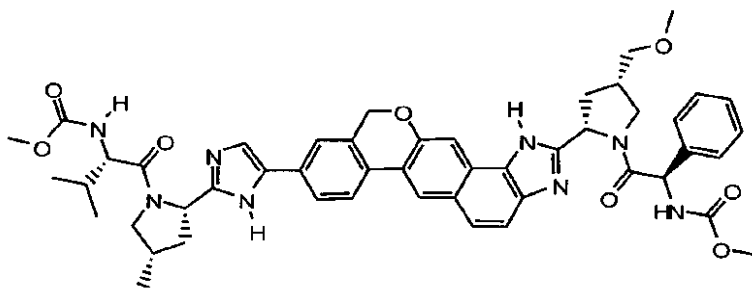


30

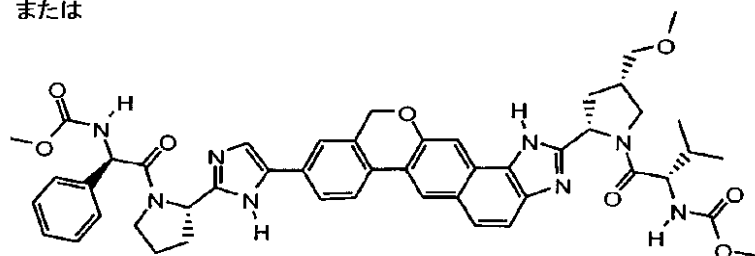


【1901】

【化 8 4 7】



または



10

【1902】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【1903】

1つの特定の実施形態において、本発明は、特定の実施形態Eの化合物である、本明細書中の実施例において調製される化合物、またはその塩もしくはプロドラッグを提供する。

20

【1904】

1つの特定の実施形態において、本発明は、実施例538、544、555、561、562、572、587、589、590、592、594、599、606、608、610、614、615、617、622、625、627、637、または639の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【1905】

1つの特定の実施形態において、本発明は、実施例506、519、527、または591の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

30

【1906】

1つの特定の実施形態において、本発明は、実施例451、453、472、509、528、529、554、559、560、または568の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【1907】

1つの特定の実施形態において、本発明は、実施例460、520、564、586、596、611、または616の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

【1908】

1つの特定の実施形態において、本発明は、実施例433、442、または446の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグを提供する。

40

【1909】

本発明はここで、以下の非限定的な実施例によって、説明される。

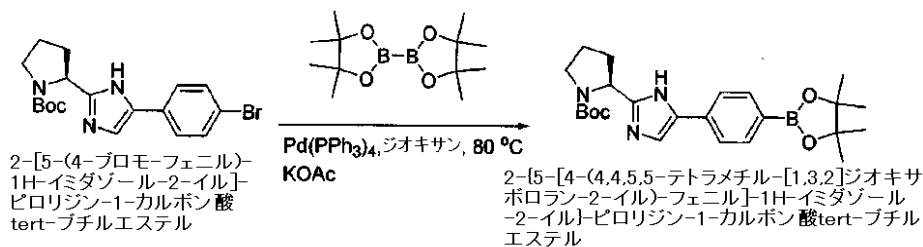
【実施例】

【1910】

(実施例A)

【1911】

【化 8 4 8】



10

(S)-2-{5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1,4-ジオキサン (300 mL) を、(S)-2-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (21.1 g, 53.7 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (27.3 g, 107.5 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (3.10 g, 2.68 mmol)、および酢酸カリウム (15.02 g, 153.0 mmol) の混合物に添加し、そして 80 °C で 16 時間加熱した。この混合物を冷却し、そして得られた固体を濾過した。大部分の 1,4-ジオキサンをこの濾液から減圧下で除去し、そして得られた残渣を酢酸エチル (300 mL) に溶解させた。その有機相を飽和重炭酸ナトリウム (2 × 150 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、その溶媒をその濾液から減圧下で除去した。得られた油状物を、330 g の Isco カラムならびに 20% ~ 100% の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を集め、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(S)-2-{5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (18 g, 76%) および淡黄色固体を得た。

20

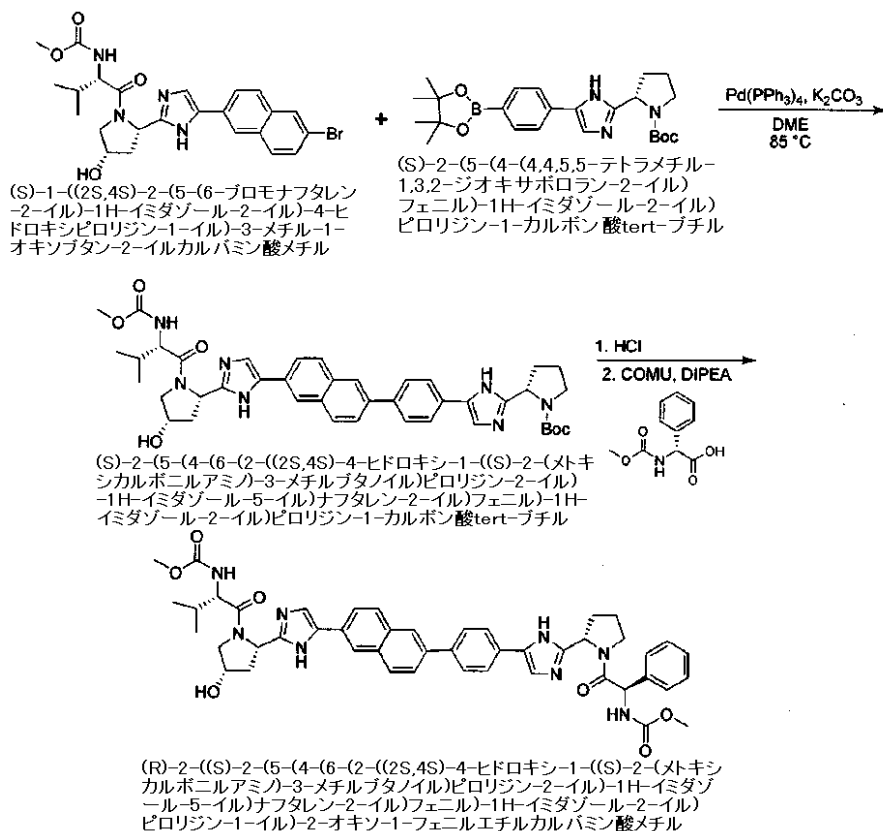
30

【1912】

(実施例 A A)

【1913】

【化 8 4 9】



10

20

30

40

(S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(S)-1-((2S,4S)-2-(5-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (100 mg, 0.19 mmol) の DME (2 mL) 中の溶液に、(S)-2-(5-(4-(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)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (83 mg, 0.19 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (22 mg, 0.019 mmol)、および K₂CO₃ (H₂O 中 2 M, 0.32 mL, 0.63 mmol) を添加した。この溶液を N₂ で 10 分間脱気し、次いで 85 °C で 18 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、そして飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (61 mg) を得た。

【1914】

(R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル

MeOH (2.5 mL) 中の (S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (61 mg, 0.19 mmol) の溶液に、MeOH (2.5 mL) を添加し、室温で 1 時間静置した。その後、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (61 mg) を得た。

50

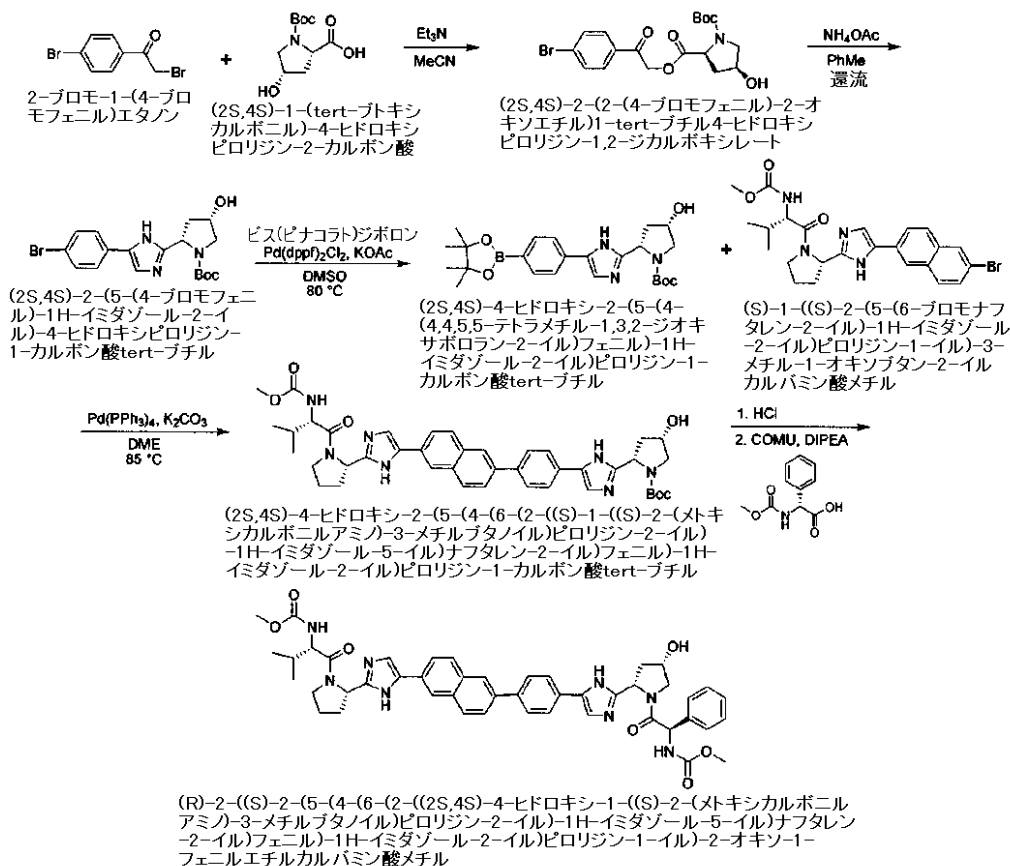
ル) フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (61 mg, 0.082 mmol) に、HCl (ジオキサン中 4M, 0.5 mL) を添加した。この溶液を一晩 (o/n) 攪拌し、そしてその溶媒を除去した。この中間体を DMF (2 mL) に溶解させた。(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (19 mg, 0.09 mmol)、COMU (39 mg, 0.082 mmol)、および DIPEA (0.07 mL, 0.41 mmol) を順番に添加した。この溶液を一晩攪拌し、そしてこの混合物を HPLC により精製して、生成物 (15.5 mg) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₀N₈O₇: 838.95 (M⁺); Found: 839.29 (M+H⁺)。

【1915】

(実施例 AB)

【1916】

【化850】



(2S, 4S) - 2 - (2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - オキソエチル) 1 - tert-ブチル 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート

2-ブロモ-1-(4-ブロモフェニル)エタノン (3.6 g, 12.98 mmol) および (2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (2.0 g, 8.65 mmol) の MeCN (50 mL) 中の溶液に、Et₃N (1.8 mL, 12.98 mmol) を添加した。3時間後、EtOAc、飽和 NaHCO₃、ブラインで希釈し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣を粗製のまま採用して、生成物 (3.1 g) を得た。

【1917】

(2S, 4S) - 2 - (5 - (4 - ブロモフェニル) - 1H-イミダゾール - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル

(2S, 4S) - 2 - (2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - オキシエチル) 1 - tert - ブチル 4 - ヒドロキシピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (3.1g, 7.24mmol) の PhMe (75mL) 中の溶液に、NH₄OAc (5.58g, 72.38mmol) を添加した。この溶液を 4 時間加熱還流した。この溶液を冷却し、そして EtOAc で希釈し、H₂O、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (250mg) を得た。

【1918】

(2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (5 - (4 - (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) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

DMSO (8mL) 中の (2S, 4S) - 2 - (5 - (4 - ブロモフェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (250mg, 0.61mmol) をビス (ピナコラト) ジボロン (187mg, 0.74mmol)、KOAc (180mg, 1.84mmol)、および Pd(dppf)₂Cl₂ (45mg, 0.06mmol) に添加した。この溶液を N₂ で 10 分間脱気し、次いで 80℃ で 18 時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (112mg) を得た。

【1919】

(2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

(2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (5 - (4 - (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) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (200mg, 0.44mmol) と (S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (6 - ブロモナフタレン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル カルバミン酸メチル (219mg, 0.44mmol) とを、DME (5mL) 中で合わせた。Pd(PPh₃)₄ (51mg, 0.0446mmol) および K₂CO₃ (2M H₂O, 0.73mL, 1.45mmol) を添加し、そしてこの溶液を N₂ で 10 分間脱気した。この溶液を 85℃ まで加熱し、そして一晩攪拌した。翌朝、この溶液を室温まで冷却した。この溶液を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (36mg) を得た。

【1920】

(R) - 2 - ((S) - 2 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシ - 1 - フェニルエチルカルバミン酸メチル

DCM (2.5mL) および MeOH (1mL) 中の (2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (36mg, 0.048mmol) に、HCl (ジオキサン中 4M, 0.25mL) を添加した。この溶液を 3 時間攪拌し、そしてその溶媒を除去した。その残渣を DMF (1mL) に溶解させた。(R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (11mg, 0.05mmol)、COMU (23mg, 0

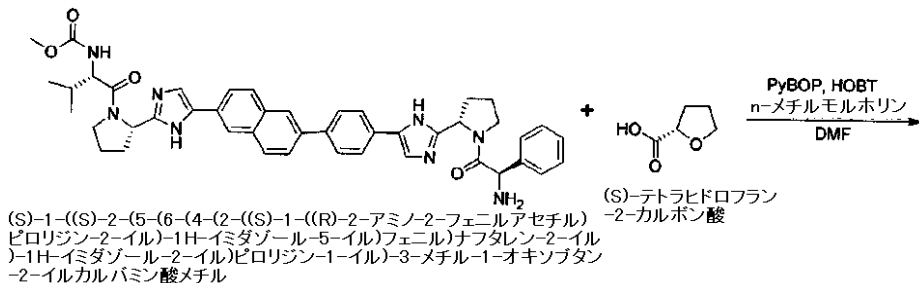
． 0 4 8 m m o l) 、 お よ び D I P E A (0 . 0 4 m L , 0 . 2 4 m m o l) を 順 番 に 添 加 した。この溶液を一晩攪拌し、そしてこの混合物をHPLCにより精製して、生成物 (6 . 9 m g) を 得 た。 L C M S - E S I ⁺ : c a l c ' d f o r C₄₇H₅₀N₈O₇ : 838.95 (M⁺) ; F o u n d : 840.38 (M+H⁺)。

【1921】

(実施例A C)

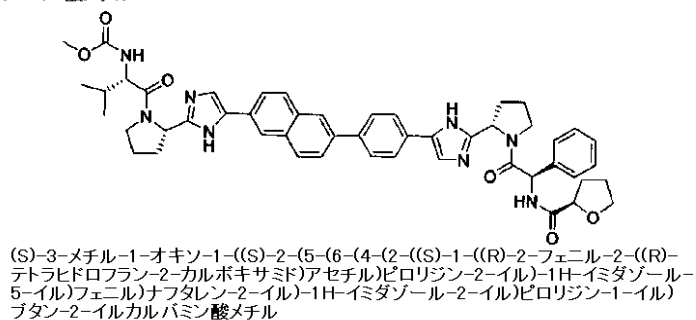
【1922】

【化851】



10

20



(S) - 3 - メ チ ル - 1 - オ キ ソ - 1 - ((S) - 2 - (5 - (6 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - フェニル-2-((R)-テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル

30

(S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (6 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - アミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (7 0 m g , 0 . 0 8 m m o l) の D M F (1 m L) 中 の 0 ° C の 溶 液 に 、 (S) - テ ト ラ ヒ ド ロ フ ラ ン - 2 - カ ル ボ ン 酸 (1 0 m g , 0 . 0 9 m m o l) 、 P y B O P (5 2 m g , 0 . 1 0 m m o l) 、 H O B T (1 4 m g , 0 . 1 0 m m o l) 、 お よ び N - メ チ ル モ ル ホ リ ン (4 0 m g , 0 . 4 m m o l) を 順 番 に 添 加 した。この溶液を室温まで温め、そして2時間攪拌した。この混合物をEtOAcで希釈し、1NのHCl、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (9 . 5 m g) を 得 た。 L C M S - E S I ⁺ : c a l c ' d f o r C₅₀H₅₄N₈O₆ : 863.01 (M⁺) ; F o u n d : 863.31 (M+H⁺)。

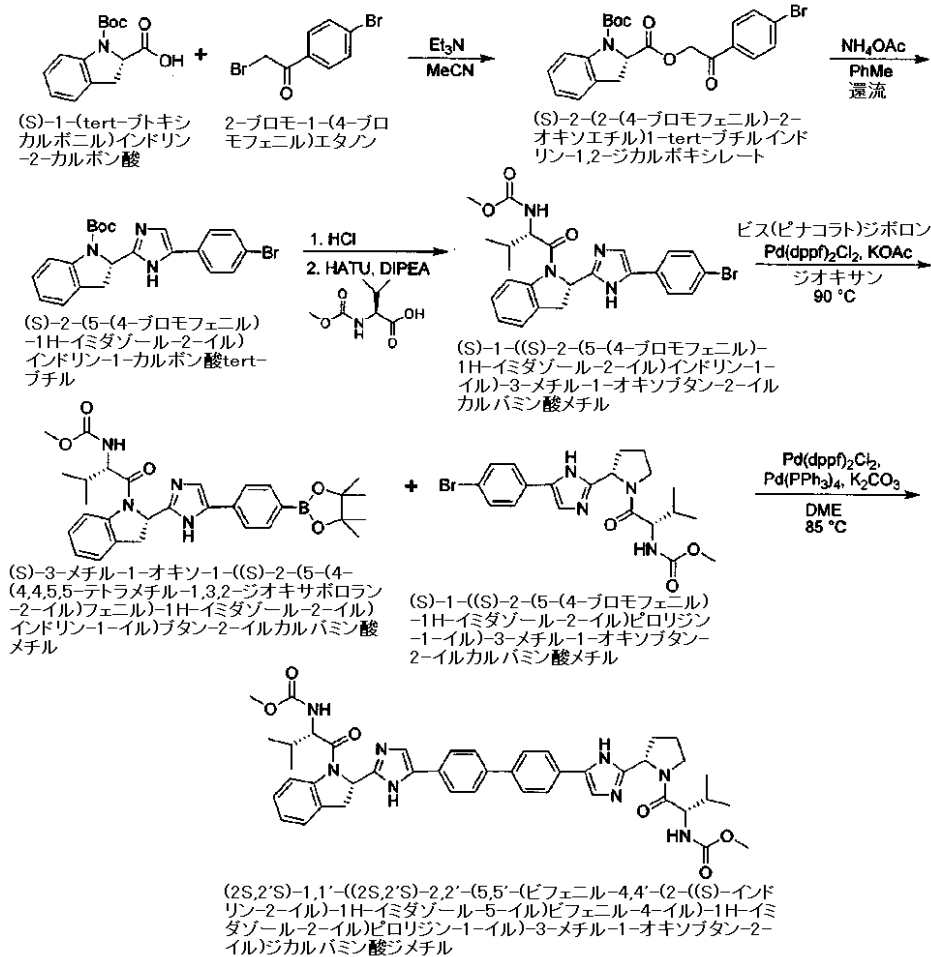
40

【1923】

(実施例A D)

【1924】

【化 8 5 2】



10

20

30

(S)-2-(2-(4-ブロモフェニル)-2-オキソエチル)-1-tert-ブチルインドリン-1,2-ジカルボキシレート

(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)インドリン-2-カルボン酸 (1.61 g, 6.11 mmol) および 2-ブロモ-1-(4-ブロモフェニル)エタノン (2.55 g, 9.17 mmol) の MeCN (25 mL) 中の溶液に、Et₃N (1.27 mL, 9.17 mmol) を添加した。この溶液を 55 °C まで加熱し、そして一晩撹拌した。この溶液を室温まで冷却し、EtOAc、飽和 NaHCO₃、ブラインで希釈し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣を粗製のまま、次の工程で採用した。

【1925】

(S)-2-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)インドリン-1-カルボン酸tert-ブチル

(S)-2-(2-(4-ブロモフェニル)-2-オキソエチル)-1-tert-ブチルインドリン-1,2-ジカルボキシレート (2.81 g, 6.1 mmol) の PhMe (7 mL) 中の溶液に、NH₄OAc (4.7 g, 61.0 mmol) を添加した。この溶液を 3 時間加熱還流した。この溶液を冷却し、そして EtOAc で希釈し、H₂O、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (1.41 g) を得た。

【1926】

(S)-1-((S)-2-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)インドリン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン

40

50

酸メチル

DCM (20 mL) 中の (S)-2-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル) インドリン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.41 g, 3.2 mmol) に、HCl (ジオキサン中 4 M, 4 mL) を添加した。この溶液を 2 時間攪拌し、そしてその溶媒を除去した。この中間体を DMF (30 mL) に溶解させた。(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (560 mg, 3.2 mmol)、HATU (1.22 g, 3.2 mmol)、および DIPEA (2.79 mL, 16 mmol) を順番に添加した。この溶液を 3 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。この混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (600 mg) を得た。

10

【1927】

(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(4-(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)-1H-イミダゾール-2-イル)インドリン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル

ジオキサン (5 mL) 中の (S)-1-((S)-2-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)インドリン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (150 mg, 0.3 mmol) を、ビス(ピナコラト)ジボロン (92 mg, 0.36 mmol)、KOAc (89 mg, 0.09 mmol)、および Pd(dppf)₂Cl₂ (23 mg, 0.03 mmol) に添加した。この溶液を N₂ で 10 分間脱気し、次いで 90 °C で 22 時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。この組成油状物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (107 mg) を得た。

20

【1928】

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((5,5'-((ビフェニル-4,4'-((2-((S)-インドリン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)ジカルバミン酸ジメチル

(S)-1-((S)-2-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (99 mg, 0.22 mmol) および (S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(4-(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)-1H-イミダゾール-2-イル)インドリン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル (107 mg, 0.20 mmol) の溶液に、Pd(dppf)₂Cl₂ (15 mg, 0.02 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (23 mg, 0.02 mmol)、および K₂CO₃ (2 M H₂O, 0.33 mL, 0.66 mmol) を添加した。この溶液を 10 分間脱気し、次いで 80 °C で加熱した。この溶液を 18 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。この混合物を MeOH で希釈し、濾過し、そして HPLC により精製して、生成物 (9.0 mg) を得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₄H₅₀N₈O₆: 786.92 (M⁺); Found: 787.31 (M+H⁺)。

30

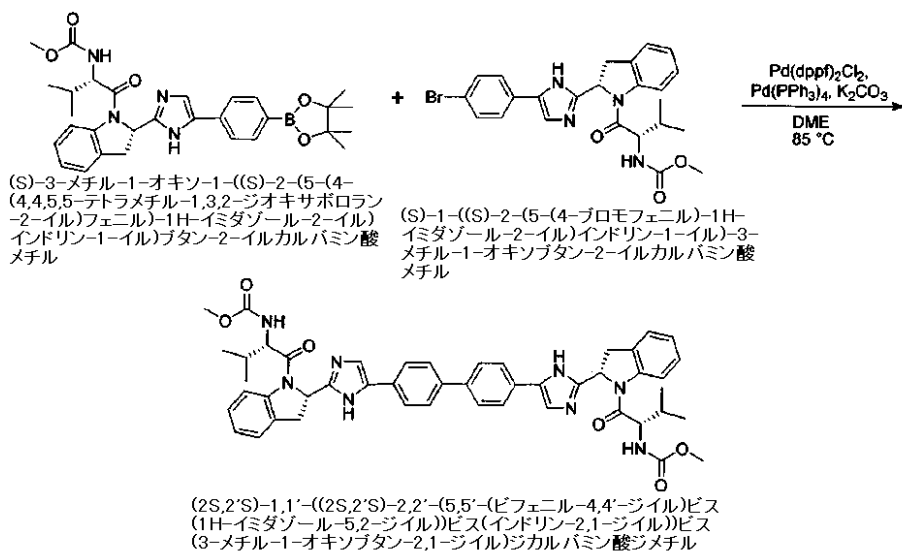
40

【1929】

(実施例 A E)

【1930】

【化 8 5 3】



10

(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(ビフェニル-4, 4'-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(インドリン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソプタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル

20

(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(4-(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)-1H-イミダゾール-2-イル)インドリン-1-イル)プタン-2-イルカルバミン酸メチル(130mg, 0.24mmol)および(S)-1-((S)-2-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)インドリン-1-イル)-3-メチル-1-オキソプタン-2-イルカルバミン酸メチル(150mg, 0.30mmol)の溶液に、Pd(PPh₃)₄(28mg, 0.024mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(18mg, 0.024mmol)およびK₂CO₃(2MH₂O, 0.4mL, 0.79mmol)を添加した。この溶液を10分間脱気し、次いで85℃で加熱した。この溶液を18時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。この混合物をMeOHで希釈し、濾過し、そしてHPLCにより精製して、生成物(114mg)を得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₈H₅₀N₈O₆: 834.96 (M⁺); Found: 836.41 (M+H⁺)。

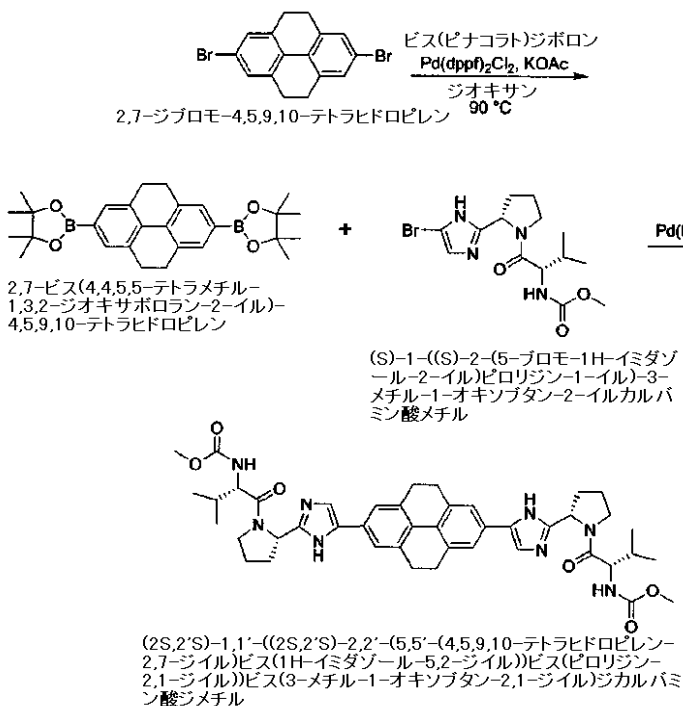
30

【1931】

(実施例A F)

【1932】

【化 8 5 4】



10

20

2, 7-ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-4, 5, 9, 10-テトラヒドロピレン

2, 7-ジブロモ-4, 5, 9, 10-テトラヒドロピレン(400mg, 1.1mmol)のジオキサン(10mL)中の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(614mg, 2.42mmol)、KOAc(648mg, 6.6mmol)、およびPd(dppf)₂Cl₂(161mg, 0.22mmol)を添加した。この溶液をN₂で10分間脱気し、次いで90℃で4時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(5%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物(188mg)を得た。

30

【1933】

(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-((5, 5'-(4, 5, 9, 10-テトラヒドロピレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキシブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル

2, 7-ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-4, 5, 9, 10-テトラヒドロピレン(188mg, 0.41mmol)のDME(5mL)中の溶液に、(S)-1-((S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキシブタン-2-イルカルバミン酸メチル(306mg, 0.82mmol)、Pd(PPh₃)₄(95mg, 0.08mmol)、およびK₂CO₃(2MH₂O, 0.82mL, 1.64mmol)を添加した。この溶液を10分間脱気し、次いで85℃で加熱した。この溶液を24時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。この混合物をMeOHで希釈し、濾過し、そしてHPLCにより精製して、生成物(8.9mg)を得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₄H₅₄N₈O₆: 790.95 (M⁺); Found: 791.40 (M+H⁺)。

40

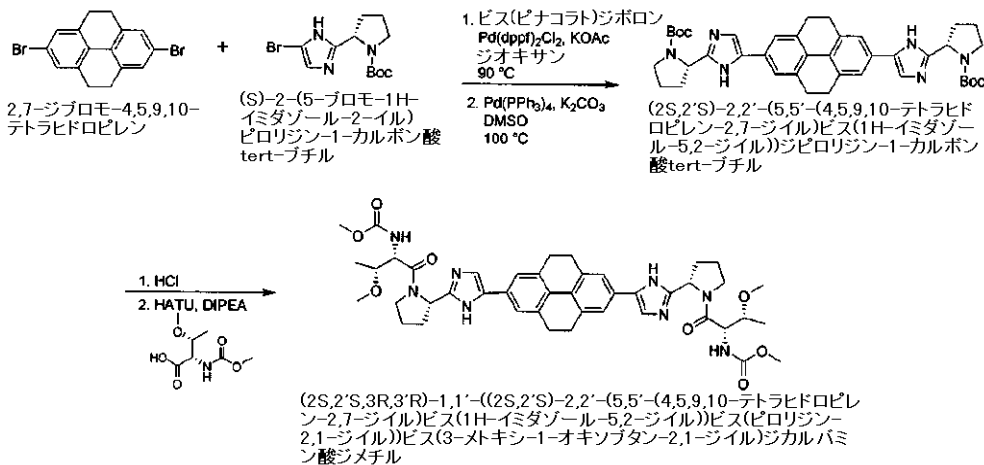
【1934】

50

(実施例 A G)

【1935】

【化855】



10

(2S, 2' S) - 2, 2' - (5, 5' - (4, 5, 9, 10 - テトラヒドロピレン - 2, 7 - ジイル) ビス (1H - イミダゾール - 5, 2 - ジイル)) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

20

2, 7 - ジブロモ - 4, 5, 9, 10 - テトラヒドロピレン (873 mg, 2.4 mmol) のジオキサン (30 mL) 中の溶液に、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.46 g, 5.75 mmol)、Pd (dppf)₂Cl₂ 351 mg, 0.48 mmol)、および KOAc (1.41 mg, 14.4 mmol) を添加した。この溶液を N₂ で 10 分間脱気し、次いでこの密封チューブを 90 °C で 8 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、次いで (S) - 2 - (5 - ブロモ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.67 g, 5.28 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (555 mg, 0.48 mmol)、および K₂CO₃ (H₂O 中 2 M, 7.2 mL, 14.4 mmol) を DMSO (30 mL) と一緒に添加した。この溶液を N₂ で 10 分間脱気し、次いでこのチューブを密封し、そして 100 °C で 14 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、そして飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (115 mg) を得た。

30

【1936】

(2S, 2' S, 3R, 3' R) - 1, 1' - ((2S, 2' S) - 2, 2' - (5, 5' - (4, 5, 9, 10 - テトラヒドロピレン - 2, 7 - ジイル) ビス (1H - イミダゾール - 5, 2 - ジイル)) ビス (ピロリジン - 2, 1 - ジイル)) ビス (3 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル) ジカルバミン酸ジメチル

40

DCM (2.5 mL) および MeOH (2.5 mL) 中の (2S, 2' S) - 2, 2' - (5, 5' - (4, 5, 9, 10 - テトラヒドロピレン - 2, 7 - ジイル) ビス (1H - イミダゾール - 5, 2 - ジイル)) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (115 mg, 0.17 mmol) に、HCl (ジオキサン中 4 M, 1 mL) を添加した。この溶液を 1 時間攪拌し、そしてその溶媒を除去した。その残渣 (81 mg, 0.17 mmol) を DMF (4 mL) に溶解させた。(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (71 mg, 0.37 mmol)、HATU (139 mg, 0.36 mmol)、および DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol) を順番に添加した。この溶液を 3 時間攪拌し、そしてこの混合物を HPLC により精製して、生成物 (15.6 mg) を得た。LCMS - ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₄

50

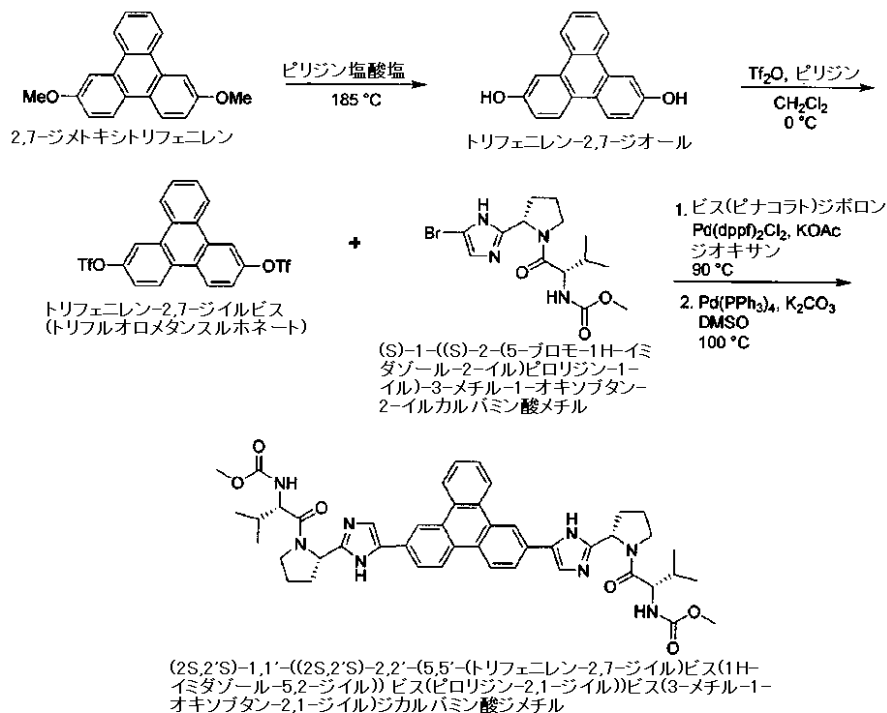
N_8O_8 : 822.95 (M^+) ; Found : 824.27 ($M+H^+$)

【1937】

(実施例 A H)

【1938】

【化856】



10

20

トリフェニレン-2, 7-ジオール

30

2, 7-ジメトキシトリフェニレン (358 mg, 1.24 mmol) およびピリジン塩酸塩 (1.72 g, 14.9 mmol) をフラスコ内で 185 °C で 5 時間加熱した。室温まで冷却した後に、残っている固体を H₂O および EtOAc で希釈し、分離し、乾燥させ、そして濃縮した。粗製のまま採用した。

【1939】

トリフェニレン-2, 7-ジイルビス (トリフルオロメタンスルホネート)

トリフェニレン-2, 7-ジオール (314 mg, 1.2 mmol) を DCM (13 mL) およびピリジン (1 mL) に溶解させた。この溶液を 0 °C まで冷却し、そして Tf₂O (0.48 mL, 2.65 mmol) を滴下により添加した。2 時間攪拌した後に、この反応混合物を HCl (1 N) に注ぎ、そして DCM で抽出した。その有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。粗製のまま採用した。

40

【1940】

(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-((5S'-(トリフェニレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキシブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル

トリフェニレン-2, 7-ジイルビス (トリフルオロメタンスルホネート) (200 mg, 0.38 mmol) のジオキサン (5 mL) 中の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (231 mg, 0.91 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (56 mg, 0.076 mmol)、および KOAc (223 mg, 2.28 mmol) を添加した。この溶液

50

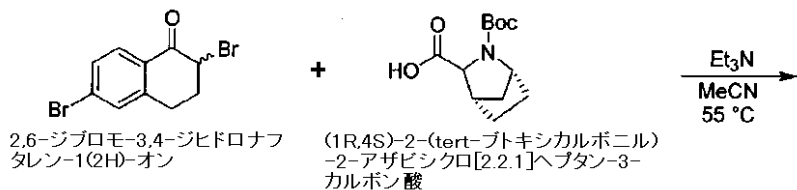
を N_2 で 10 分間脱気し、次いでこの密封チューブを $90^\circ C$ で 18 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、次いで (S)-1-((S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (313 mg, 0.84 mmol)、 $Pd(PPh_3)_4$ (88 mg, 0.076 mmol)、および K_2CO_3 (H_2O 中 2 M, 1.14 mL, 2.28 mmol) を DMSO (5 mL) と一緒に添加した。この溶液を N_2 で 10 分間脱気し、次いでこのチューブを密封し、そして $100^\circ C$ で 23 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、そして飽和 $NaHCO_3$ 、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (0%~30% の $MeOH/EtOAc$)、次いで HPLC により精製して、生成物 (32.1 mg) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for $C_{46}H_{52}N_8O_6$: 812.96 (M^+); Found: 814.74 ($M+H^+$)。 10

【1941】

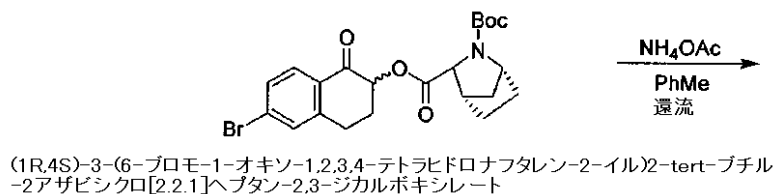
(実施例 A I)

【1942】

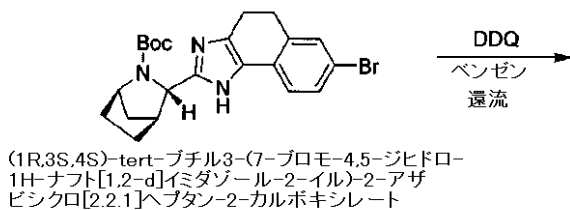
【化 857】



20

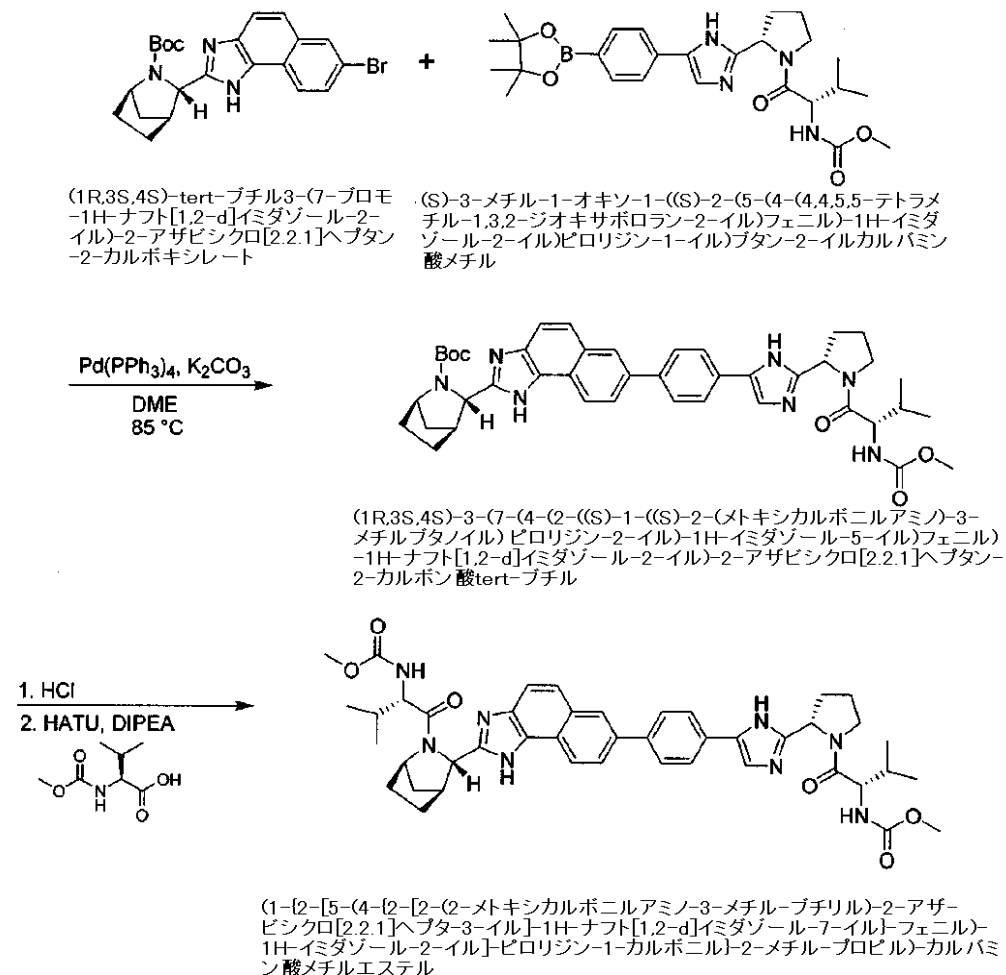


30



【1943】

【化 8 5 8】



10

20

30

40

50

(1R, 4S) - 3 - (6-ブロモ-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 2-tert-ブチル-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2, 3-ジカルボキシレート

2, 6-ジブロモ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2H) -オン (6. 75 g, 22. 21 mmol) および (1R, 4S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-3-カルボン酸 (8. 04 g, 33. 32 mmol) の MeCN (100 mL) 中の溶液に、Et₃N (4. 64 mL, 33. 32 mmol) を添加した。この溶液を 55 °C まで加熱し、そして一晩攪拌した。この溶液を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブライン、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (6. 6 g) を得た。

【1944】

(1R, 3S, 4S) - tert-ブチル-3-(7-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル) - 2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシレート

(1R, 4S) - 3 - (6-ブロモ-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) - 2-tert-ブチル-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2, 3-ジカルボキシレート (6. 6 g, 14. 21 mmol) の PhMe (200 mL) 中の溶液に、NH₄OAc (21. 9 g, 284. 2 mmol) を添加した。この溶液を 4 時間加熱還流した。この溶液を冷却し、そして EtOAc で希釈し、H₂O、飽和

NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物（2.4 g）を得た。

【1945】

(1R, 3S, 4S) - tert - ブチル - 3 - (7 - ブロモ - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート

(1R, 3S, 4S) - tert - ブチル - 3 - (7 - ブロモ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (1.25 g, 2.81 mmol) をベンゼン (50 mL) で希釈した。DDQ (0.7 g, 3.1 mmol) を添加し、そしてこの溶液を1.5時間加熱還流した。冷却後、この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (1.1 g) を得た。

10

【1946】

(1R, 3S, 4S) - tert - ブチル - 3 - (7 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート

((S) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - (5 - (4 - (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) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (526 mg, 1.06 mmol) と (1R, 3S, 4S) - tert - ブチル - 3 - (7 - ブロモ - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (427 mg, 0.96 mmol) とをDME (10 mL) 中で合わせた。 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (111 mg, 0.096 mmol) および K_2CO_3 (2 M H_2O , 1.6 mL, 3.17 mmol) を添加し、そしてこの溶液を N_2 で10分間脱気した。この溶液を85℃まで加熱し、そして一晩攪拌した。翌朝、この溶液を室温まで冷却した。この溶液をEtOAcで希釈し、飽和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (280 mg) を得た。

20

30

【1947】

((S) - 3 - メチル - 1 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (7 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル

DCM (5 mL) 中の(1R, 3S, 4S) - 3 - (7 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (280 mg, 0.38 mmol) に、HCl (ジオキサン中 4 M, 1 mL) を添加した。この溶液を2時間攪拌し、そしてその溶媒を除去した。この中間体 (80 mg, 0.13 mmol) をDMF (2 mL) に溶解させた。((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (22 mg, 0.13 mmol)、HATU (48 mg, 0.13 mmol)、およびDIPEA (0.11 mL, 0.64 mmol) を順番に添加した。この溶液を一晩攪拌し、そしてこの混合物をHPLCにより精製して、生成物 (51.8 mg) を得た。LCMS - ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{44}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_5$: 786.96 (M⁺); Found: 789.23 (M⁺ + H⁺)。

40

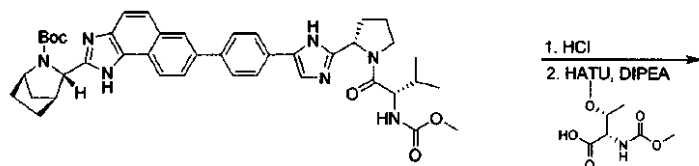
【1948】

50

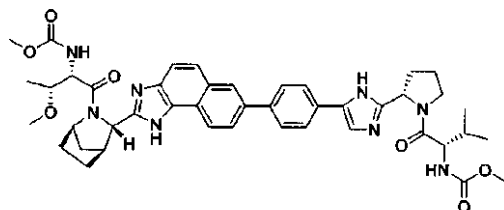
(実施例 A J)

【1949】

【化859】



(1R,3S,4S)-3-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル



(2S,3R)-3-メトキシ-1-((1R,3S,4S)-3-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)カルバミン酸メチル

10

20

(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (7 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル)ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル) - 1H - ナフト[1, 2 - d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン - 2 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル

DCM (5 mL) 中の (1R, 3S, 4S) - 3 - (7 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル)ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル) - 1H - ナフト[1, 2 - d]イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン - 2 - カルボン酸tert-ブチル (280 mg, 0. 38 mmol) に、HCl (ジオキサン中 4 M, 1 mL) を添加した。この溶液を 2 時間攪拌し、そしてその溶媒を除去した。この中間体 (80 mg, 0. 13 mmol) を DMF (2 mL) に溶解させた。(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸 (24 mg, 0. 13 mmol)、HATU (48 mg, 0. 13 mmol)、および DIPEA (0. 11 mL, 0. 64 mmol) を順番に添加した。この溶液を一晩攪拌し、そしてこの混合物を HPLC により精製して、生成物 (54. 6 mg) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₂N₈O₇: 804. 93 (M⁺); Found: 806. 23 (M+H⁺)。

30

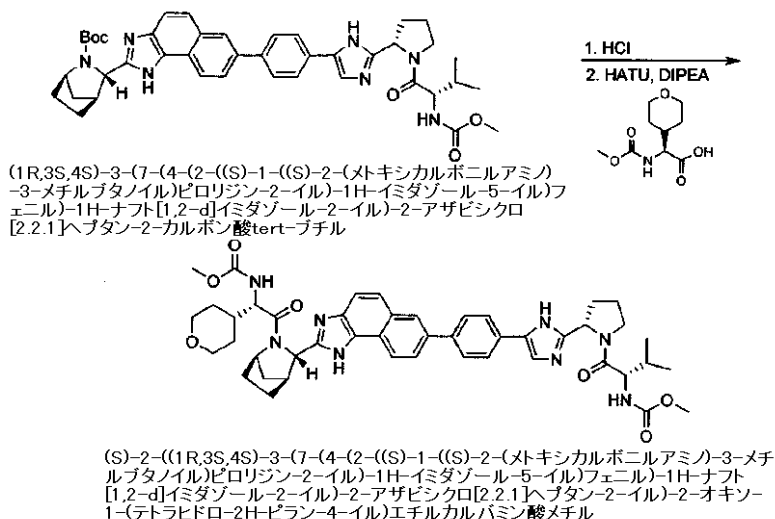
【1950】

(実施例 A K)

【1951】

40

【化 860】



10

(S)-2-((1R,3S,4S)-3-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル

20

DCM (5 mL) 中の (1R,3S,4S)-3-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (280 mg, 0.38 mmol) に、HCl (ジオキサン中 4 M, 1 mL) を添加した。この溶液を 2 時間攪拌し、そしてその溶媒を除去した。この中間体 (80 mg, 0.13 mmol) を DMF (2 mL) に溶解させた。(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸 (28 mg, 0.13 mmol)、HATU (48 mg, 0.13 mmol)、および DIPEA (0.11 mL, 0.64 mmol) を順番に添加した。この溶液を一晩攪拌し、そしてこの混合物を HPLC により精製して、生成物 (24.6 mg) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₄N₈O₇: 830.97 (M⁺); Found: 831.33 (M+H⁺)。

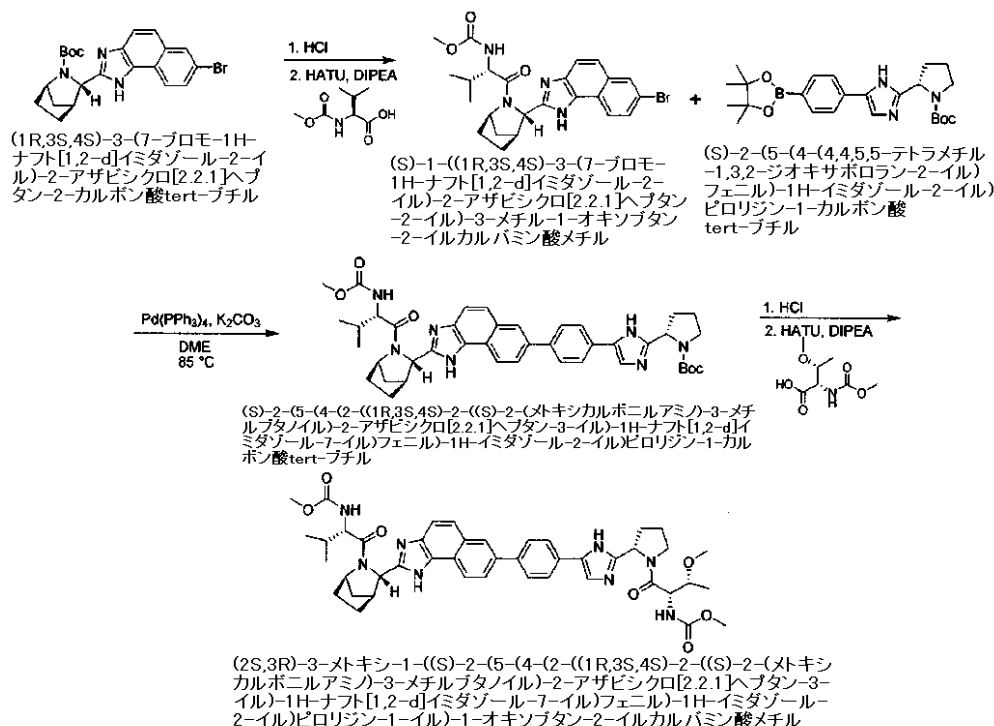
30

【1952】

(実施例 A L)

【1953】

【化 8 6 1】



10

20

(S)-1-((1R,3S,4S)-3-(7-ブロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

DCM (5 mL) 中の (1R,3S,4S)-3-(7-ブロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (200 mg, 0.45 mmol) に、HCl (ジオキサン中 4 M, 1 mL) を添加した。この溶液を 1 時間攪拌し、その後、その溶媒を除去した。この中間体 (154 mg, 0.45 mmol) を DMF (5 mL) に溶解させた。(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (79 mg, 0.45 mmol)、HATU (171 mg, 0.45 mmol)、および DIPEA (0.39 mL, 2.25 mmol) を順番に添加した。一晩攪拌した後に、この溶液を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。この混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (122 mg) を得た。

30

【1954】

(S)-2-(5-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタンイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

40

(S)-1-((1R,3S,4S)-3-(7-ブロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (122 mg, 0.24 mmol) と (S)-2-(5-(4-(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)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (114 mg, 0.26 mmol) とを DME (3 mL) 中で合わせた。Pd(PPh₃)₄ (28 mg, 0.024 mmol) および K₂CO₃ (2 M H₂O, 0.4 mL, 0.79 mmol) を添加し、そしてこの溶液を N₂ で

50

10分間脱気した。この溶液を85℃まで加熱し、そして一晩攪拌した。翌朝、この溶液を室温まで冷却した。この溶液をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(73mg)を得た。

【1955】

(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - ((S) - 2 - (5 - (4 - (2 - ((1R, 3S, 4S) - 2 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル) - 1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル)フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル) - 1 - オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

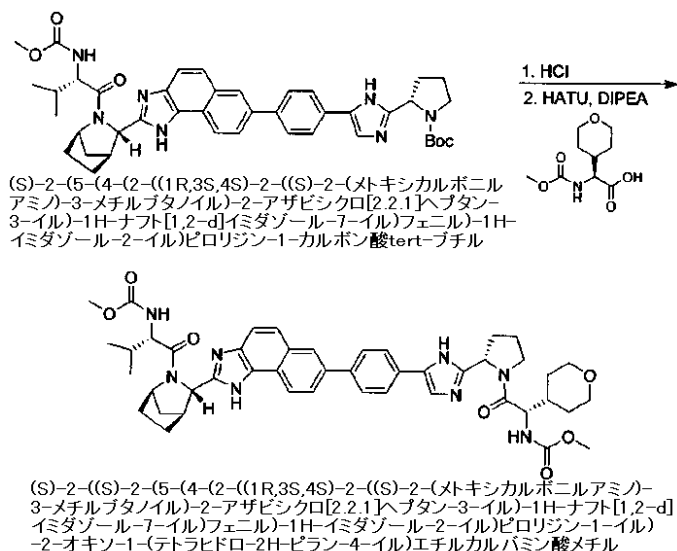
DCM(3mL)およびMeOH(3mL)中の(S) - 2 - (5 - (4 - (2 - ((1R, 3S, 4S) - 2 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル) - 1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル)フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(73mg, 0.10mmol)に、HCl(ジオキサン中4M, 0.5mL)を添加した。この溶液を35℃で3時間攪拌し、その後、その溶媒を除去した。この中間体(31mg, 0.13mmol)をDMF(1mL)に溶解させた。(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸(9mg, 0.05mmol)、HATU(19mg, 0.05mmol)、およびDIPEA(0.04mL, 0.25mmol)を順番に添加した。この溶液を一晩攪拌し、そしてこの混合物をHPLCにより精製して、生成物(23.1mg)を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₂N₈O₇: 804.93 (M⁺); Found: 806.34 (M+H⁺)。

【1956】

(実施例AM)

【1957】

【化862】



(S) - 2 - ((S) - 2 - (5 - (4 - (2 - ((1R, 3S, 4S) - 2 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル) - 1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル)フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル) - 2 - オキソ-1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル

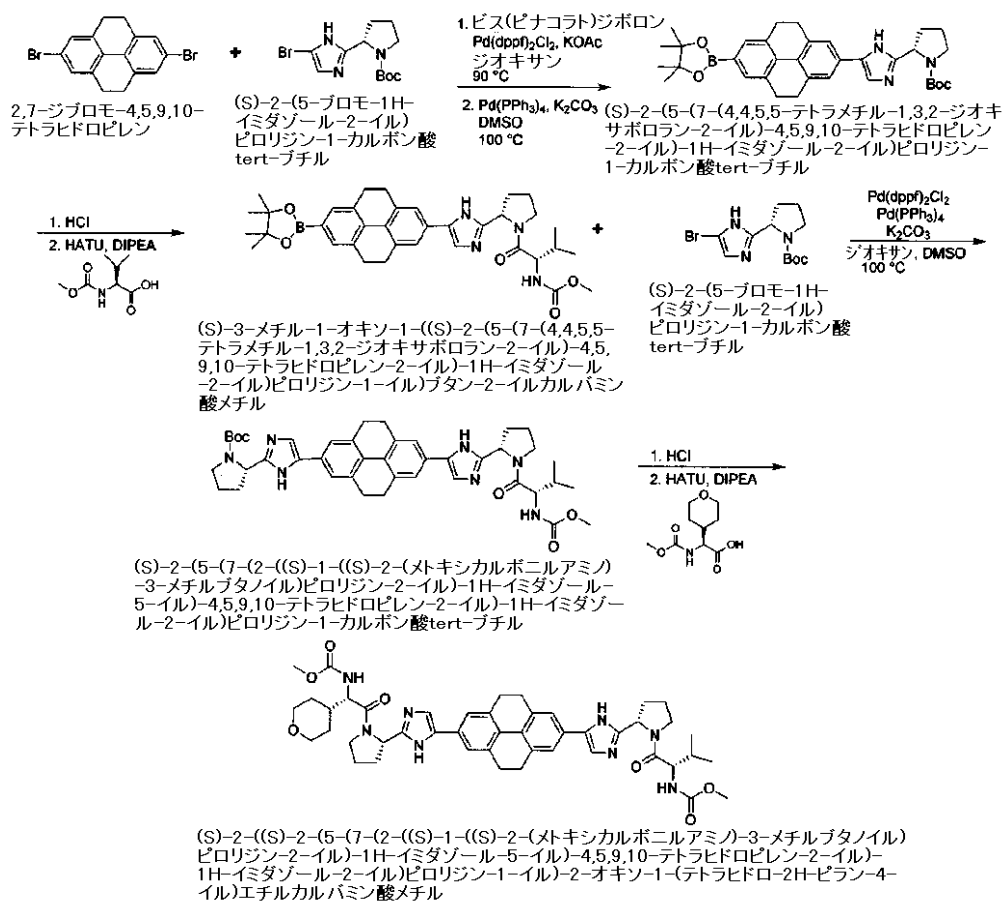
DCM (3 mL) および MeOH (3 mL) 中の (S)-2-(5-(4-(2-(1R, 3S, 4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (73 mg, 0.10 mmol) に、HCl (ジオキサン中 4 M, 0.5 mL) を添加した。この溶液を 35 °C で 3 時間攪拌し、その後、その溶媒を除去した。この中間体 (31 mg, 0.13 mmol) を DMF (1 mL) に溶解させた。(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸 (16 mg, 0.05 mmol)、HATU (19 mg, 0.05 mmol)、および DIPEA (0.04 mL, 0.25 mmol) を順番に添加した。この溶液を一晩攪拌し、そしてこの混合物を HPLC により精製して、生成物 (27.6 mg) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₄N₈O₇: 830.97 (M⁺); Found: 832.56 (M+H⁺)。

【1958】

(実施例 A N)

【1959】

【化863】



(S)-2-(5-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4,5,9,10-テトラヒドロピレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

2,7-ジブロモ-4,5,9,10-テトラヒドロピレン (873 mg, 2.4 mmol) のジオキサン (30 mL) 中の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.46 g, 5.75 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (351 mg, 0.48 mmol)

、およびK O A c (1 . 4 1 m g , 1 4 . 4 m m o l) を添加した。この溶液をN₂で10分間脱気し、次いでこの密封チューブを90℃で8時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、次いで(S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.67g, 5.28mmol)、Pd(PPh₃)₄(555mg, 0.48mmol)、およびK₂CO₃(H₂O中2M, 7.2mL, 14.4mmol)をDMSO(30mL)と一緒に添加した。この溶液をN₂で10分間脱気し、次いでこのチューブを密封し、そして100℃で14時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そして飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(699mg)を得た。

10

【1960】

(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4,5,9,10-テトラヒドロピレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル

DCM(5mL)中の(S)-2-(5-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4,5,9,10-テトラヒドロピレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(300mg, 0.53mmol)に、HCl(ジオキサン中4M, 1mL)を添加した。この溶液を1時間攪拌し、そしてその溶媒を除去した。この中間体(247mg, 0.53mmol)をDMF(5mL)に溶解させた。(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(93mg, 0.53mmol)、HATU(200mg, 0.53mmol)、およびDIPEA(0.46mL, 2.65mmol)を順番に添加した。この溶液を一晩攪拌した。この混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。そしてこの混合物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(139mg)を得た。

20

【1961】

(S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4,5,9,10-テトラヒドロピレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

30

(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4,5,9,10-テトラヒドロピレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル(139mg, 0.22mmol)および(S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(77mg, 0.24mmol)を、ジオキサン(2mL)およびDMSO(2mL)に溶解させた。Pd(dppf)₂Cl₂(16mg, 0.022mmol)、Pd(PPh₃)₄(25mg, 0.022mmol)、およびK₂CO₃(H₂O中2M, 0.33mL, 0.66mmol)。そのチューブを密封し、そして100℃で20時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そして飽和NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物(54.5mg)を得た。

40

【1962】

(S)-2-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-4,5,9,10-テトラヒドロピレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル

DCM(3mL)中の(S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-

50

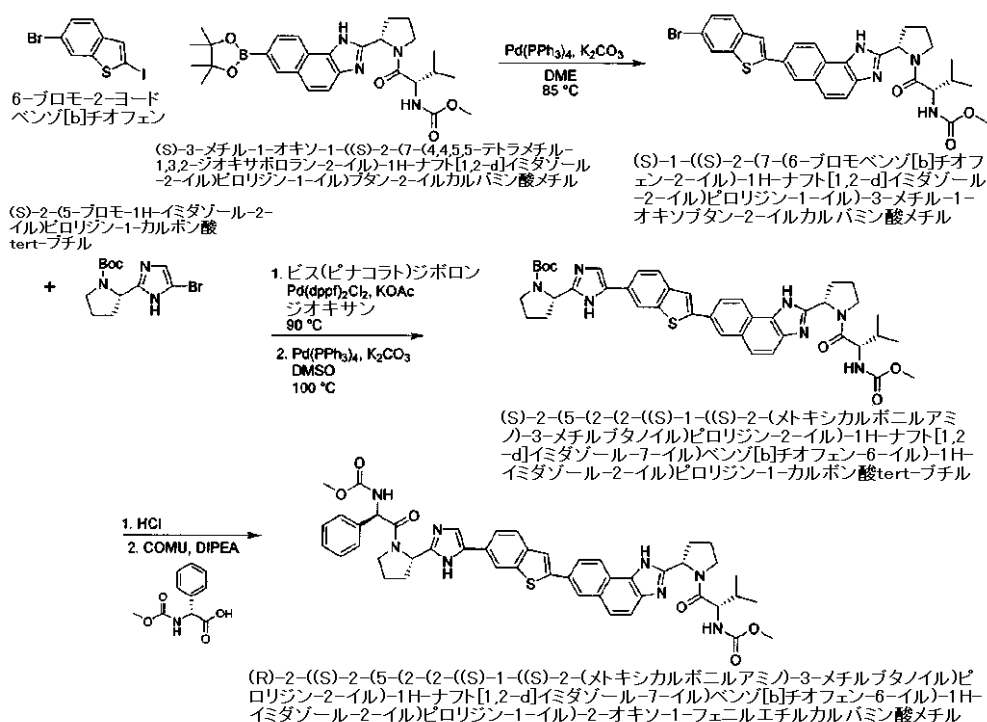
(メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 4, 5, 9, 10 - テトラヒドロピレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (55 mg, 0.08 mmol) に、HCl (ジオキサン中 4 M, 0.25 mL) を添加した。この溶液を 1 時間攪拌し、そしてその溶媒を除去した。この中間体を DMF (2 mL) に溶解させた。(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) 酢酸 (16 mg, 0.08 mmol)、HATU (29 mg, 0.08 mmol)、および DIPEA (0.06 mL, 0.37 mmol) を順番に添加した。この溶液を一晩攪拌し、そしてこの混合物を HPLC により精製して、生成物 (17.9 mg) を得た。LCMS - ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₆N₈O₇: 832.99 (M⁺); Found: 833.25 (M + H⁺)。 10

【1963】

(実施例 A O)

【1964】

【化 864】



(S) - 1 - ((S) - 2 - (7 - (6 - ブロモベンゾ [b] チオフェン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル 40

(S) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (251 mg, 0.48 mmol) の DME (5 mL) 中の溶液に、6 - ブロモ - 2 - ヨードベンゾ [b] チオフェン (82 mg, 0.24 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (28 mg, 0.024 mmol)、および K₂CO₃ (H₂O 中 2 M, 0.8 mL, 1.58 mmol) を添加した。この溶液を N₂ で 10 分間脱気し、次いで 85 °C で 24 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、そして飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマ 50

トグラフィーにより精製して、生成物 (221 mg) を得た。

【1965】

(S)-2-(5-(2-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

(S)-1-((S)-2-(7-(6-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (221 mg, 0.37 mmol) のジオキサン (5 mL) 中の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (111 mg, 0.44 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (27 mg, 0.037 mmol)、および KOAc (107 mg, 1.1 mmol) を添加した。この溶液を N₂ で 10 分間脱気し、次いでこの密封チューブを 90 °C で 18 時間加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、次いでメチル(S)-2-(5-プロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (127 mg, 0.4 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (43 mg, 0.037 mmol)、および K₂CO₃ (H₂O 中 2 M, 0.54 mL, 1.1 mmol) を DMSO (5 mL) と一緒に添加した。この溶液を N₂ で 10 分間脱気し、次いでこのチューブを密封し、そして 100 °C で 23 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、そして飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (52.8 mg) を得た。

10

20

【1966】

(R)-2-((S)-2-(5-(2-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル

DCM (3 mL) 中の (S)-2-(5-(2-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (53 mg, 0.07 mmol) に、HCl (ジオキサン中 4 M, 0.25 mL) を添加した。この溶液を 1 時間攪拌し、そしてその溶媒を除去した。この中間体を DMF (2 mL) に溶解させた。(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (15 mg, 0.07 mmol)、COMU (36 mg, 0.08 mmol)、および DIPEA (0.06 mL, 0.35 mmol) を順番に添加した。この溶液を一晩攪拌し、そしてこの混合物を HPLC により精製して、生成物 (14.8 mg) を得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₇H₄₈N₈O₆S: 853.00 (M⁺); Found: 853.22 (M+H⁺)。

30

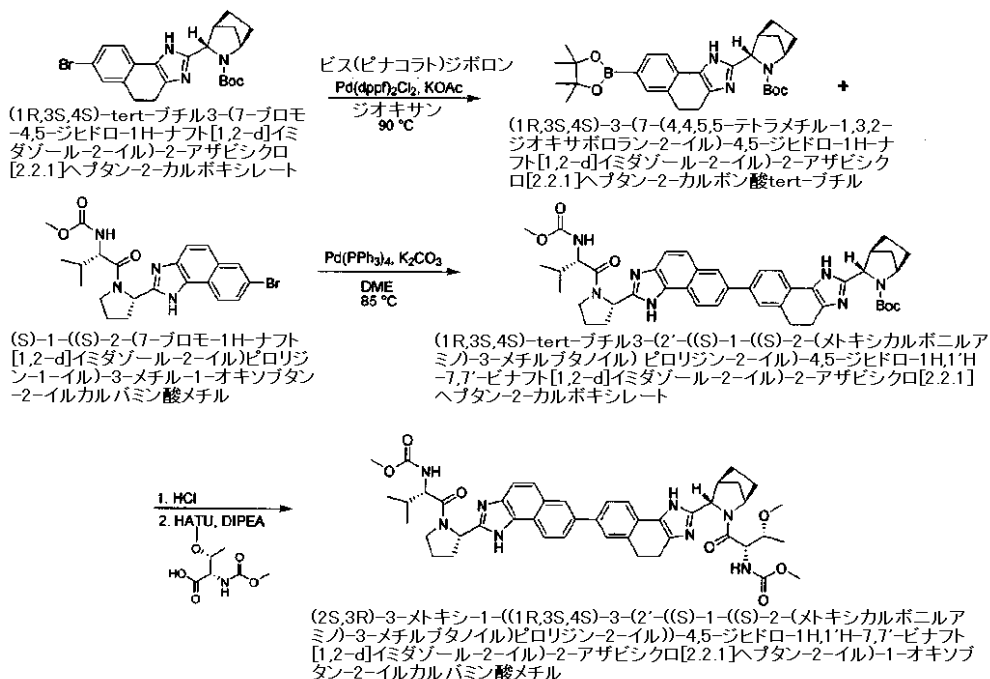
40

【1967】

(実施例 A P)

【1968】

【化 8 6 5】



10

20

(1R, 3S, 4S) - 3 - (7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル

ジオキサン (13 mL) 中の (1R, 3S, 4S) - tert - ブチル - 3 - (7 - ブロモ - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (660 mg, 1.35 mmol) に、ビス (ピナコラト) ジボロン (411 mg, 1.2 mmol)、KOAc (398 mg, 4.08 mmol)、および Pd (dppf)₂Cl₂ (99 mg, 0.135 mmol) を添加した。この溶液を N₂ で 10 分間脱気し、次いで 90 °C で 2 時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (552 mg) を得た。

30

【1969】

(1R, 3S, 4S) - tert - ブチル - 3 - (2' - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル)ピロリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H, 1'H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート

40

(S) - 1 - ((S) - 2 - (7 - ブロモ - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (482 mg, 1.02 mmol) と (1R, 3S, 4S) - 3 - (7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (552 mg, 1.12 mmol) とを DME (12 mL) 中で合わせた。Pd (PPh₃)₄ (118 mg, 0.102 mmol) および K₂CO₃ (2 M H₂O, 1.68 mL, 3.36 mmol) を添加し、そしてこの溶液を N₂ で 10 分間脱気した。この溶液を 85 °C まで加熱し、そして一晩攪拌した。翌朝、この溶液を室温まで冷却した。この溶液を EtOAc で希釈し、飽

50

和 NaHCO_3 、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (307 mg) を得た。

【1970】

(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (2' - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル

DCM (5 mL) および MeOH (1 mL) 中の (1R, 3S, 4S) - tert - ブチル - 3 - (2' - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (307 mg, 0. 41 mmol) に、HCl (ジオキサン中 4M, 1 mL) を添加した。この溶液を 2 時間攪拌し、そしてその溶媒を除去した。この中間体 (133 mg, 0. 2 mmol) を DMF (2. 5 mL) に溶解させた。

(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (38 mg, 0. 2 mmol)、HATU (76 mg, 0. 2 mmol)、および DIPEA (0. 18 mL, 1. 0 mmol) を順番に添加した。この溶液を一晩攪拌し、そしてこの混合物を HPLC により精製して、生成物 (104. 1 mg) を得た。LCMS - ESI⁺ :

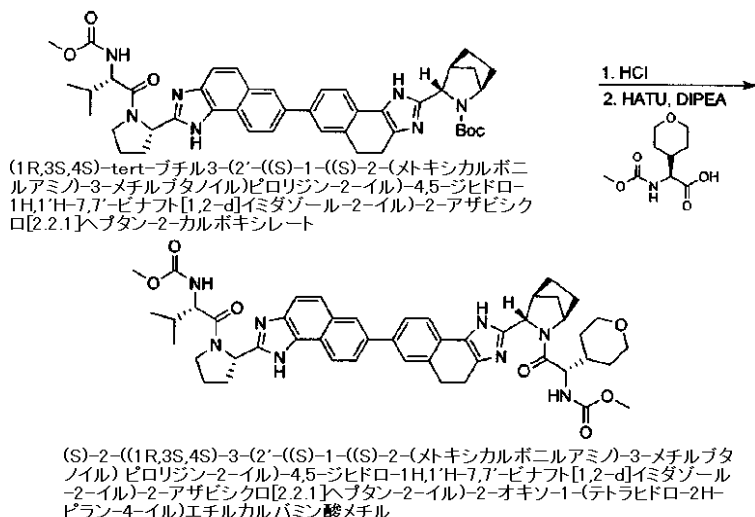
calc'd for $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_7$: 830. 97 (M^+) ; Found : 832. 39 ($\text{M} + \text{H}^+$) 。

【1971】

(実施例 A Q)

【1972】

【化 866】



(S) - 2 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (2' - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) エチルカルバミン酸メチル

DCM (5 mL) および MeOH (1 mL) 中の (1R, 3S, 4S) - tert - ブチル - 3 - (2' - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (307 mg, 0. 41 mmol) に、HCl (ジオキサン中 4M, 1 mL) を添加した。この溶液を 2 時間攪拌し、そしてその溶媒を除去した。この中間体 (133 mg, 0. 2 mmol) を DMF (2. 5 mL) に溶解させた。

(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (38 mg, 0. 2 mmol)、HATU (76 mg, 0. 2 mmol)、および DIPEA (0. 18 mL, 1. 0 mmol) を順番に添加した。この溶液を一晩攪拌し、そしてこの混合物を HPLC により精製して、生成物 (104. 1 mg) を得た。LCMS - ESI⁺ :

calc'd for $\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_7$: 830. 97 (M^+) ; Found : 832. 39 ($\text{M} + \text{H}^+$) 。

10

(实施例 A R)

【化 8 6 7】



30

50

45℃で添加した。2回目のシリンジポンプでの添加が完了した後に、この反応物を45℃で30分間攪拌した。水を注意深く添加して、この反応をクエンチし、そしてこの混合物を酢酸エチルで希釈した。その有機層を分離し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュクロマトグラフィー(10%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ジフルオロメトキシ-酪酸メチルエステル(276mg, 36%)を得た。

【1975】

【化867A】

¹H-NMR: 400 MHz, (CDCl₃: 6.16

(t, J_{HF} = 74.0 Hz, 1H), 5.23-5.16 (br, 1H), 4.86-4.80 (m, 1H), 4.40 (br d, J = 9.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.46 (br s, 9H), 1.36 (d, J = 6.4 Hz, 3H) ppm.

10

(2S, 3R)-メチル-3-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノン: 2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ジフルオロメトキシ-酪酸メチルエステル(3g, 10.6mmol)のメタノール(40mL)中の溶液に、濃HCl溶液(10mL)を添加し、そしてこの反応物を50℃で1時間攪拌した。この反応物をロータリーエバポレーターで濃縮し、そして得られた残渣を飽和NaHCO₃溶液で塩基性化した。その水層を酢酸エチルで2回抽出した。その有機層を分離し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。ジクロロメタン(50mL)中のこの粗製物質の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(4.2mL, 24.2mmol)を添加し、続いてクロロギ酸メチル(0.95mL, 12.3mmol)を添加した。この反応物を室温で2時間攪拌し、飽和NH₄Cl溶液を注意深く添加することによりクエンチし、そして酢酸エチルで希釈した。その有機層を分離し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 3R)-メチル-3-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノン(1.2g, 47%)を得た。

20

【1976】

30

(2S, 3R)-3-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸: (2S, 3R)-メチル-3-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノン(265mg, 1.1mmol)のジクロロエタン(10mL)中の溶液に、水酸化トリメチルスズ(1g, 5.5mmol)を添加し、そして得られた混合物を80℃で1時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、5%のHCl水溶液およびブラインで2回洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。得られた粗製物質(209mg, 84%)をさらに精製せずに使用した。

【1977】

(2S, 3R)-3-(ジフルオロメトキシ)-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル: (2S, 3R)-3-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸(205mg, 0.9mmol)および(S)-2-(ピロリジン-2-イル)-5-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール(315mg, 0.85mmol)のジメチルホルムアミド(8mL)中の溶液に、HATU(325mg, 0.85mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.565mL, 3.2mmol)を添加した。この反応物を1時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。その有機層を飽和NaHCO₃溶液およびブラインで2回洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(

40

50

2 S, 3 R) - 3 - (ジフルオロメトキシ) - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - (5 - (6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (230 mg, 47%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₃₀H₃₇BF₂N₄O₆: 598.45; observed [M+1]⁺: 599.31。

【1978】

((S) - 2 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((2 S, 3 R) - 3 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル: (2 S, 3 R) - 3 - (ジフルオロメトキシ) - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - (5 - (6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (120 mg, 0.20 mmol)、(S) - 2 - (5 - (4 - ブロモフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (87 mg, 0.22 mmol)、およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) (23 mg, 0.020 mmol) のジメトキシエタン (2 mL) 中の溶液に、2 M の炭酸カリウム水溶液 (0.40 mL, 0.80 mmol) を添加した。この混合物をアルゴンの蒸気で15分間脱気し、次いで85℃で3時間加熱した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、室温まで冷却し、そしてセライトで濾過した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(S) - 2 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((2 S, 3 R) - 3 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (70 mg, 45%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₂H₄₇F₂N₇O₆: 783.86. observed [M+1]⁺: 784.72。

【1979】

((2 S, 3 R) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (6 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - (ジフルオロメトキシ) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル: (S) - 2 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((2 S, 3 R) - 3 - (ジフルオロメトキシ) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (68 mg, 0.09 mmol)、ジクロロメタン (1 mL)、ジオキサ中4MのHCl (0.07 mL, 0.28 mmol) およびジメチルホルムアミド (0.1 mL) の溶液を、室温で1時間攪拌した。ジクロロメタン (5 mL) をこの反応物に添加し、次いで濃縮して固体にした。ジクロロメタンでの希釈および濃縮を合計3回繰り返した。得られた固体をメタノールに溶解させ、そして遊離塩基化カラム (free basing column) (StratospheresTM PL-HCO₃MP SPE, Part #: PL3540-C603) で濾過した。その濾液を濃縮し、そしてさらに精製せずに使用した。その粗製物質を4:1のジクロロメタン:ジメチルホルムアミド溶液 (0.8 mL) に溶解させた。この溶液に (R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (25 mg, 0.12 mmol) およびCOMU (41 mg, 0.1 mmol) を添加し、そしてこの反応物を0℃まで冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (0.045 mL, 0.24 mmol) を添加し、そしてこの反応物を0℃で1時

10

20

30

40

50

間攪拌した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮した。得られた残渣を分取逆相 HPLC (Gemini, 15%~50%の ACN/H₂O+0.1%の HCO₂H) により精製して、(2S, 3R)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-(ジフルオロメトキシ)-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (34 mg, 2工程で45%) を得た。LCMS-E SI⁺: calculated for C₄₇H₄₈F₂N₈O₇: 874.93; observed [M+1]⁺: 875.78。

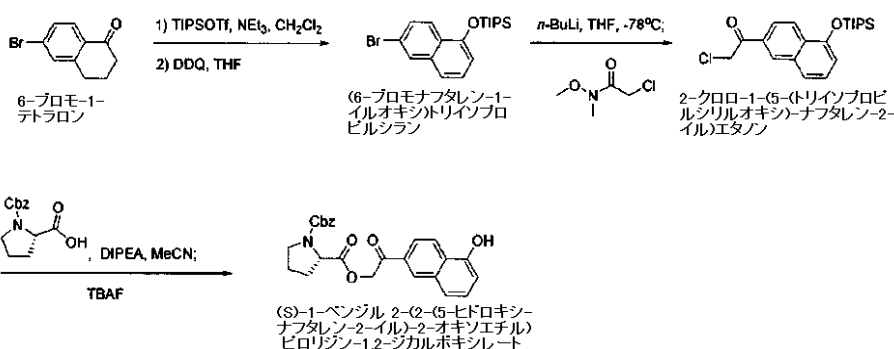
10

【1980】

(実施例 AS)

【1981】

【化868】



20

(6-ブロモナフタレン-1-イルオキシ)トリイソプロピルシラン: 0℃に冷却した、6-ブロモ-1-テトラロン (10.6 g, 47.1 mmol) のジクロロメタン (145 mL) 中の溶液に、トリエチルアミン (12 mL, 86.1 mmol) およびトリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル (15.3 mL, 56.7 mmol) を順番に添加した。10分間攪拌した後に、その氷浴を外し、そしてこの反応混合物を30分間にわたり室温まで温めた。この反応物を1:1の酢酸エチル:ヘキサンで希釈し、そしてその有機層を水およびブラインで洗浄した。その有機物を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮し、そして得られた物質をさらに精製せずに使用した。その粗製エノールシランをテトラヒドロフラン (470 mL) に溶解させ、そして0℃まで冷却した。この溶液に固体の2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノベンゾキノン (16 g, 70.5 mmol) を添加し、そしてこの反応物を室温まで温めた。30分後、この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン) により精製して、(6-ブロモナフタレン-1-イルオキシ)トリイソプロピルシラン (17.1 g, 2工程で96%) を得た。

30

40

【1982】

2-クロロ-1-(5-(トリイソプロピルシリルオキシ)-ナフタレン-2-イル)エタノン: (6-ブロモナフタレン-1-イルオキシ)トリイソプロピルシラン (10.4 g, 27.5 mmol) のテトラヒドロフラン (180 mL) 中の溶液に、アルゴン下-78℃で、n-ブチルリチウム (ヘキサン中2.5 M, 11.5 mL, 28.7 mmol) を添加した。この温度で1時間攪拌した後に、2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド (7.6 g, 55.2 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) 中の溶液をこの反応物にカニューレを介して添加した。そのドライアイス浴を外し、そしてその反応物を室温まで温めた。室温で1時間後、この反応物を酢酸エチルで希釈し、そして

50

その有機物を飽和 NH_4Cl 水溶液、水およびブラインで洗浄した。その有機層を乾燥させ (MgSO_4) そして濃縮し、そして得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-クロロ-1-(5-(トリイソプロピルシリルオキシ)-ナフタレン-2-イル) エタノン (7.8 g, 75%) を薄黄色油状物として得た。

【1983】

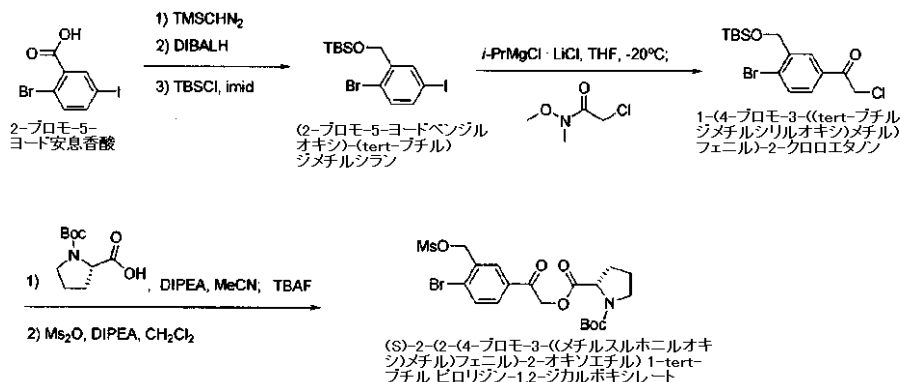
(S)-1-ベンジル 2-(2-(5-ヒドロキシ-ナフタレン-2-イル)-2-オキソエチル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート: 2-クロロ-1-(5-(トリイソプロピルシリルオキシ)-ナフタレン-2-イル) エタノン (7.8 g, 20.7 mmol) および N-ベンジルオキシカルボニル-L-プロリン (5.4 g, 21.7 mmol) のアセトニトリル (105 mL) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (7.2 mL, 41.4 mmol) を添加した。TLC が、2-クロロ-1-(5-(トリイソプロピルシリルオキシ)-ナフタレン-2-イル) エタノンの全てが消費されたことを確認するまで、この反応物を 60°C で 1 時間加熱した。次いで、テトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (THF 中 1 M, 41.4 mL, 41.4 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 60°C で攪拌した。この温度で 1 時間後、この反応物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルおよび水で希釈した。その有機層を分離し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-1-ベンジル 2-(2-(5-ヒドロキシ-ナフタレン-2-イル)-2-オキソエチル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (7.1 g, 79%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_6$: 433.15; observed $[\text{M}+1]^+$: 433.97。

【1984】

(実施例 A T)

【1985】

【化869】



(2-ブロモ-5-ヨードベンジルオキシ)-(tert-ブチル)ジメチルシラン: 2-ブロモ-5-ヨード安息香酸 (11.4 g, 34.8 mmol) のジクロロメタン (140 mL) 中の溶液に、メタノール (17 mL) を添加し、続いてトリメチルシリルジアゾメタン溶液 (ヘキサン中 2 M, 19.2 mL, 38.4 mmol) を添加した。この反応物を室温で 12 時間攪拌し、酢酸 (5 mL) を滴下により添加することによってクエンチし、そして徹底的に濃縮した。得られた残渣をテトラヒドロフランに溶解させた。この溶液にジイソブチルアルミニウムヒドリド溶液 (DCM 中 1 M, 50 mL, 50 mmol) を添加し、そしてこの反応物を室温で攪拌した。16 時間後、さらなるジイソブチルアルミニウムヒドリド溶液 (DCM 中 1 M, 50 mL, 50 mmol) を添加した。室温でさらに 96 時間後、この反応物をエーテル (100 mL) で希釈し、そして水 (4 mL)、15% の NaOH 水溶液 (4 mL) および水 (10 mL) を順番に添加することによりクエンチした。30 分後、この混合物をセライトで濾過し、そしてその濾液を濃縮した

。得られた残渣をジメチルホルムアミド（75 mL）に溶解させた。この溶液にイミダゾール（6.1 g, 89.6 mmol）およびtert-ブチルジメチルクロシラン（6.8 g, 45.1 mmol）を添加した。この反応物を室温で2時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。その有機物を飽和NH₄Cl水溶液、水およびブラインで洗浄した。その有機層を乾燥させ（MgSO₄）、そして濃縮し、そして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（2-ブロモ-5-ヨードベンジルオキシ）-（tert-ブチル）ジメチルシラン（9.2 g, 62%）を得た。

【1986】

1-（4-ブロモ-3-（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）フェニル）-2-クロロエタノン：

（2-ブロモ-5-ヨードベンジルオキシ）-（tert-ブチル）ジメチルシラン（8.7 g, 20.3 mmol）のテトラヒドロフラン（135 mL）中の溶液に、アルゴン下-20℃で、i-プロピルマグネシウムクロリド-塩化リチウム溶液（THF中1.3 M, 16.4 mL, 21.3 mmol）を添加した。この温度で30分間攪拌した後に、2-クロロ-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド（3.4 g, 24.3 mmol）のテトラヒドロフラン（5 mL）中の溶液をこの反応物にカニューレを介して添加した。この反応物を-20℃で1時間攪拌し、次いで室温まで温めた。室温で1時間後、この反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機物を飽和NH₄Cl水溶液、水およびブラインで洗浄した。その有機層を乾燥させ（MgSO₄）、そして濃縮し、そして得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1-（4-ブロモ-3-（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）フェニル）-2-クロロエタノン（5.1 g, 67%）を得た。

【1987】

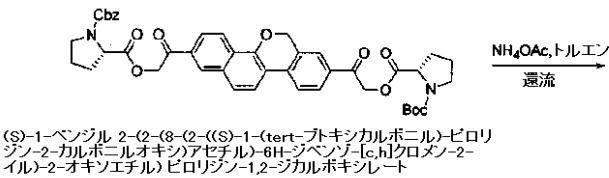
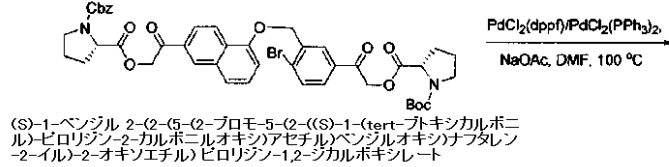
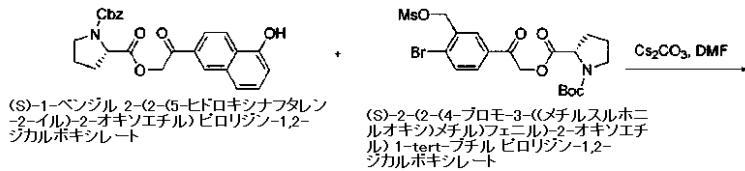
（S）-2-（2-（4-ブロモ-3-（（メチルスルホニルオキシ）メチル）フェニル）-2-オキソエチル）1-tert-ブチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート：1-（4-ブロモ-3-（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）フェニル）-2-クロロエタノン（5.1 g, 13.5 mmol）およびN-tert-ブトキシカルボニル-L-プロリン（3.8 g, 17.6 mmol）のアセトニトリル（68 mL）中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（7.0 mL, 40.5 mmol）を添加した。TLCが、1-（4-ブロモ-3-（（tert-ブチルジメチルシリルオキシ）メチル）フェニル）-2-クロロエタノンのすべてが消費されたことを確認するまで、この反応物を60℃で1時間加熱した。次いで、テトラブチルアンモニウムフルオリド溶液（THF中1 M, 27.0 mL, 27.0 mmol）を添加し、そしてこの反応物を60℃で攪拌した。この温度で1時間後、この反応物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルおよび水で希釈した。その有機層を分離し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（MgSO₄）、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、遊離ベンジルアルコール（4.7 g, 78%）を得た。このベンジルアルコールとジイソプロピルエチルアミン（6 mL, 34.5 mmol）とを、ジクロロメタン（100 mL）に溶解させた。この溶液にメタンスルホン酸無水物（2.3 g, 12.1 mmol）を添加し、そしてこの反応物を45分間攪拌した。この反応物をジクロロメタンで希釈し、そしてその有機物を水で洗浄した。その有機層を乾燥させ（MgSO₄）、そして濃縮し、そして得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、（S）-2-（2-（4-ブロモ-3-（（メチルスルホニルオキシ）メチル）フェニル）-2-オキソエチル）1-tert-ブチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート（5.2 g, 94%）を得た。

【1988】

（実施例A U）

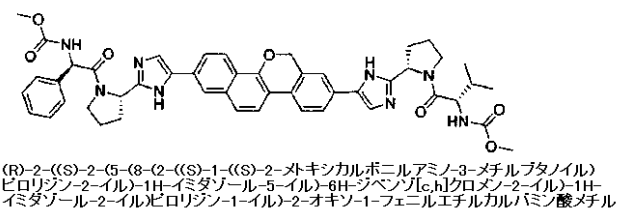
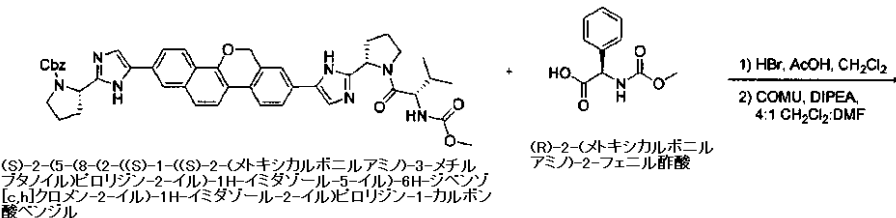
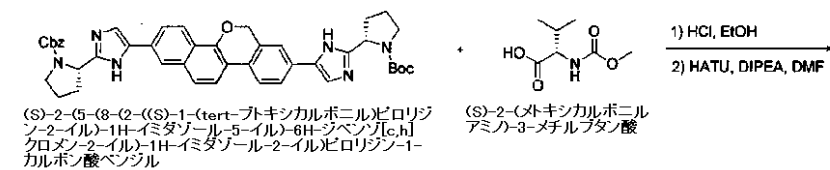
【1989】

【化 8 7 0】



【 1 9 9 0】

【化 8 7 1】



(S)-1-ベンジル 2-(2-(5-(2-プロモ-5-(2-((S)-1-(tert-ブチルカルボニル)ピロリジン-2-カルボニルオキシ)アセチル)ベンジルオキシ)ナフタレン-2-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート: (S)-2-(2-(4-プロモ-3-((メチルスルホニルオキシ)メチル)フェニル)-2-オキソエチル)-1-tert-ブチルピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (5.2 g, 10.0 mmol) および (S)-1-ベンジル 2-(2-(5-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (4.5 g, 10.4 mmol) のジメチルホルムアミド (100 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (7.2 g, 22.1 mmol) を添加した。この混合物を室温で2時間攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロ

10

20

30

40

50

マトグラフィーにより精製して、(S)-1-ベンジル 2-(2-(5-(2-ブromo-5-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)アセチル)ベンジルオキシ)ナフタレン-2-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (6.3 g, 74%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₄H₄₅BrN₂O₁₁: 856.22; observed [M+Na]⁺: 879.21。

【1991】

(S)-1-ベンジル 2-(2-(8-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)アセチル)-6H-ジベンゾ-[c, h]クロメン-2-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート: (S)-1-ベンジル 2-(2-(5-(2-ブromo-5-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)アセチル)ベンジルオキシ)ナフタレン-2-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (3.7 g, 4.3 mmol)、PdCl₂(dppf) (0.63 g, 0.86 mmol)、酢酸ナトリウム (1.1 g, 13.3 mmol) およびジメチルホルムアミド (43 mL) の混合物を、アルゴンの気流で15分間脱気した。次いで、この混合物を110℃で6時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈し、そしてその二相性混合物をセライトで濾過した。その濾液の有機部分を分離し、さらなる水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-1-ベンジル 2-(2-(8-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)アセチル)-6H-ジベンゾ-[c, h]クロメン-2-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (1.5 g, 46%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₄H₄₄N₂O₁₁: 776.29; observed [M-BOC+1]⁺: 677.53。

【1992】

(S)-2-(5-(8-(2-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ-[c, h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル: (S)-1-ベンジル 2-(2-(8-(2-(tert-ブトキシカルボニル)-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)アセチル)-6H-ジベンゾ-[c, h]クロメン-2-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (2.0 g, 2.6 mmol) のトルエン (30 mL) 中の溶液に、酢酸アンモニウム (3.5 g, 41.7 mmol) を添加した。得られた混合物を3時間激しく還流させた。この反応物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(5-(8-(2-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ-[c, h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (1.2 g, 62%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₄H₄₄N₆O₅: 736.34; observed [M+1]⁺: 737.27。

【1993】

(S)-2-(5-(8-(2-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ-[c, h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル: (S)-2-(5-(8-(2-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ-[c, h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (1.2 g, 1.6 mmol)、濃HCl

(1.5 mL) およびエタノール (10 mL) の溶液を 60 °C で 1 時間加熱した。この反応物を濃縮し、そして最小量のメタノールに再溶解させた。等体積のジクロロメタンを添加し、そしてこの溶液を再度濃縮した。ジクロロメタンを得られた残渣に添加し、そしてこの粗製物質が黄色粉末になるまで、さらに 3 回留去した。この粗製アミンの一部分 (0.3 g, 約 0.40 mmol) をジメチルホルムアミド (4.7 mL) に溶解させた。この溶液に (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (125 mg, 0.7 mmol)、HATU (270 mg, 0.7 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.82 mL, 4.7 mmol) を添加した。この反応物を室温で 1 時間攪拌し、次いでアセトニトリル (2 mL) およびメタノール (2 mL) で希釈した。この溶液に 10 滴の 5 M の NaOH 水溶液を添加し、そして攪拌を 30 分間続けた。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた水性洗浄物を酢酸エチルで 3 回抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ [c, h] クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (260 mg, 約 80%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₆H₄₇N₇O₆: 793.91; observed [M+1]⁺: 794.70。

10

20

【1994】

(R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ [c, h] クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル: (S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ [c, h] クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (260 mg, 0.33 mmol)、酢酸中 33% の HBr (1 mL) およびジクロロメタン (4 mL) の混合物を室温で 30 分間激しく攪拌し、次いで徹底的に濃縮した。その粗製物質をジクロロメタンで希釈し、そして濃縮し、得られた残渣を一晩真空下に置いた。この残渣に、ジクロロメタン (2.4 mL)、ジメチルホルムアミド (0.6 mL)、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (88 mg, 0.42 mmol)、および COMU (154 mg, 0.36 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.16 mL, 0.9 mmol) を順番に添加した。室温で 30 分間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和 NaHCO₃ 水溶液、水およびブラインで順番に洗浄した。その有機層を乾燥させ (MgSO₄)、次いで遊離塩基化カラム (StratospheresTM PL-HCO₃MP SPE, Part #: PL3540-C603) で濾過した。その濾液を濃縮し、そして分取逆相 HPLC (Gemini, 15%~50% の ACN/H₂O+0.1% の HCO₂H) により精製して、(R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ [c, h] クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル (72 mg, 26%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₈H₅₀N₈O₇: 850.96; observed [M+1]⁺: 851.93。

30

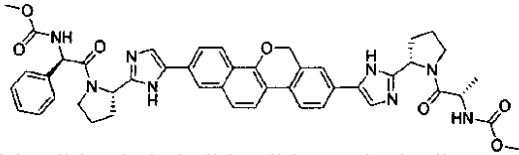
40

【1995】

(実施例 A V)

【1996】

【化 8 7 2】



(R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノプロパノイル)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル

10

(R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノプロパノイル)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル：この化合物を、(R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルと類似の様式で、最初のアミドカップリングにおいて(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)プロパン酸を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸の代わり使用して作製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₆H₄₆N₈O₇: 822.91; observed [M+1]⁺: 823.58。

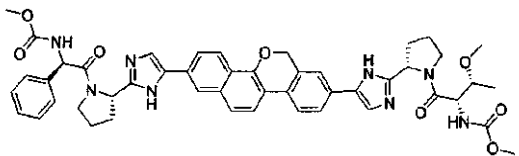
20

【1997】

(実施例AW)

【1998】

【化 8 7 3】



(R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((2S,3R)-1-((2S,3R)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル

30

(R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((2S,3R)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル：この化合物を、(R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルと類似の様式で、最初のアミドカップリングにおいて(2S,3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸の代わり使用して作製した

40

50

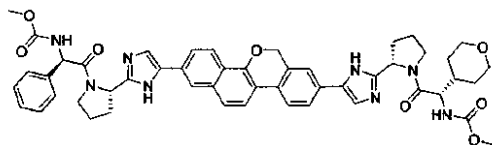
。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₈H₅₀N₈O₈: 866.96; observed [M+1]⁺: 867.58。

【1999】

(実施例AX)

【2000】

【化874】



(R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazole-5-yl)-6H-jenzo[c,h]クロメン-2-イル)-1H-imidazole-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル

10

(R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazole-5-yl)-6H-jenzo[c,h]クロメン-2-イル)-1H-imidazole-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル: この化合物を、(R)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazole-5-yl)-6H-jenzo[c,h]クロメン-2-イル)-1H-imidazole-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルと類似の様式で、最初のアミドカップリングにおいて(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸の代わり使用して作製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₅₀H₅₂N₈O₈: 893.00; observed [M+1]⁺: 894.00。

20

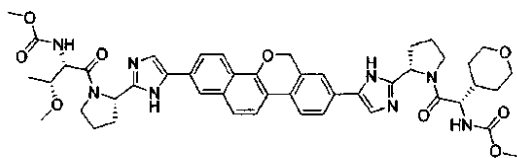
30

【2001】

(実施例AY)

【2002】

【化875】



(2S,3R)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazole-5-yl)-6H-jenzo[c,h]クロメン-2-イル)-1H-imidazole-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

40

(2S, 3R)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazole-5-yl)-6H-jenzo[c,h]クロメン-2-イル)-1H-imidazole-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: この化合物を、(R)-

50

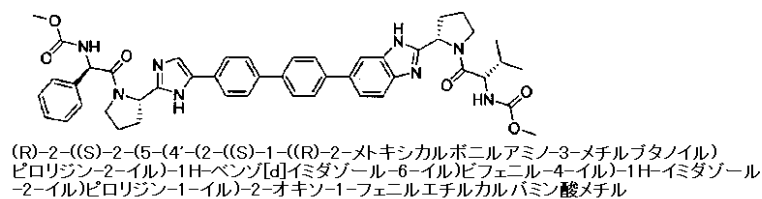
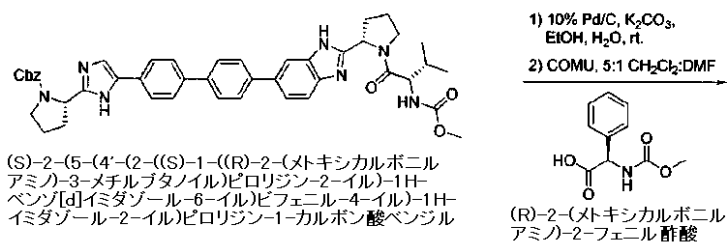
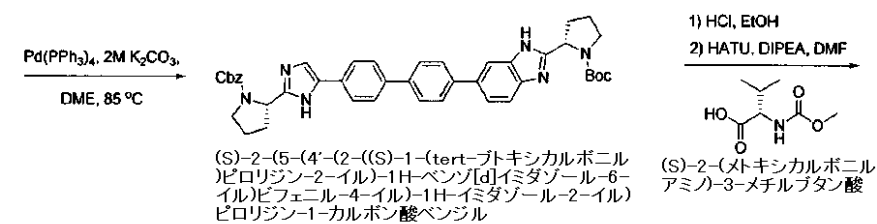
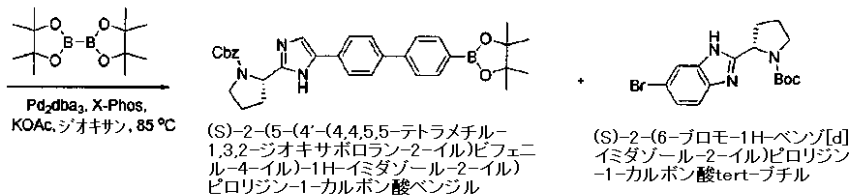
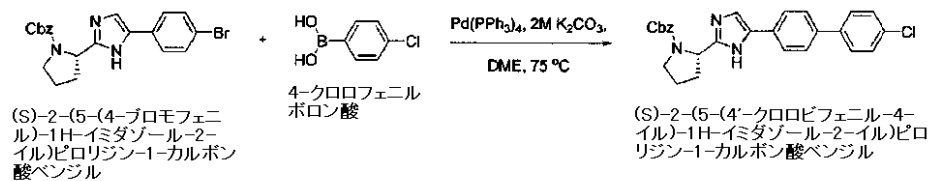
2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキシ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルと類似の様式で、最初のアミドカップリングにおいて(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸の代わり使用し、そして2回目のアミドカップリングにおいて(2S, 3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸を(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸の代わりに使用して作製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₇H₅₄N₈O₉: 874.98; observed [M+1]⁺: 876.01。

【2003】

(実施例 A Z)

【2004】

【化876】



(S)-2-(5-(4'-クロロビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル: (S)-2-(5-(4-ブロモフェニル

ル) - 1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (4.7 g, 11.0 mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (2.0 g, 12.1 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1.3 g, 1.1 mmol)、2Mの炭酸カリウム水溶液 (22 mL, 44 mmol)、およびジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物を、アルゴン気流下で15分間脱気した。この反応物を75℃で3時間加熱した。完了したら、この反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(5-(4'-クロロビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (4.3 g, 85%) を得た。

10

【2005】

(S)-2-(5-(4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル: (S)-2-(5-(4'-クロロビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (4.3 g, 9.4 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (4.8 g, 18.9 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (0.44 g, 0.48 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (X-Phos, 0.92 g, 1.9 mmol)、酢酸カリウム (2.8 g, 28.5 mmol)、およびジオキサン (19 mL) の混合物を、アルゴン気流下で15分間脱気した。この反応物を85℃で30分間加熱した。完了したら、この反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(5-(4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (4.6 g, 89%) を得た。

20

【2006】

(S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル) ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル: (S)-2-(5-(4'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (2.1 g, 3.8 mmol)、(S)-2-(6-ブロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.6 g, 4.3 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.44 mg, 0.38 mmol)、2Mの炭酸カリウム水溶液 (7.7 mL, 15.4 mmol) およびジメトキシエタン (26 mL) の混合物を、アルゴン気流下で15分間脱気した。この反応物を85℃で14時間加熱した。完了したら、この反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル) ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (1.2 g, 44%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₃H₄₄N₆O₄: 708.85; observed [M+1]⁺: 709.41。

30

40

【2007】

(S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミ

50

ダゾール-6-イル) ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル: (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル) ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (0.6 g, 0.85 mmol)、濃HCl (1.5 mL) およびエタノール (10 mL) の溶液を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そして最小量のメタノールに再溶解させた。等体積のジクロロメタンを添加し、そしてこの溶液を再度濃縮した。ジクロロメタンを得られた残渣に添加し、そしてこの粗製物質が黄色粉末になるまで、さらに3回留去した。この粗製アミンの一部分 (0.3 g, 約0.42 mmol) をジメチルホルムアミド (4.7 mL) に溶解させた。この溶液に (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (165 mg, 0.9 mmol)、HATU (355 mg, 0.9 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.82 mL, 4.7 mmol) を添加し、この反応物を室温で1時間攪拌し、次いでアセトニトリル (2 mL) およびメタノール (2 mL) で希釈した。この溶液に10滴の5MのNaOH水溶液を添加し、そして攪拌を30分間続けた。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた水性洗浄物を酢酸エチルで3回抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル) ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル) ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (0.28 g, 約74%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₅H₄₇N₇O₅: 765.90; observed [M+1]⁺: 766.47。

10

20

【2008】

(R)-2-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-(R)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル) ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル) ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル: (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル) ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル) ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (0.28 g, 0.37 mmol)、炭酸カリウム (105 mg, 0.75 mmol) および水 (1滴) のエタノール (5 mL) 中の溶液に、10%の炭素担持パラジウム (200 mg) を添加した。この反応フラスコをアルゴンで2分間フラッシュした。水素ガスを、この反応混合物に10分間吹き込んだ。この反応物を水素ガス下で18時間攪拌し、次いでアルゴンでフラッシュした。この混合物をメタノールで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を濃縮し、そして精製せずに次の工程において使用した。この残渣をジクロロメタン:ジメチルホルムアミドの5:1の混合物 (4.3 mL) に溶解させ、そして0℃まで冷却した。この溶液に、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (98 mg, 0.47 mmol) およびCOMU (202 mg, 0.47 mmol) を順番に添加した。1時間後、この反応物をアセトニトリル (2 mL) およびメタノール (2 mL) で希釈した。この溶液に10滴の5MのNaOH水溶液を添加し、そして攪拌を30分間続けた。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた水性洗浄物を酢酸エチルで3回抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その粗製物質を分取逆相HPLC (Gemini, 15%~50%のACN/H₂O+0.1%のHCO₂H)、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(R)-2-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-(R)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル) ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダ

30

40

50

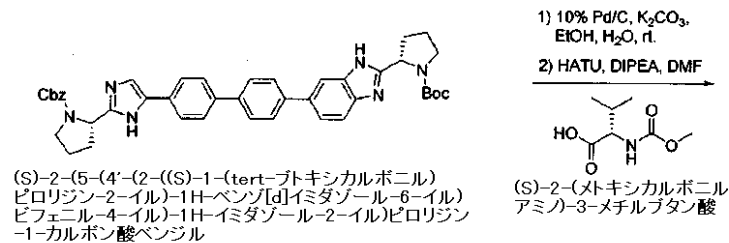
ゾール-6-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル(165mg, 55%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₇H₅₀N₈O₆: 822.95; observed [M+1]⁺: 823.87。

【2009】

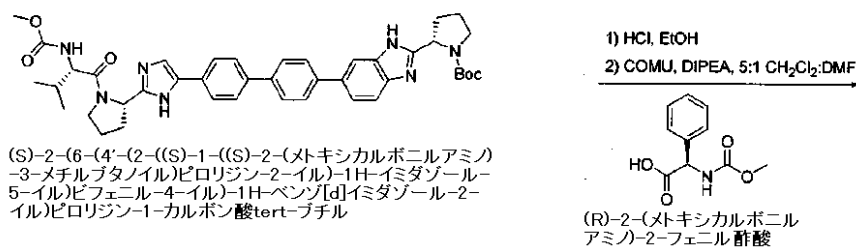
(実施例BA)

【2010】

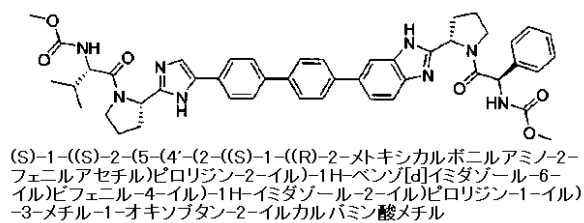
【化877】



10



20



30

(S)-2-(6-(4'-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: (S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル(0.65g, 0.92mmol)、炭酸カリウム(200mg, 1.4mmol)および水(2滴)のエタノール(11.6mL)中の溶液に、10%の炭素担持パラジウム(260mg)を添加した。この反応フラスコをアルゴンで2分間フラッシュした。水素ガスを、この反応混合物に10分間吹き込んだ。この反応物を水素ガス下で18時間攪拌し、次いでアルゴンでフラッシュした。この混合物をメタノールで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を濃縮し、そして精製せずに次の工程において使用した。その粗製物質をジメチルホルムアミド(7.4mL)に溶解させた。この溶液に(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(156mg, 0.9mmol)、HATU(340mg, 0.9mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.39mL, 2.2mmol)を添加した。この反応物を室温で1時間攪拌し、次いでアセトニトリル(2mL)およびメタノール(2mL)で希釈した。この溶液に10滴の5MのNaOH水溶液を添加し、そして攪拌を30分間続けた。この

40

50

反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた水性洗浄物を酢酸エチルで3回抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(6-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (368 mg, 68%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_5$: 731.88; observed $[\text{M}+1]^+$: 732.75。

【2011】

(S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: (S)-2-(6-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (368 mg, 0.50 mmol)、濃 HCl (1 mL) およびエタノール (6 mL) の溶液を 60 °C で 1 時間加熱した。この反応物を濃縮し、そして最小量のメタノールに再溶解させた。等体積のジクロロメタンを添加し、そしてこの溶液を再度濃縮した。ジクロロメタンを得られた残渣に添加し、そしてこの粗製物質が黄色粉末になるまで、さらに3回留去した。その粗製物質をジクロロメタン: ジメチルホルムアミドの 5:1 の混合物 (4.9 mL) に溶解させ、そして 0 °C まで冷却した。この溶液に、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (119 mg, 0.57 mmol)、COMU (232 mg, 0.54 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.26 mL, 1.5 mmol) を順番に添加する。1 時間後、この反応物をアセトニトリル (2 mL) およびメタノール (2 mL) で希釈する。この溶液に 10 滴の 5 M の NaOH 水溶液を添加し、そして攪拌を 30 分間続けた。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた水性洗浄物を酢酸エチルで3回抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮した。その粗製物質を分取逆相 HPLC (Gemini, 15%~50% の ACN/H₂O + 0.1% の HCO₂H)、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (270 mg, 66%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for $\text{C}_{47}\text{H}_{50}\text{N}_8\text{O}_6$: 822.95; observed $[\text{M}+1]^+$: 823.90。

【2012】

(実施例 B B)

【2013】

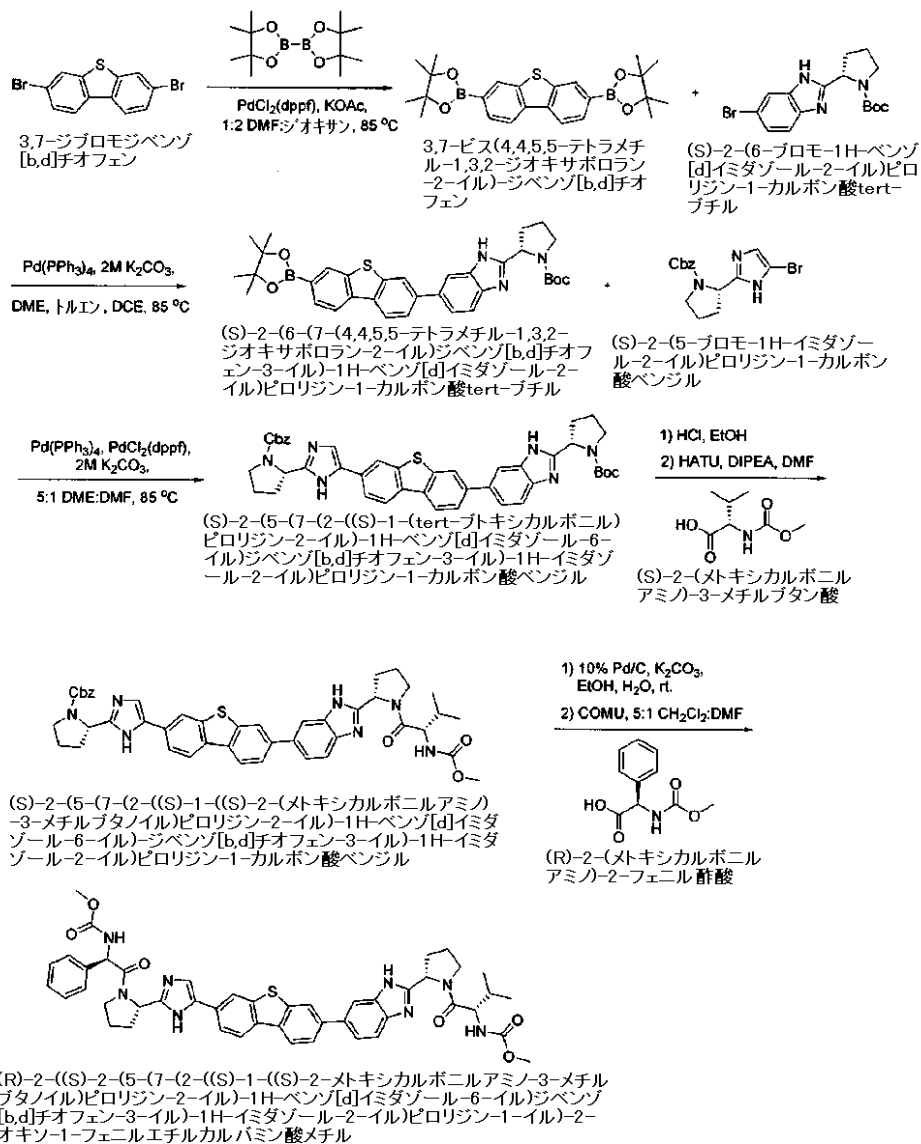
10

20

30

40

【化 8 7 8】



10

20

30

40

50

3, 7-ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-ジベンゾ [b, d] チオフェン: 3, 7-ジブロモジベンゾ [b, d] チオフェン (5. 6 g, 16. 4 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (12. 5 g, 49. 2 mmol) および酢酸カリウム (9. 7 g, 98. 9 mmol) の、2:1のジオキサン:ジメチルホルムアミド (165 mL) 中の溶液を15分間脱気した。この溶液に PdCl₂(dppf) (1. 2 g, 1. 6 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 85 °C で2時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた残渣を手早くシリカゲルプラグに通した。生成物を含む画分を濃縮し、そして最小量のジクロロメタンおよび多量のメタノールから再結晶して、3, 7-ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-ジベンゾ [b, d] チオフェン (5. 1 g, 71%) を得た。

【2014】

(S)-2-(6-(7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ジベンゾ [b, d] チオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: 3, 7-ビス(

4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-ジベンゾ [b, d] チオフェン (3.6 g, 8.2 mmol)、(S)-2-(6-ブロモ-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.0 g, 2.7 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (0.31 mg, 0.27 mmol)、2 M の炭酸カリウム水溶液 (5 mL, 10 mmol)、ジメトキシエタン (25 mL)、トルエン (5 mL) およびジクロロエタン (2.5 mL) の混合物を、アルゴン気流下で15分間脱気した。この反応物を85℃で2時間加熱した。完了したら、この反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(6-(7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ジベンゾ [b, d] チオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.0 g, 62%) を得た。

10

【2015】

(S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) ジベンゾ [b, d] チオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル: (S)-2-(6-(7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ジベンゾ [b, d] チオフェン-3-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (870 mg, 1.5 mmol)、(S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (620 mg, 1.8 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (170 mg, 0.15 mmol)、PdCl₂ (dppf) (110 mg, 0.15 mmol)、2 M の水性炭酸カリウム (2.2 mL, 4.4 mmol)、ジメトキシエタン (12.2 mL) およびジメチルホルムアミド (2.4 mL) の混合物を、アルゴンで15分間脱気した。次いで、この反応物を85℃で2時間加熱した。完了したら、この反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) ジベンゾ [b, d] チオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (750 mg, 70%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₃H₄₂N₆O₄S: 738.30; observed [M+1]⁺: 739.19。

20

30

【2016】

(S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニル アミノ)-3-メチルブタノイル) ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル)-ジベンゾ [b, d] チオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル: (S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル) ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル) ジベンゾ [b, d] チオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (0.75 g, 1.0 mmol)、濃HCl (2.0 mL) およびエタノール (12 mL) の溶液を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そして最小量のメタノールに再溶解させた。等体積のジクロロメタンを添加し、そしてこの溶液を再度濃縮した。ジクロロメタンを得られた残渣に添加し、そしてその粗製物質が粉末になるまで、さらに3回完全に濃縮した。この粗製アミンの一部分 (0.29 g, 約0.40 mmol) をジメチルホルムアミド (3.9 mL) に溶解させた。この溶液に (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル

40

50

ブタン酸 (82 mg, 0.47 mmol)、HATU (163 mg, 0.43 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.70 mL, 4.0 mmol) を添加した。この反応物を室温で1時間攪拌し、次いでアセトニトリル (2 mL) およびメタノール (2 mL) で希釈した。この溶液に10滴の5MのNaOH水溶液を添加し、そして攪拌を30分間続けた。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた水性洗浄物を酢酸エチルで3回抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-ジベンゾ[b, d]チオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (0.19 g, 約60%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₅H₄₅N₇O₅S: 795.95; observed [M+1]⁺: 796.73。

10

【2017】

(R)-2-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ジベンゾ[b, d]チオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル: (S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-ジベンゾ[b, d]チオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (0.19 g, 0.24 mmol)、炭酸カリウム (70 mg, 0.50 mmol) および水 (1滴) のエタノール (3.5 mL) 中の溶液に、10%の炭素担持パラジウム (175 mg) を添加した。この反応フラスコをアルゴンで2分間フラッシュした。水素ガスを、この反応混合物に10分間吹き込んだ。この反応物を水素ガス下で18時間攪拌し、次いでアルゴンでフラッシュした。この混合物をメタノールで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を濃縮し、そして精製せずに次の工程において使用した。この残渣をジクロロメタン: ジメチルホルムアミドの5:1の混合物 (3.0 mL) に溶解させ、そして0℃まで冷却した。この溶液に、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (76 mg, 0.36 mmol) およびCOMU (150 mg, 0.35 mmol) を順番に添加した。1時間後、この反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた水性洗浄物を酢酸エチルで3回抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その粗製物質を分取逆相HPLC (Gemini, 15%~50%のACN/H₂O+0.1%のTFA) により精製して、(R)-2-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ジベンゾ[b, d]チオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル (95 mg, 47%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₇H₄₈N₈O₆S: 853.00; observed [M+1]⁺: 853.85。

20

30

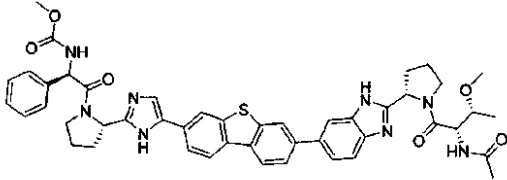
40

【2018】

(実施例BC)

【2019】

【化 8 7 9】



(R)-2-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((2S,3R)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メトキシブタンイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ジベンゾ[b,d]チオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル

10

(R)-2-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((2S,3R)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メトキシブタンイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ジベンゾ[b,d]チオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル：この化合物を、実施例BBと類似の様式で、最初のアミドカップリングにおいて(2S,3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸の代わり使用して作製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₇H₄₈N₈O₇S: 869.00; observed [M+1]⁺: 869.92。

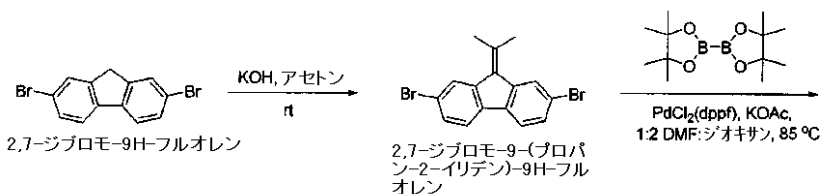
20

【2020】

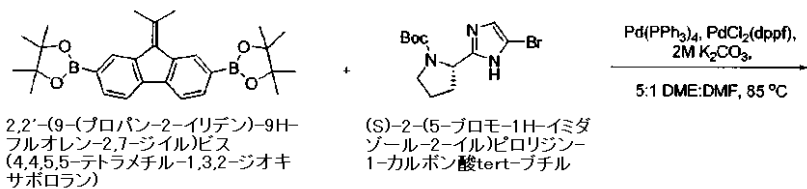
(実施例BD)

【2021】

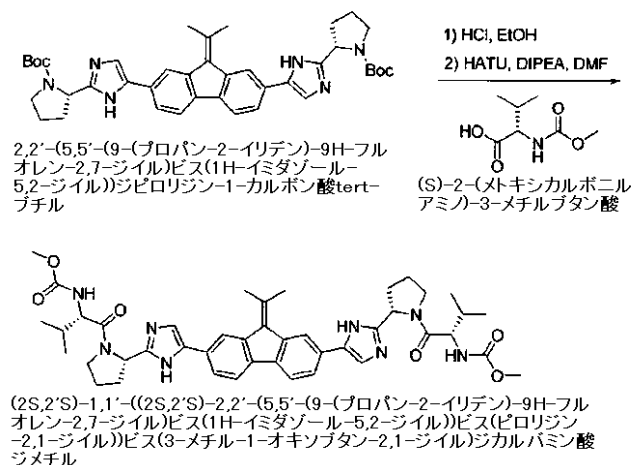
【化 8 8 0】



30



40



50

2, 7-ジブロモ-9-(プロパン-2-イリデン)-9H-フルオレン: 固体の2, 7-ジブロモ-9H-フルオレン(1 g, 3.1 mmol)および固体の水酸化カリウム(新たにすり潰した, 530 mg, 9.4 mmol)の混合物に、アセトン(15 mL)を添加した。この反応物は、即座に暗色になった。3時間後、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)そして濃縮して、暗青緑色油状物にした。この油状物をジクロロメタン(10 mL)に溶解させ、そしてこの溶液が明橙色になるまでギ酸(約10滴)を添加した。濃縮後、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2, 7-ジブロモ-9-(プロパン-2-イリデン)-9H-フルオレン(145 mg, 13%)を橙色固体として得た。

10

【2022】

2, 2'-(9-(プロパン-2-イリデン)-9H-フルオレン-2, 7-ジイル)ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン): 2, 7-ジブロモ-9-(プロパン-2-イリデン)-9H-フルオレン(145 mg, 0.40 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(305 mg, 1.2 mmol)および酢酸カリウム(235 mg, 2.4 mmol)の、2:1のジオキサン:ジメチルホルムアミド(4 mL)中の溶液を15分間脱気した。この溶液にPdCl₂(dppf)(30 mg, 0.04 mmol)を添加し、そしてこの反応物を85℃で2時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン(10 mL)で希釈し、そして濃縮した。メタノール(10 mL)をこの粗製残渣に添加すると、即座に固体が沈殿した。この混合物を30分間攪拌し、次いで濾過して、2, 2'-(9-(プロパン-2-イリデン)-9H-フルオレン-2, 7-ジイル)ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン)(90 mg, 49%)を灰色固体として得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₂₈H₃₆B₂O₄: 458.21; observed [M+1]⁺: 459.14。

20

【2023】

2, 2'-(5, 5'-(9-(プロパン-2-イリデン)-9H-フルオレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: 2, 2'-(9-(プロパン-2-イリデン)-9H-フルオレン-2, 7-ジイル)ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン)(90 mg, 0.20 mmol)、(S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(155 mg, 0.50 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(23 mg, 0.02 mmol)、PdCl₂(dppf)(15 mg, 0.02 mmol)、2M水性炭酸カリウム(0.60 mL, 1.2 mmol)、ジメトキシエタン(1.7 mL)およびジメチルホルムアミド(0.3 mL)の混合物を、アルゴンで15分間脱気した。次いで、この反応物を85℃で2時間加熱した。完了したら、この反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、2, 2'-(5, 5'-(9-(プロパン-2-イリデン)-9H-フルオレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(70 mg, 53%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₀H₄₈N₆O₄: 676.37; observed [M+1]⁺: 677.19。

30

40

【2024】

(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(9-(プロパン-2-イリデン)-9H-フルオレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(70 mg, 53%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₀H₄₈N₆O₄: 676.37; observed [M+1]⁺: 677.19。

50

ール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル: 2, 2'- (5, 5'- (9- (プロパン-2-イリデン)-9H-フルオレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (70 mg, 0.10 mmol)、濃HCl (0.5 mL) およびエタノール (3 mL) の溶液を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そして最小量のメタノールに再溶解させた。等体積のジクロロメタンを添加し、そしてこの溶液を再度濃縮した。ジクロロメタンを得られた残渣に添加し、そしてその粗製物質が粉末になるまで、さらに3回完全に濃縮した。この粗製アミンをジメチルホルムアミド (1.2 mL) に溶解させた。この溶液に (S)-2- (メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (49 mg, 0.28 mmol)、HATU (93 mg, 0.24 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.12 mL, 0.67 mmol) を添加した。この反応物を室温で1時間撹拌した。完了したら、この反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた水性洗浄物を酢酸エチルで3回抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。その粗製物質を分取逆相HPLC (Gemini, 15%~50%のACN/H₂O+0.1%のTFA) により精製して、(2S, 2'S)-1, 1'- ((2S, 2'S)-2, 2'- (5, 5'- (9- (プロパン-2-イリデン)-9H-フルオレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル (51 mg, 62%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₄H₅₄N₈O₆: 790.95; observed [M+1]⁺: 791.71。

10

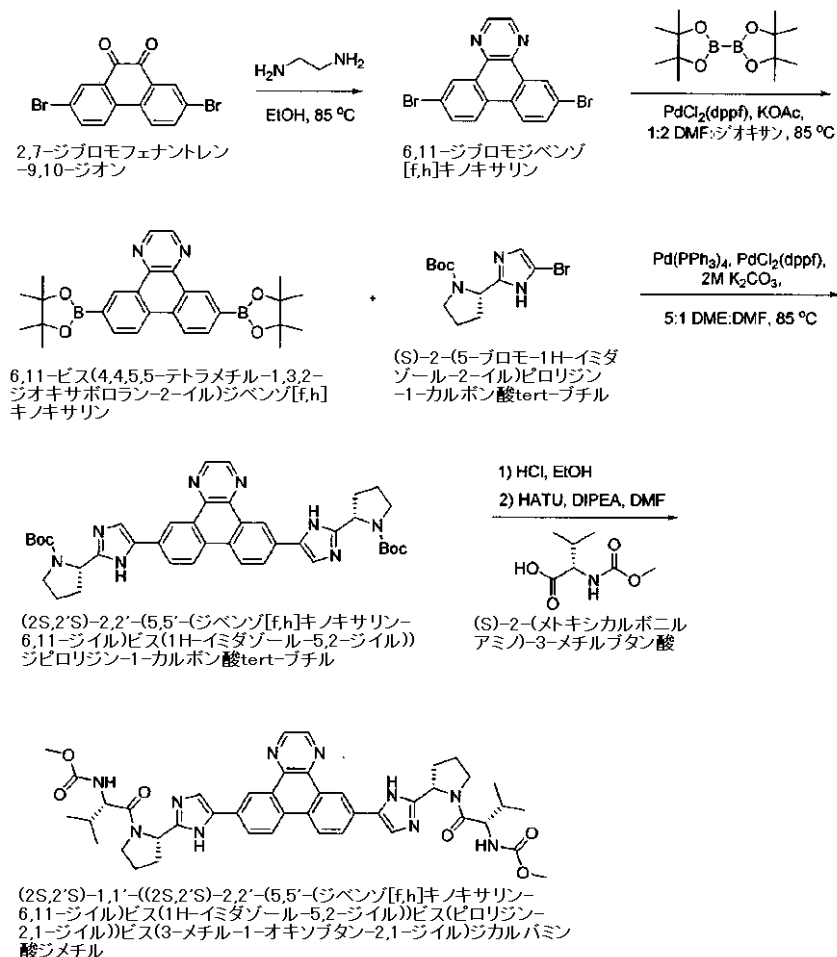
20

【2025】

(実施例BE)

【2026】

【化 8 8 1】



10

20

30

40

50

6, 11-ジブロモジベンゾ[f, h]キノキサリン: 2, 7-ジブロモフェナントレン-9, 10-ジオン (1. 0 g, 2. 7 mmol)、エチレンジアミン (1. 8 mL, 26. 9 mmol) およびエタノール (20 mL) の混合物を 85 °C 加熱した。3 時間後、この反応物を室温まで冷却し、そしてその固体を濾過し、そしてメタノールで徹底的に洗浄して、6, 11-ジブロモジベンゾ[f, h]キノキサリン (360 mg, 34%) を得た。

【2027】

6, 11-ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ジベンゾ[f, h]キノキサリン: 6, 11-ジブロモジベンゾ[f, h]キノキサリン (360 mg, 0. 92 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (700 mg, 2. 8 mmol) および酢酸カリウム (545 mg, 5. 5 mmol) の、2: 1 のジオキサン: ジメチルホルムアミド (9. 2 mL) 中の混合物を 15 分間脱気した。この溶液に $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (70 mg, 0. 09 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 85 °C で 6 時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (10 mL) で希釈し、そして濃縮した。メタノール (10 mL) をこの粗製残渣に添加すると、即座に固体が沈殿した。この混合物を 30 分間攪拌し、濾過し、そしてメタノールで徹底的にすすいで、6, 11-ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ジベンゾ[f, h]キノキサリン (270 mg, 61%) を灰色固体として得た。

【2028】

(2S, 2'S)-2, 2'-((5, 5'-((ジベンゾ[f, h]キノキサリン-6, 11-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: 6, 11-ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ジベンゾ[f, h]キノキサリン(270mg, 0.55mmol)、(S)-2-(5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(435mg, 1.40mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(65mg, 0.06mmol)、PdCl₂(dppf)(40mg, 0.06mmol)、2Mの水性炭酸カリウム(1.65mL, 3.3mmol)、ジメトキシエタン(4.6mL)およびジメチルホルムアミド(0.9mL)の混合物を、アルゴンで15分間脱気した。次いで、この反応物を85℃で16時間加熱した。完了したら、この反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 2'S)-2, 2'-((5, 5'-((ジベンゾ[f, h]キノキサリン-6, 11-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(150mg, 39%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₀H₄₄N₈O₄: 700.35; observed [M+1]⁺: 701.21。

10

【2029】

(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-((5, 5'-((ジベンゾ[f, h]キノキサリン-6, 11-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル: (2S, 2'S)-2, 2'-((5, 5'-((ジベンゾ[f, h]キノキサリン-6, 11-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(150mg, 0.21mmol)、濃HCl(1.0mL)およびエタノール(6mL)の溶液を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そして最小量のメタノールに再溶解させた。等体積のジクロロメタンを添加し、そしてこの溶液を再度濃縮した。ジクロロメタンを得られた残渣に添加し、そしてその粗製物質が粉末になるまで、さらに3回完全に濃縮した。この粗製アミンをジメチルホルムアミド(2.1mL)に溶解させた。この溶液に(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(95mg, 0.54mmol)、HATU(190mg, 0.49mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.225mL, 1.3mmol)を添加した。この反応物を室温で1時間攪拌した。完了したら、この反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた水性洗浄物を酢酸エチルで3回抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。その粗製物質を分取逆相HPLC(Gemini, 15%~50%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により精製して、(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-((5, 5'-((ジベンゾ[f, h]キノキサリン-6, 11-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル(101mg, 58%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₄H₅₀N₁₀O₆: 814.93; observed [M+1]⁺: 815.83。

20

30

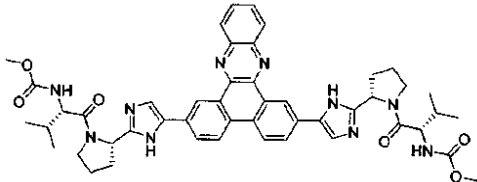
40

【2030】

(実施例BF)

【2031】

【化 8 8 2】



(2S,2'S)-1,1'-(2,2'-(5,5'-(ジベンゾ[a,c]フェナジン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル

10

(2S, 2'S)-1, 1'-(2, 2'-(5, 5'-(ジベンゾ[a, c]フェナジン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル：この化合物を、(2S, 2'S)-1, 1'-(2, 2'-(5, 5'-(ジベンゾ[f, h]キノキサリン-6, 11-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸と類似の様式で、最初の工程において1, 2-フェニレンジアミンをエチレンジアミンの代わりに使用して作製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₈H₅₂N₁₀O₆: 864.99; observed [M+1]⁺: 865.92.

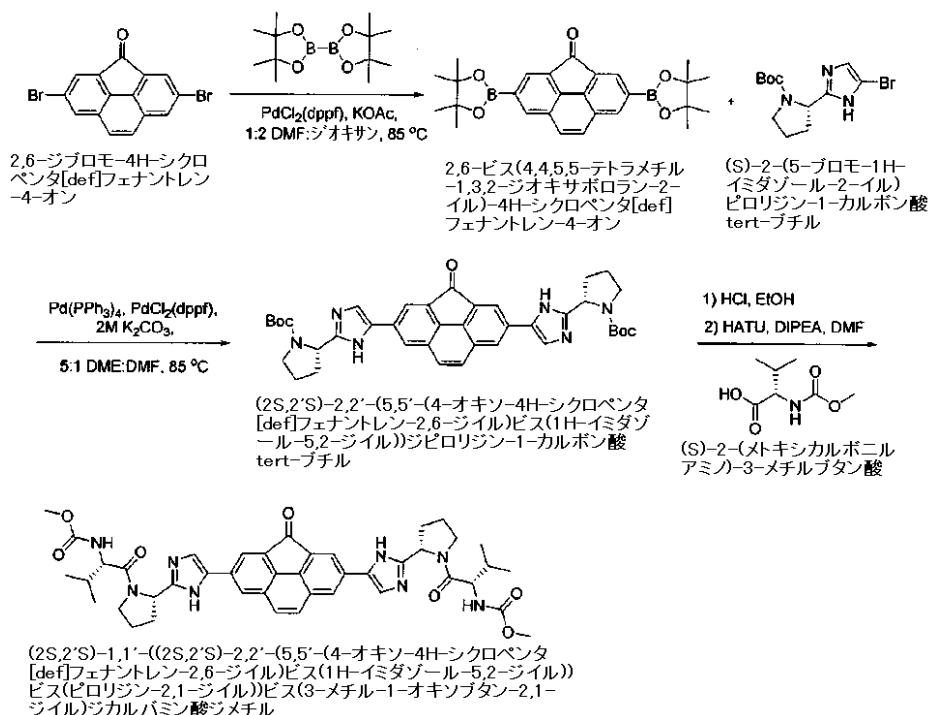
20

【2032】

(実施例BG)

【2033】

【化 8 8 3】



30

40

2, 6-ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-

50

イル) - 4H-シクロペンタ [d e f] フェナントレン-4-オン: 2, 6-ジブromo-4H-シクロペンタ [d e f] フェナントレン-4-オン (425 mg, 1.2 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (895 mg, 3.5 mmol) および酢酸カリウム (695 mg, 7.0 mmol) の、2:1のジオキサン:ジメチルホルムアミド (12 mL) 中の溶液を15分間脱気した。この溶液に $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (86 mg, 0.12 mmol) を添加し、そしてこの反応物を85℃で2時間加熱した。この混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮した。メタノール (30 mL) をこの粗製残渣に添加すると、即座に固体が沈殿した。この混合物を1時間攪拌し、濾過し、そしてメタノールで徹底的にすすいで、2, 6-ビス (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 4H-シクロペンタ [d e f] フェナントレン-4-オン (260 mg, 49%) を灰色固体として得た。

10

【2034】

(2S, 2'S) - 2, 2' - (5, 5' - (4-オキソ-4H-シクロペンタ [d e f] フェナントレン-2, 6-ジイル) ビス (1H-イミダゾール-5, 2-ジイル)) ジピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: 2, 6-ビス (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 4H-シクロペンタ [d e f] フェナントレン-4-オン (260 mg, 0.57 mmol)、(S) - 2 - (5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (455 mg, 1.44 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (35 mg, 0.03 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (45 mg, 0.06 mmol)、2Mの水性炭酸カリウム (1.75 mL, 3.5 mmol)、ジメトキシエタン (5.0 mL) およびジメチルホルムアミド (1.0 mL) の混合物を、アルゴンで15分間脱気した。次いで、この反応物を85℃で3時間加熱した。完了したら、この反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 2'S) - 2, 2' - (5, 5' - (4-オキソ-4H-シクロペンタ [d e f] フェナントレン-2, 6-ジイル) ビス (1H-イミダゾール-5, 2-ジイル)) ジピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (148 mg, 38%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_5$: 674.32; observed $[\text{M}+1]^+$: 675.09。

20

30

【2035】

(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (5, 5' - (4-オキソ-4H-シクロペンタ [d e f] フェナントレン-2, 6-ジイル) ビス (1H-イミダゾール-5, 2-ジイル)) ビス (ピロリジン-2, 1-ジイル)) ビス (3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル) ジカルバミン酸ジメチル: (2S, 2'S) - 2, 2' - (5, 5' - (4-オキソ-4H-シクロペンタ [d e f] フェナントレン-2, 6-ジイル) ビス (1H-イミダゾール-5, 2-ジイル)) ジピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (148 mg, 0.22 mmol)、濃HCl (1.0 mL) およびエタノール (6 mL) の溶液を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そして最小量のメタノールに再溶解させた。等体積のジクロロメタンを添加し、そしてこの溶液を再度濃縮した。ジクロロメタンを得られた残渣に添加し、そしてその粗製物質が粉末になるまで、さらに3回完全に濃縮した。この粗製アミンをジメチルホルムアミド (2.2 mL) に溶解させた。この溶液に (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタン酸 (95 mg, 0.54 mmol)、HATU (190 mg, 0.49 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.250 mL, 1.4 mmol) を添加した。この反応物を室温で2時間攪拌した。完了したら、この反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた水性洗浄物を酢酸エチルで3回抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ (MgSO_4)、遊離塩基化カラム (St

40

50

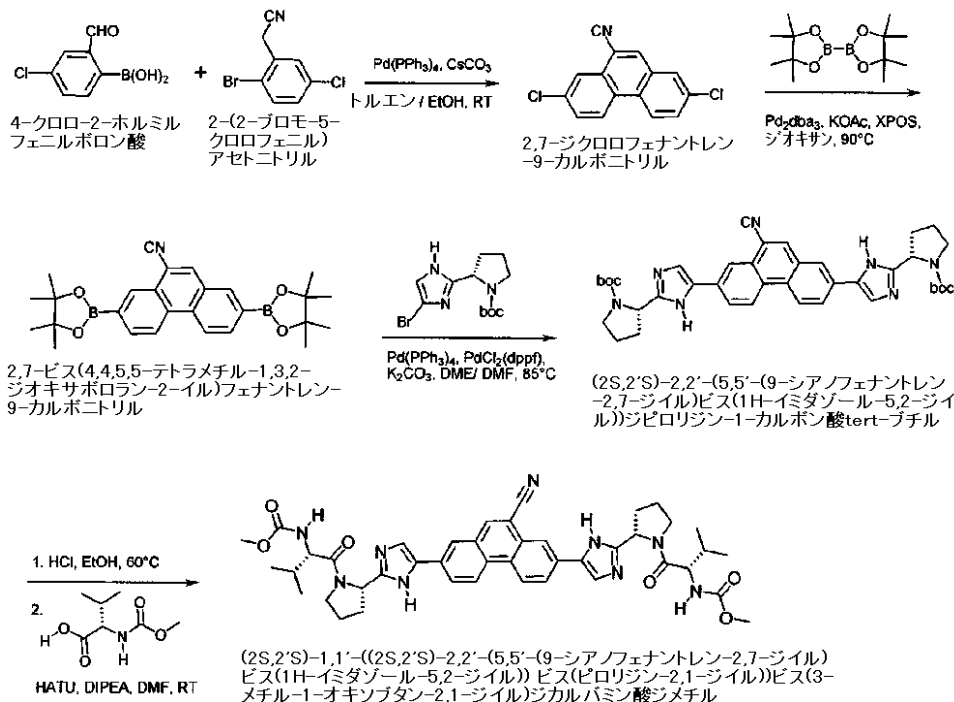
ratospheresTM PL-HCO₃MP SPE, Part #: PL3540-C603) で濾過し、そして濃縮した。その粗製物質を分取逆相HPLC (Gemini, 15%~50%のACN/H₂O+0.1%のTFA) により精製して、(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'- (5, 5'- (4-オキソ-4H-シクロペンタ [def] フェナントレン-2, 6-ジイル) ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル)) ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル)) ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル) ジカルバミン酸ジメチル (92 mg, 53%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₃H₄₈N₈O₇: 788.89; observed [M+1]⁺: 789.67。

【2036】

(実施例BH)

【2037】

【化884】



2, 7-ジクロロフェナントレン-9-カルボニトリル。マイクロ波バイアルに、4-クロロ-2-ホルミルフェニルボロン酸 (480 mg, 2.6 mmol)、2-(2-ブロモ-5-クロロフェニル)アセトニトリル (500 mg, 2 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (100 mg, 0.085 mmol) および炭酸セシウム (2.12 g, 6.5 mmol) を順番に入れた。この混合物をトルエン (10 mL) およびメタノール (5 mL) に懸濁させた。次いで、この反応バイアルを密封し、そしてマイクロ波反応器に入れて150°Cで10分間照射した。この反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてショートセライトパッドで濾過した。この溶液を濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2, 7-ジクロロフェナントレン-9-カルボニトリル (110 mg, 19%) を得た。

【2038】

2, 7-ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェナントレン-9-カルボニトリル。2, 7-ジクロロフェナントレン-9-カルボニトリル (105 mg, 0.39 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (294 mg, 1.15 mmol)、酢酸カリウム (227 mg, 2.3 mmol)、トリス(ジ

ベンジリデンアセトン) パラジウム (28 mg, 0.03 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル (29 mg, 0.06 mmol) の、1, 4-ジオキサン (1.0 mL) 中の脱気混合物を 85℃で3時間加熱し、室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をメタノールで粉碎し、その沈殿物を濾別して、2, 7-ビス (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェナントレン-9-カルボニトリル (82 mg, 47%) を得た。

【2039】

(2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(9-シアノフェナントレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル。2, 7-ビス (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェナントレン-9-カルボニトリル (147 mg, 0.32 mmol)、(S)-2-(4-プロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (255 mg, 0.8 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (19 mg, 0.02 mmol) およびジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (24 mg, 0.03 mmol) の、1, 2-ジメトキシエタン (5.0 mL) とジメチルホルムアミド (1 mL) との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液 (水中 2 M, 0.5 mL, 0.96 mmol) を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで 85℃アルゴン下で 18 時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(9-シアノフェナントレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (119 mg, 55%) を得た。

【2040】

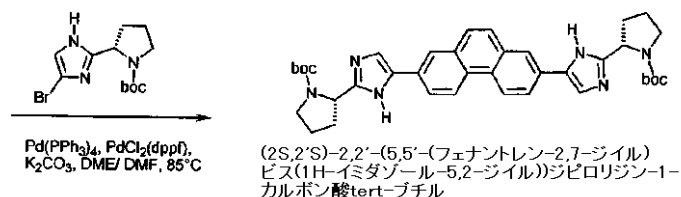
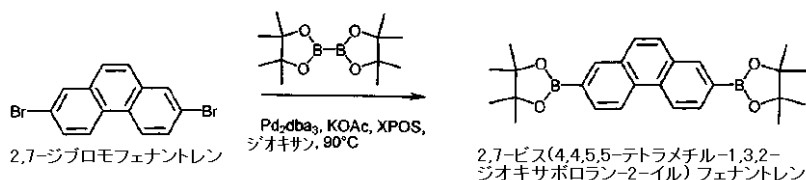
(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(9-シアノフェナントレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル: (2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(9-シアノフェナントレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (119 mg, 0.18 mmol)、エタノール (6 mL) および濃 HCl (1 mL) の溶液を 60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質を DCM (6 mL) に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル酪酸 (77 mg, 0.44 mmol) および HATU (154 mg, 0.41 mmol) の DMF (3 mL) 中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (190 μL, 1.1 mmol) を添加した。室温で 18 時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、そして分取逆相 HPLC (Gemini, 15%~50%の ACN/H₂O+0.1%の TFA) により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(9-シアノフェナントレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル (55 mg, 39%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₃H₄₉N₉O₆: 787.93; observed [M+1]⁺: 788.75。

【2041】

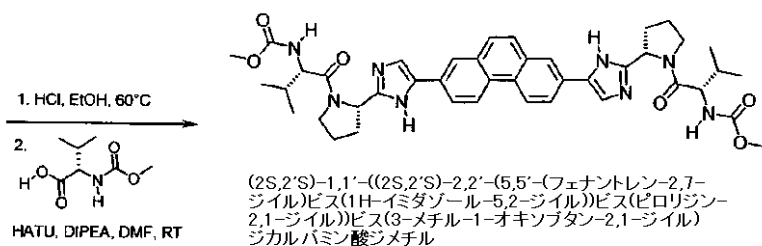
(実施例 B I)

【2042】

【化 8 8 5】



10



20

2, 7-ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェナントレン。2, 7-ジブロモフェナントレン(1. 21 g, 3. 57 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2. 72 g, 10. 7 mmol)、酢酸カリウム(2. 10 g, 21. 4 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(262 mg, 0. 28 mmol)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル(272 mg, 0. 57 mmol)の、1, 4-ジオキサン(1. 0 mL)中の脱気混合物を85°Cで3時間加熱し、室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をメタノールで粉碎し、その沈殿物を濾別して、2, 7-ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェナントレン(1. 21 g, 77%)を得た。

30

【2043】

(2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(フェナントレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。2, 7-ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェナントレン(250 mg, 0. 58 mmol)、(S)-2-(4-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(459 mg, 1. 45 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(36 mg, 0. 03 mmol)およびジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(43 mg, 0. 06 mmol)の、1, 2-ジメトキシエタン(5. 0 mL)とジメチルホルムアミド(1 mL)との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液(水中2 M, 1. 8 mL, 3. 4 mmol)を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで85°Cアルゴン下で18時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(フェナントレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た。

40

50

イル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(237mg, 38%)を得た。

【2044】

(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'- (5, 5'- (フェナントレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル: (2S, 2'S)-2, 2'- (5, 5'- (フェナントレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(235mg, 0.36mmol)、エタノール(6mL)および濃HCl(1mL)の溶液を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質をDCM(6mL)に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル酪酸(144mg, 0.82mmol)およびHATU(287mg, 0.75mmol)のDMF(3mL)中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン(340μL, 1.97mmol)を添加した。室温で18時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 15%~50%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'- (5, 5'- (フェナントレン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル(122mg, 44%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₂H₅₀N₈O₆: 762.92; observed [M+1]⁺: 763.47。

10

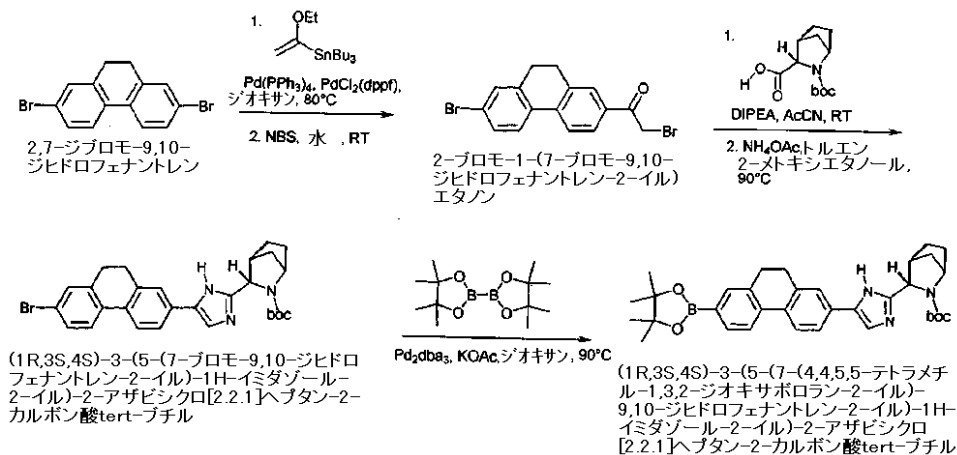
20

【2045】

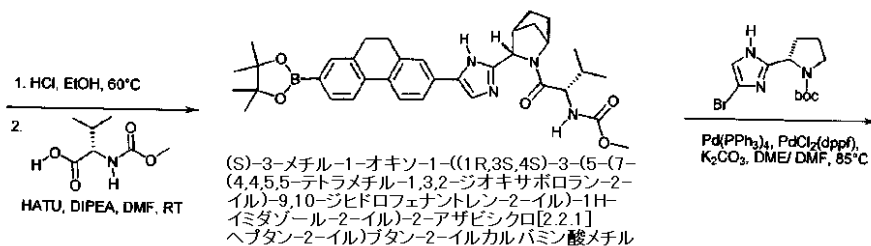
(実施例BJ)

【2046】

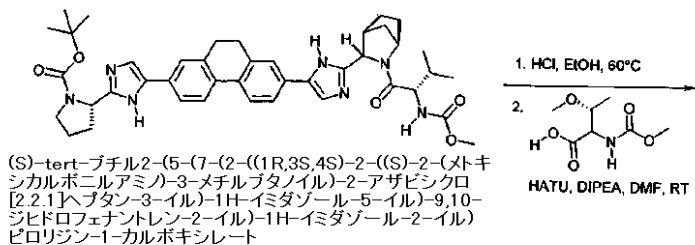
【化 8 8 6】



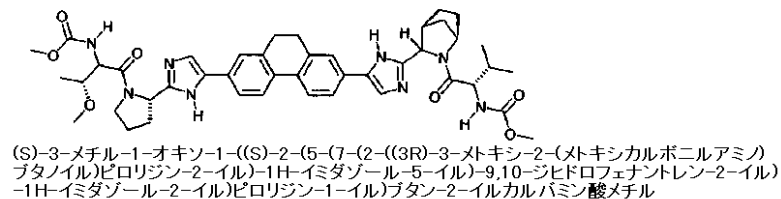
10



20



30



2-ブromo-1-(7-ブromo-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)エタノン。2,7-ジブromo-9,10-ジヒドロフェナントレン (3.5 g, 10.35 mmol)、トリブチル(1-エトキシビニル)スズ (3.8 mL, 11.4 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (598 mg, 0.52 mmol) およびジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (378 mg, 0.52 mmol) の、1,4-ジオキサラン (1.0 mL) 中の脱気混合物を 85°C で 18 時間加熱し、室温まで冷却し、そして N-ブromosuccinimide (2.21 g, 12.42 mmol) および水 (25 mL) を添加した。この反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-ブromo-1-(7-ブromo-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)エタノン (635 mg, 16%) を得た。

40

【2047】

(1R,3S,4S)-3-(5-(7-ブromo-9,10-ジヒドロフェナントレン

50

－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２－カルボン酸 *tert*-ブチル：（４Ｓ）－２－（*tert*-ブトキシカルボニル）－２－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－３－カルボン酸（４４３ｍｇ，１．８３ｍｍｏｌ）および２－ブromo－１－（７－ブromo－９，１０－ジヒドロフェナントレン－２－イル）エタノン（６３５ｍｇ，１．６７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（７ｍＬ）中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン（０．６ｍＬ，３．３４ｍｍｏｌ）を添加した。この反応物を室温で１６時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（ MgSO_4 ）、そして濃縮した。得られた粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－（５－（７－ブromo－９，１０－ジヒドロフェナントレン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２－カルボン酸 *tert*-ブチル（６７０ｍｇ，７４％）を得た。

10

【２０４８】

（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－（５－（７－ブromo－９，１０－ジヒドロフェナントレン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２－カルボン酸 *tert*-ブチル（６６５ｍｇ，１．２３ｍｍｏｌ）の、トルエン（１．８ｍＬ）と２－メトキシエタノール（０．１ｍＬ）との混合物中の溶液に、酢酸アンモニウム（４７４ｍｇ，６．１５ｍｍｏｌ）を添加した。この反応混合物を９０℃で１８時間加熱し、室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－（５－（７－ブromo－９，１０－ジヒドロフェナントレン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２－カルボン酸 *tert*-ブチル（３７３ｍｇ，５８％）を得た。LCMS－ESI⁺：calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{BrN}_3\text{O}_2$ ：５２０．４７；observed $[\text{M}+1]^+$ ：５２０．９７。

20

【２０４９】

（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－（５－（７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－９，１０－ジヒドロフェナントレン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２－カルボン酸 *tert*-ブチル。３－（５－（７－ブromo－９，１０－ジヒドロフェナントレン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２－カルボキシレート（３６９ｍｇ，０．７１ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２７０ｍｇ，１．０６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２０９ｍｇ，２．１３ｍｍｏｌ）およびジクロロ〔１，１'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）（２６ｍｇ，０．０３５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の脱気混合物を９０℃で３時間加熱し、室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、そして濃縮した。この粗製の（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－*tert*-ブチル－３－（５－（７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－９，１０－ジヒドロフェナントレン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２－カルボキシレートをさらに精製せずに使用した。LCMS－ESI⁺：calculated for $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{BN}_3\text{O}_4$ ：５６７．５４；observed $[\text{M}+1]^+$ ：５６８．０９。

30

40

【２０５０】

（Ｓ）－３－メチル－１－オキソ－１－（（１Ｒ，３Ｓ，４Ｓ）－３－（５－（７－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－９，１０－ジヒドロフェナントレン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－２－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－２－イル）ブタン－２－イルカルバミン酸メチル。

【２０５１】

50

(1R, 3S, 4S)-tert-ブチル-3-(5-(7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシレート(約0. 69 mmol)、エタノール(6 mL)および濃HCl(2 mL)の溶液を60℃で1. 5時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質をDCM(10 mL)に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル酪酸(162 mg, 0. 9 mmol)およびHATU(397 mg, 1. 04 mmol)のDMF(5 mL)中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン(360 μ L, 2. 08 mmol)を添加した。室温で18時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮し、そしてその粗製の(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((1R, 3S, 4S)-3-(5-(7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチルをさらに精製せずに使用した。LCMS-ESI⁺: calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{BN}_4\text{O}_5$: 624. 59; observed $[\text{M}+1]^+$: 625. 35。

10

【2052】

(S)-tert-ブチル-2-(5-(7-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート。(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((1R, 3S, 4S)-3-(5-(7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル(約0. 67 mmol)、(S)-2-(4-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(266 mg, 0. 84 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(23 mg, 0. 02 mmol)およびジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(30 mg, 0. 04 mmol)の、1, 2-ジメトキシエタン(10. 0 mL)とジメチルホルムアミド(2 mL)との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液(水中2 M, 1. 0 mL, 2. 0 mmol)を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで85℃アルゴン下で18時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(5-(7-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(182 mg, 56%)を得た。

20

30

40

【2053】

(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(7-(2-((3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル。(S)-2-(5-(7-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン

50

酸tert-ブチル(86mg, 0.12mmol)、エタノール(3mL)および濃HCl(1mL)の溶液を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質をDCM(6mL)に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、(3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸(29mg, 0.15mmol)およびHATU(67mg, 0.18mmol)のDMF(1.5mL)中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン(600μL, 3.5mmol)を添加した。室温で18時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 15%~50%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(7-(2-((3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル(39mg, 41%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₄H₅₄N₈O₇: 806.97; observed [M+1]⁺: 807.74。

10

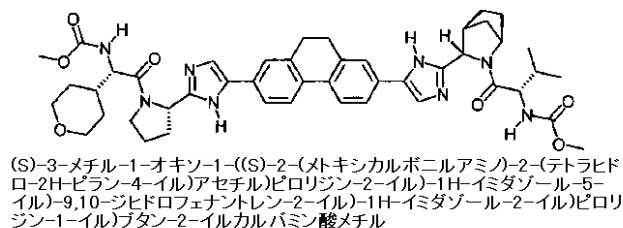
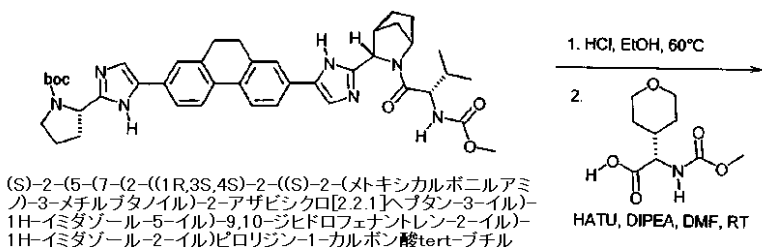
【2054】

(実施例BK)

【2055】

【化887】

20



30

(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル。S)-2-(5-(7-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)カルボン酸tert-ブチル(92mg, 0.13mmol)、エタノール(3mL)および濃HCl(1mL)の溶液を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質をDCM(6mL)に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸(3

40

50

5 mg, 0.16 mmol) および HATU (71 mg, 0.19 mmol) の DMF (1.5 mL) 中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (700 μ L, 3.8 mmol) を添加した。室温で 18 時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮し、そして分取逆相 HPLC (Gemini, 10%~1% の TFA/ H_2O +1% の TFA/ CH_3CN) により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル (36 mg, 34%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for $\text{C}_{46}\text{H}_{56}\text{N}_8\text{O}_7$: 833.01; observed $[\text{M}+1]^+$: 833.58。

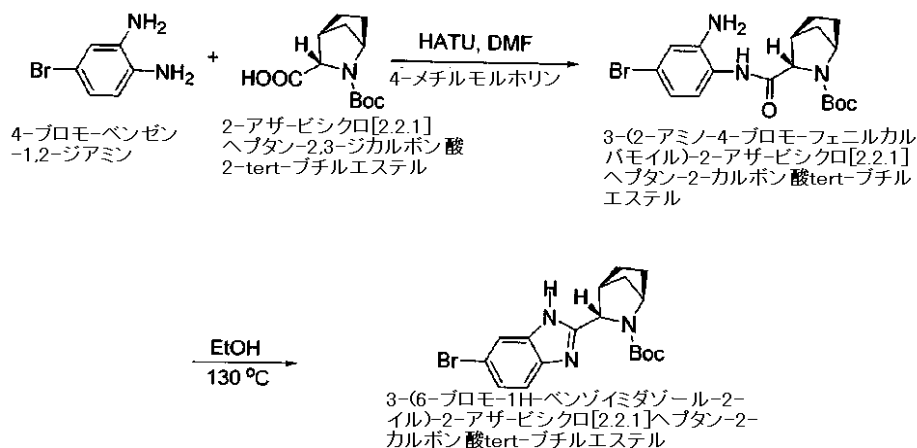
10

【2056】

(実施例 B L)

【2057】

【化 888】

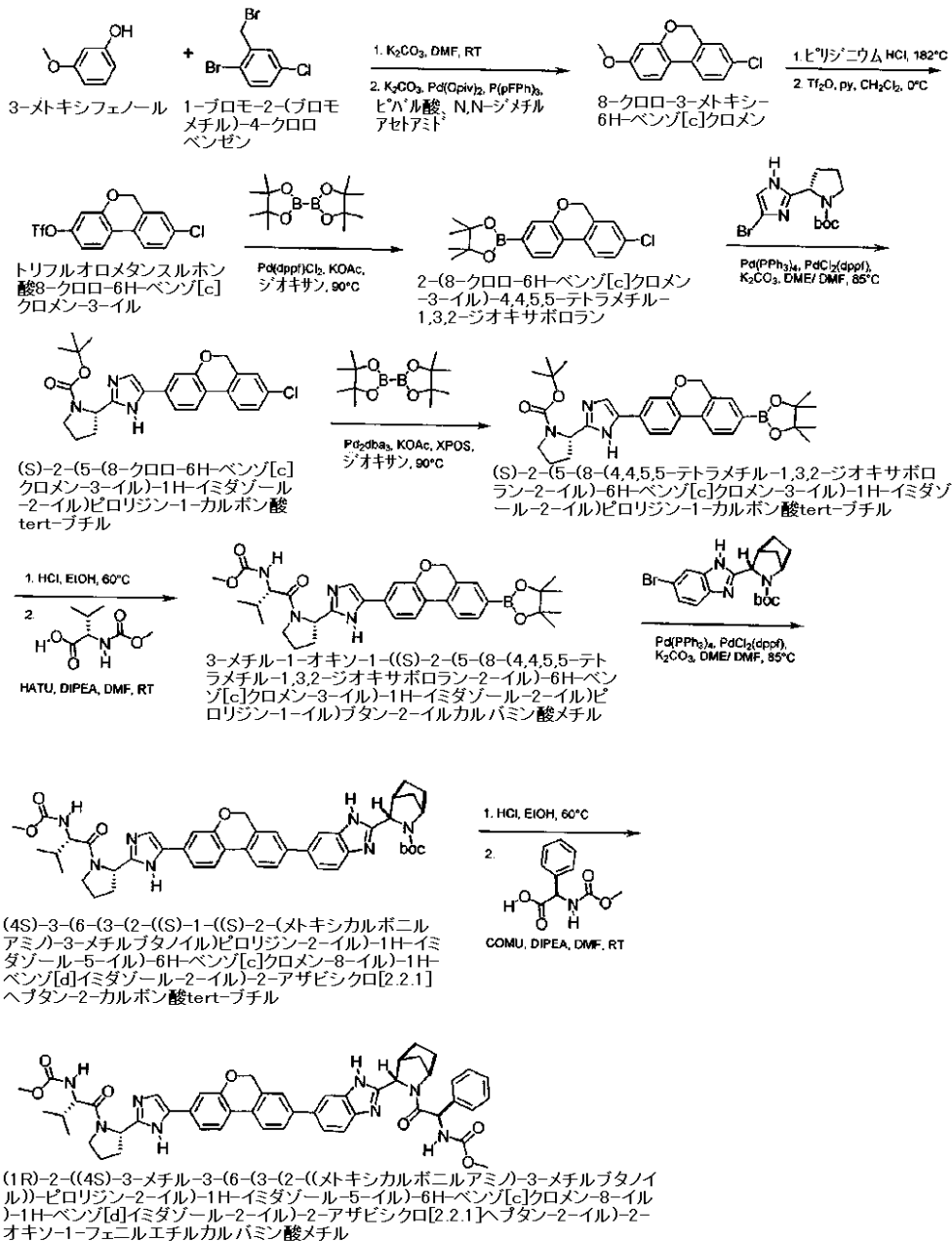


20

【2058】

30

【化 8 8 9】



10

20

30

40

50

3-(2-アミノ-4-ブロモフェニルカルバモイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2, 3-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステル (0.327 g, 1.36 mmol, 1 当量)、4-ブロモベンゼン-1, 2-ジアミン (0.507 g, 2.71 mmol, 2 当量) および 4-メチルモルホリン (0.299 mL, 2 当量) の、10 mL の DMF 中の溶液に、HATU (0.543 g, 1.05 当量) を添加した。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで濃縮して体積を減少させた。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして NaHCO₃ の希薄水溶液およびブラインで洗浄した。その有機層を濃縮して体積を減少させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 20%~80% の酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、位置異性体 3-(2-アミノ-4-ブロモフェニルカルバモイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの混合物を得た。

【2059】

3-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル：上記位置異性体3-(2-アミノ-4-ブロモ-フェニルカルバモイル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルの混合物をエタノールに溶解させ、そして密封チューブ内で130℃で一晩加熱し、そして170℃で3日間加熱を続けた。LC-MSは、所望の生成物およびBoc切断生成物(約1:1の比)を示した。この混合物を濃縮して体積を減少させ、そしてDCMに溶解させた。ジ炭酸ジ-tert-ブチル(0.6当量)を添加し、そして反応物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮して体積を減少させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20%~80%の酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、3-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.383g, 72%)を橙色泡状物として得た。

10

【2060】

8-クロロ-3-メトキシ-6H-ベンゾ[c]クロメン：3-メトキシフェノール(0.84mL, 7.3mmol)および1-ブロモ-2-(プロモメチル)-4-クロロベンゼン(2g, 7mmol)のDMF(70mL)中の溶液に、炭酸カリウム(1.94g, 14mmol)を添加した。この反応混合物を室温で16時間攪拌し、次いで水(500mL)に注ぎ、酢酸エチルに抽出した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、1-ブロモ-4-クロロ-2-((3-メトキシフェノキシ)メチル)ベンゼン(2g, 87%)を得た。

20

【2061】

炭酸カリウム(1.27g, 9mmol)、トリメチル酢酸パラジウム(II)(47mg, 0.15mmol)、トリス(p-フルオロフェニル)ホスフィン(48mg, 0.15mmol)およびトリメチル酢酸(93mg, 0.9mmol)の脱気混合物に、N,N-ジメチルアセトアミド(14mL)中の1-ブロモ-4-クロロ-2-((3-メトキシフェノキシ)メチル)ベンゼン(1g, 3mmol)を添加した。この反応物を60℃アルゴン下で18時間加熱した。完了したら、この反応混合物を室温まで冷却した。この生成物を、シリカゲルを詰めたカラムに直接装填し、そしてヘキサン/酢酸エチルを使用して溶出して、8-クロロ-3-メトキシ-6H-ベンゾ[c]クロメン(739mg, 98%)を得た。

30

【2062】

トリフルオロメタンスルホン酸8-クロロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル：8-クロロ-3-メトキシ-6H-ベンゾ[c]クロメン(670mg, 2.7mmol)および塩酸ピリジニウム(3.16g, 27.3mmol)を185℃で2.5時間加熱した。室温まで冷却した後、この反応物を水で希釈し、酢酸エチルに抽出した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、8-クロロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-オール(523mg, 82%)を得た。

40

【2063】

ジクロロメタン(25mL)中の8-クロロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-オール(798mg, 3.4mmol)に0℃で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.36mL, 4.5mmol)を滴下により添加し、この混合物を2時間攪拌し、次いで1.0MのHCl溶液(50mL)に注ぎ、酢酸エチルに抽出した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、トリフルオロメタンスルホン酸8-クロロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル(1.16g, 94%)を得た。

【2064】

2-(8-クロロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル)-4,4,5,5-テト

50

ラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン: トリフルオロメタンスルホン酸-クロロ-6 H-ベンゾ [c] クロメン-3-イル (744 mg, 2 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (785 mg, 3 mmol)、酢酸カリウム (607 mg, 6.2 mmol) およびジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (75 mg, 0.103 mmol) の 1, 4-ジオキサン (12 mL) 中の脱気混合物を 90 °C で 3 時間加熱し、室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2- (8-クロロ-6 H-ベンゾ [c] クロメン-3-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (699 mg, 71%) を得た。

10

【2065】

(S)-2- (5- (8-クロロ-6 H-ベンゾ [c] クロメン-3-イル) -1 H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル。2- (8-クロロ-6 H-ベンゾ [c] クロメン-3-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (773 mg, 2.24 mmol)、(S)-2- (4-ブromo-1 H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (886 mg, 2.8 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (65 mg, 0.05 mmol) およびジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (82 mg, 0.11 mmol) の、1, 2-ジメトキシエタン (10.0 mL) とジメチルホルムアミド (2 mL) との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液 (水中 2 M, 3.5 mL, 7.0 mmol) を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで 85 °C アルゴン下で 18 時間加熱した。室温まで冷却した後、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2- (5- (8-クロロ-6 H-ベンゾ [c] クロメン-3-イル) -1 H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (617 mg, 50%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₂₅H₂₆ClN₃O₃: 451.96; observed [M+1]⁺: 452.53。

20

【2066】

(S)-2- (5- (8- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -6 H-ベンゾ [c] クロメン-3-イル) -1 H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: (S)-2- (5- (8-クロロ-6 H-ベンゾ [c] クロメン-3-イル) -1 H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (615 mg, 1.8 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (429 mg, 1.69 mmol)、酢酸カリウム (332 mg, 3.38 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (52 mg, 0.06 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル (54 mg, 0.11 mmol) の 1, 4-ジオキサン (6 mL) 中の脱気混合物を 90 °C で 5 時間加熱し、室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2- (5- (8- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -6 H-ベンゾ [c] クロメン-3-イル) -1 H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (675 mg, 69%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₃₁H₃₈BN₃O₅: 543.48; observed [M+1]⁺: 544.04。

30

40

【2067】

3-メチル-1-オキソ-1- ((S)-2- (5- (8- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -6 H-ベンゾ [c] クロメン-3

50

ーイル) - 1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル) ブタン-2-イルカルバミン酸メチル: (S)-2-(5-(8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (670 mg, 1.23 mmol)、エタノール (6 mL) および濃 HCl (2 mL) の溶液を 60 °C で 1.5 時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質を DCM (10 mL) に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル酪酸 (268 mg, 1.6 mmol) および HATU (537 mg, 1.41 mmol) の DMF (6 mL) 中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (640 μL, 3.68 mmol) を添加した。室温で 18 時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル (205 mg, 28%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₃₃H₄₁BN₄O₆: 600.53; observed [M+1]⁺: 601.39。

10

【2068】

(4S)-3-(6-(3-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル: 3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(8-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル (196 mg, 0.32 mmol)、(1R, 3S, 4S)-3-(6-プロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (166 mg, 0.42 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (10 mg, 0.01 mmol) およびジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (12 mg, 0.02 mmol) の、1, 2-ジメトキシエタン (5 mL) とジメチルホルムアミド (1 mL) との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液 (水中 2 M, 0.51 mL, 0.31 mmol) を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで 85 °C アルゴン下で 18 時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、S)-4S)-tert-ブチル 3-(6-(3-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (215 mg, 85%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₅H₅₁N₇O₆: 785.95; observed [M+1]⁺: 786.43。

20

30

40

【2069】

(1R)-2-((4S)-3-メチル-3-(6-(3-(2-((メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル))-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル: 溶液獲得物である S)-tert-ブチル

50

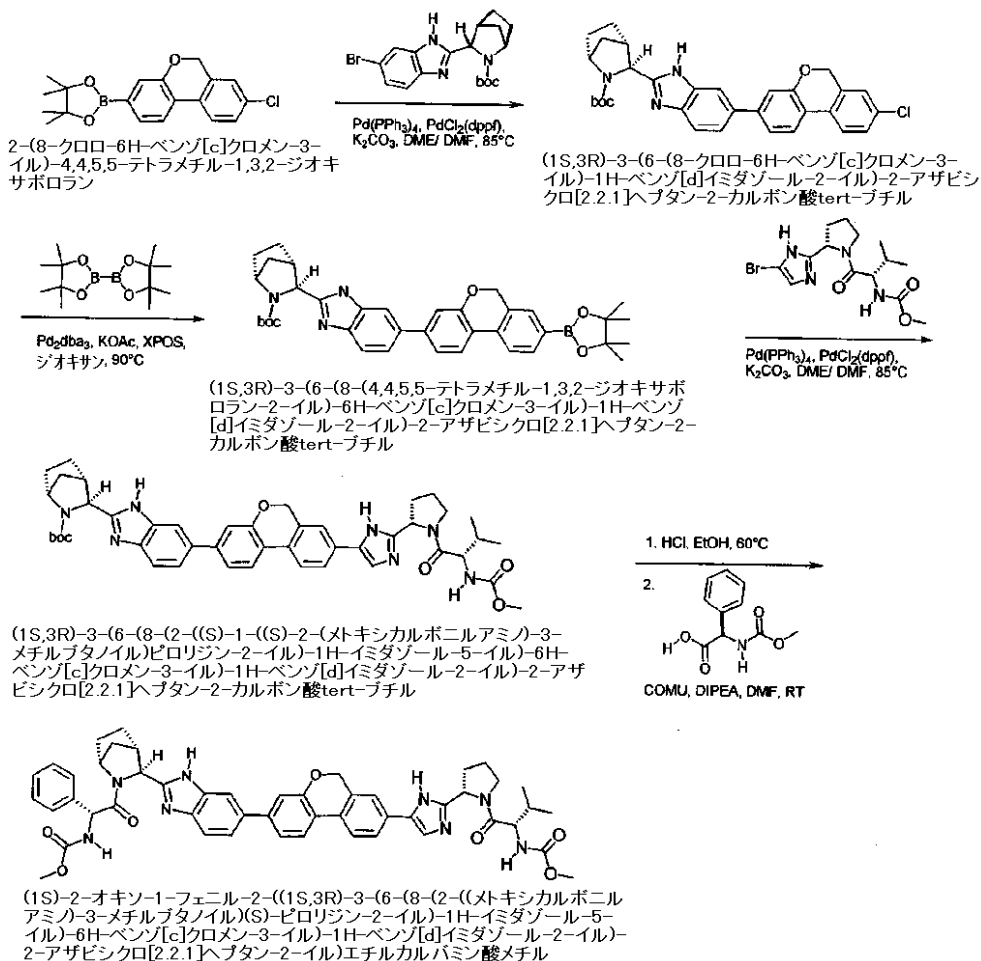
4 S) - tert - ブチル 3 - (6 - (3 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 6 H - ベンゾ [c] クロメン - 8 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート (213 mg , 0 . 27 mmol) 、 エタノール (3 mL) および濃 HCl (1 mL) を 60 °C で 1 . 5 時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質を DCM (6 mL) に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、 (R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (73 mg , 0 . 35 mmol) および COMU (132 mg , 0 . 31 mmol) の DMF (3 mL) 中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (140 μ L , 0 . 81 mmol) を添加した。室温で 18 時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄) 、濃縮し、そして分取逆相 HPLC (Gemini , 15 % ~ 50 % の ACN / H₂O + 0 . 1 % の TFA) により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、 (1 R) - 2 - ((4 S) - 3 - メチル - 3 - (6 - (3 - (2 - ((メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル)) - ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 6 H - ベンゾ [c] クロメン - 8 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチルカルバミン酸メチル (34 mg , 14 %) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₅₀H₅₂N₈O₇: 877.02; observed [M+1]⁺: 877.80。

【2070】

(実施例 BM)

【2071】

【化890】



10

20

30

40

50

(1S, 3R) - 3 - (6 - (8 - クロロ - 6H - ベンゾ [c] クロメン - 3 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル : 2 - (8 - クロロ - 6H - ベンゾ [c] クロメン - 3 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (750 mg, 2. 18 mmol)、(1R, 3S, 4S) - 3 - (6 - ブロモ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (1. 07 mg, 2. 72 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (75 mg, 0. 07 mmol) およびジクロロ [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (96 mg, 0. 13 mmol) の、1, 2 - ジメトキシエタン (10 mL) とジメチルホルムアミド (2 mL) との混合物中の溶液に、炭酸カリウム (水中 2M, 3. 5 mL, 6. 53 mmol) の溶液を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで 85 °C アルゴン下で 18 時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 3R) - 3 - (6 - (8 - クロロ - 6H - ベンゾ [c] クロメン - 3 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (285 mg, 25%) を得た。LCMS - ESI⁺: calculated for C₃₁H₃₀ClN₃O₃: 528. 06; observed [M+1]⁺: 528. 36。

10

20

【2072】

(1S, 3R) - 3 - (6 - (8 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 6H - ベンゾ [c] クロメン - 3 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル : (1S, 3R) - 3 - (6 - (8 - クロロ - 6H - ベンゾ [c] クロメン - 3 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (282 mg, 0. 53 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (202 mg, 0. 8 mmol)、酢酸カリウム (156 mg, 1. 6 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) パラジウム (24 mg, 0. 03 mmol) および 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリー - i - プロピル - 1, 1' - ビフェニル (25 mg, 0. 05 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中の脱気混合物を 90 °C で 2. 5 時間加熱し、室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 3R) - 3 - (6 - (8 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 6H - ベンゾ [c] クロメン - 3 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (278 mg, 84%) を得た。LCMS - ESI⁺: calculated for C₃₇H₄₂BN₃O₅: 619. 58; observed [M+1]⁺: 620. 14。

30

40

【2073】

(1S, 3R) - 3 - (6 - (8 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 6H - ベンゾ [c] クロメン - 3 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル : (1S, 3R) - 3 - (6 - (8 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 6H - ベンゾ [c] クロメン - 3 - イル) - 1

50

H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(275mg, 0.44mmol)、(S)-1-((S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(221mg, 0.55mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(20mg, 0.02mmol)およびジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(26mg, 0.04mmol)の、1,2-ジメトキシエタン(5.0mL)とジメチルホルムアミド(1mL)との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液(水中2M, 0.7mL, 1.3mmol)を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで85℃アルゴン下で18時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(1S, 3R)-3-(6-(8-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(70mg, 20%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for $\text{C}_{45}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_6$: 785.95; observed $[\text{M}+1]^+$: 786.85。

10

【2074】

20

(1S)-2-オキソ-1-フェニル-2-((1S, 3R)-3-(6-(8-(2-((メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)(S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エチルカルバミン酸メチル: 溶液獲得物である(1S, 3R)-3-(6-(8-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(70mg, 0.08mmol)、エタノール(3mL)および濃HCl(1mL)を60℃で1.5時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質をDCM(6mL)に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(48mg, 0.23mmol)およびCOMU(88mg, 0.20mmol)のDMF(3mL)中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン(0.54mmol)を添加した。室温で18時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 15%~50%のACN/ H_2O +0.1%のTFA)により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、(1S)-2-オキソ-1-フェニル-2-((1S, 3R)-3-(6-(8-(2-((メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)(S)-pyrro-olidin-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エチルカルバミン酸メチル(4.8mg, 6%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for $\text{C}_{50}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_7$: 877.02; observed $[\text{M}+1]^+$: 877.72。

30

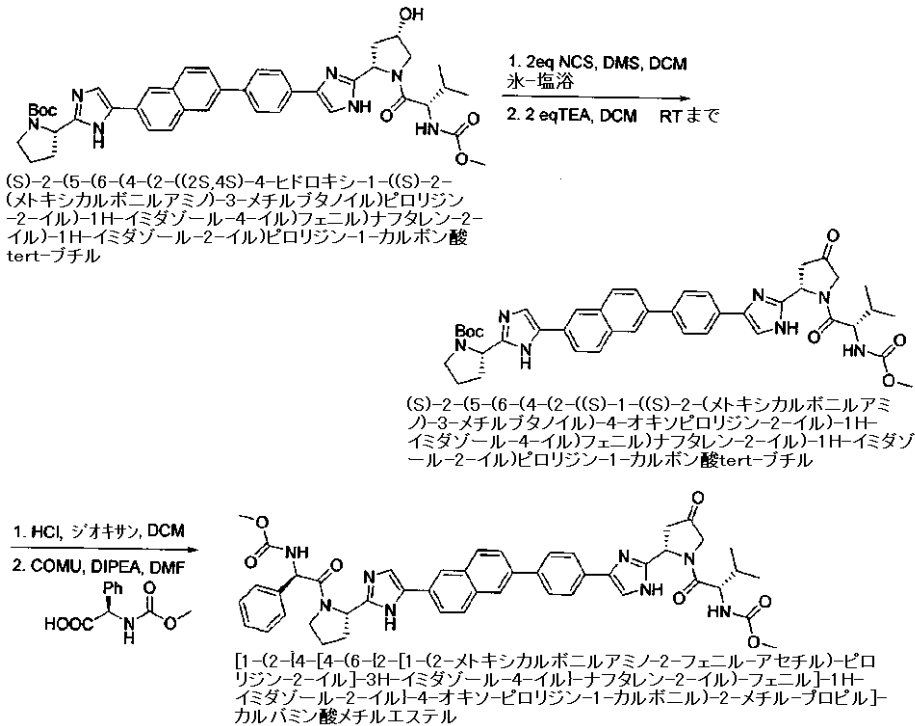
40

【2075】

(実施例BN)

【2076】

【化 8 9 1】



10

20

(S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S,4S)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。(S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S,4S)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを、2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブチリル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例EQ)についての手順に従って、4-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルをピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルの代わりに使用して調製した。

30

【2077】

(S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-オキソピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:ジメチルスルフィド(164μL, 2.23mmol)を、N-クロロスクシンイミド(238mg, 2.12mmol)のジクロロメタン(10mL)中の溶液に0℃で滴下により添加した。15分後、この混合物を-15℃まで冷却した(氷-塩浴)。(S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S,4S)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(809mg, 1.06mmol)のジクロロメタン(5mL)中の溶液を滴下により添加した。その温度を、-10℃より高温にはしなかった。2時間

40

50

後、ジクロロメタン（2 mL）中の溶液トリエチルアミン（316 μ L, 2.23 mmol）を滴下により添加し、そしてこの混合物を室温まで温め、この時点で、この反応は完了した。この混合物を飽和塩化アンモニウム（3 $\times$ 10 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣を、（酢酸エチル中10%のメタノール）およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、（S）-2-（5-（6-（4-（2-（（S）-1-（（S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタノイル）-4-オキソピロリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-4-イル）フェニル）ナフタレン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（734 mg, 0.96 mmol, 90%）を得た。

10

【2078】

[1-（2-（4-（4-（6-（2-（1-（2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル）-ピロリジン-2-イル）-3H-イミダゾール-4-イル）-ナフタレン-2-イル）-フェニル）-1H-イミダゾール-2-イル）-4-オキソ-ピロリジン-1-カルボニル）-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：（S）-2-（5-（6-（4-（2-（（S）-1-（（S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタノイル）-4-オキソピロリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-4-イル）フェニル）ナフタレン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（367 mg, 0.49 mmol）のジクロロメタン（10 mL）中の溶液を、塩化水素のジオキサン中の溶液（4 N, 10 mL）で処理した。1時間後、その溶媒を減圧下で除去し、そして高真空に30分間置いた。その固体をN,N-ジメチルホルムアミド（2 mL）に溶解させ、そしてN-メチルモルホリン（136 μ L, 1.23 mmol）をこの溶液に添加した。別の容器内で、COMU（232 mg, 0.541 mmol）、およびN-メチルモルホリン（136 μ L, 1.23 mmol）を、（R）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-2-フェニル酢酸（113 mg, 0.541 mmol）のジクロロメタン（2 mL）中の溶液に添加した。これを5分間攪拌し、そして両方の溶液を合わせた。15分後、この混合物をトリフルオロ酢酸で中和し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。得られたDMF溶液を、水中0.1%のTFAおよびアセトニトリル中0.1%のTFAのアセトニトリル溶出液の溶出液を用いる逆相HPLCに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を凍結乾燥により除去して、[1-（2-（4-（4-（6-（2-（1-（2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル）-ピロリジン-2-イル）-3H-イミダゾール-4-イル）-ナフタレン-2-イル）-フェニル）-1H-イミダゾール-2-イル）-4-オキソ-ピロリジン-1-カルボニル）-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル（121 mg, 0.14 mmol, 28%）を得た。 $C_{47}H_{48}N_8O_7$ calculated 836.3 observed $[M+1]^+$ 837.4; $rt = 1.71$ 分。

20

30

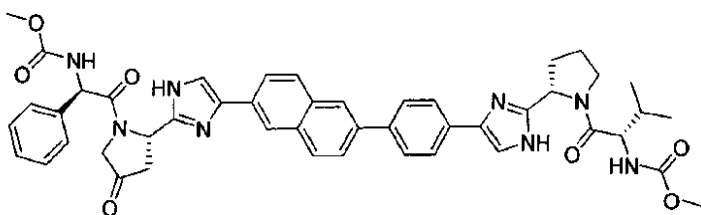
【2079】

（実施例B0）

40

【2080】

【化892】



50

[1-(2-{4-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-オキソ-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：
 [1-(2-{4-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-オキソ-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、
 実施例 BN に従って、(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(4-(6-(4-(2-(
 ((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
 を (S)-2-(5-(6-(4-(2-(
 ((2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミ
 ダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに使用して
 調製した。C₄₇H₄₈N₈O₇ calculated 836.3 observed [M+1]⁺ 837.4; rt = 1.68 分。

10

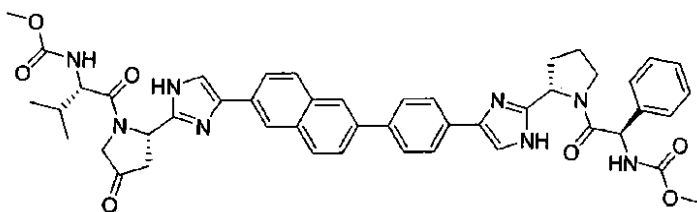
20

【2081】

(実施例 BP)

【2082】

【化893】



30

[1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-オキソ-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：
 [1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-オキソ-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、
 実施例 BN に従って、(S)-2-(4-(4-(6-(2-(
 ((2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル
 を (S)-2-(5-(6-(4-(2-(
 ((2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミ
 ダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに使用して

40

50

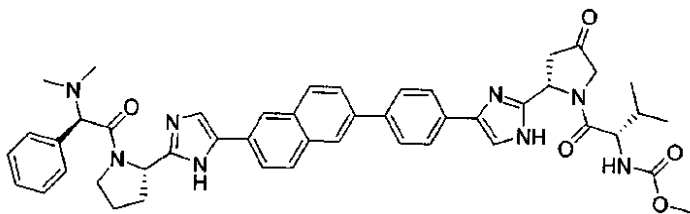
調製した。C₄₇H₄₈N₈O₇ calculated 836.3 observed [M+1]⁺ 837.5; rt = 1.70分。

【2083】

(実施例 B Q)

【2084】

【化894】



10

[1-(2-{4-[4-(6-{2-[1-(2-ジメチルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-オキソ-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: [1-(2-{4-[4-(6-{2-[1-(2-ジメチルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-オキソ-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、実施例 B Nに従って、(R)-2-(ジメチルアミノ)-2-フェニル酢酸を(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸の代わりに使用して調製した。C₄₇H₅₀N₈O₅ calculated 806.4 observed [M+1]⁺ 807.4; rt = 1.51分。

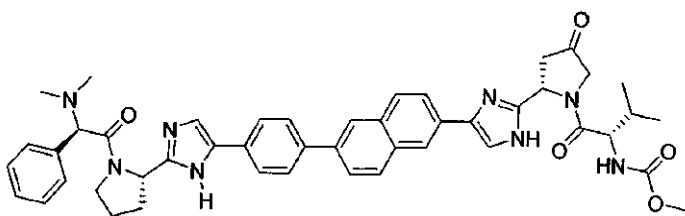
20

【2085】

(実施例 B R)

【2086】

【化895】



30

40

[1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-ジメチルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-オキソ-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: [1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-ジメチルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-オキソ-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、実施例 B Nに従って、

50

(R)-2-(ジメチルアミノ)-2-フェニル酢酸を(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸の代わりに使用し、そして(S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに使用して調製した。 $C_{47}H_{50}N_8O_5$ calculated 806.4 observed $[M+1]^+$ 807.3; rt = 1.55 分。

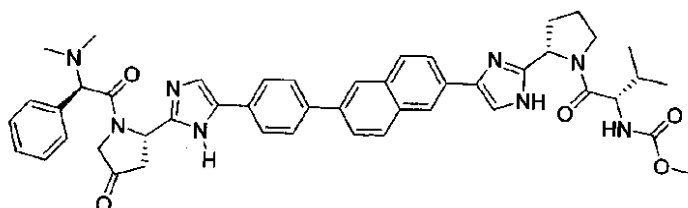
10

【2087】

(実施例BS)

【2088】

【化896】



20

[1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-オキソ-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: [1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-オキソ-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、実施例BNに従って、(R)-2-(ジメチルアミノ)-2-フェニル酢酸を(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸の代わりに使用し、そして(2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに使用して調製した。 $C_{47}H_{50}N_8O_5$ calculated 806.4 observed $[M+1]^+$ 807.3; rt = 1.53 分。

30

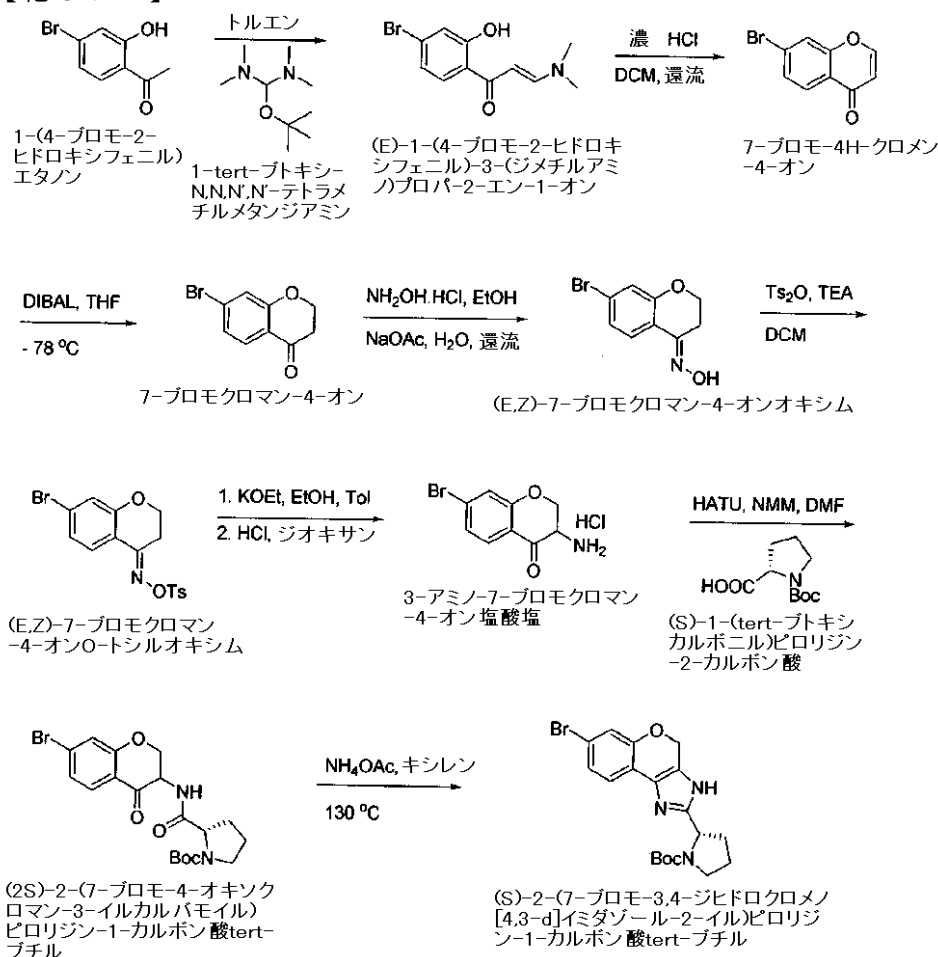
40

【2089】

(実施例BT)

【2090】

【化 8 9 7】



10

20

(E)-1-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)-3-(ジメチルアミノ)プロパ-2-エン-1-オン：1-tert-ブトキシ-N,N,N',N'-テトラメチルメタンジアミン (19.2 mL, 93.0 mmol) の溶液および 1-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン (10 g, 46.5 mmol) のトルエン (100 mL) 中の溶液を、35 °C で 16 時間、そして 80 °C で 1 時間加熱した。その溶媒を減圧下で除去した。得られた固体を、ジクロロメタンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(E)-1-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)-3-(ジメチルアミノ)プロパ-2-エン-1-オン (10.4 g, 38.5 mmol, 82%) を得た。

30

【2091】

7-ブロモ-4H-クロメン-4-オン：濃塩酸の溶液 (30 mL) を、(E)-1-(4-ブロモ-2-ヒドロキシフェニル)-3-(ジメチルアミノ)プロパ-2-エン-1-オン (10.4 g, 38.5 mmol) のジクロロメタン (250 mL) 中の溶液に添加した。この混合物を 30 分間加熱還流し、そして室温まで冷却した。その水相をジクロロメタン (20 mL) で抽出した。合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウム (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その溶媒を減圧下で除去して、7-ブロモ-4H-クロメン-4-オン (8.7 g, 38.5 mmol, 100%) を得た。

40

【2092】

7-ブロモクロマン-4-オン：ジイソブチルアルミニウムヒドライドのヘプタン中の溶液 (1.0 M, 60 mL, 60.0 mmol) を、7-ブロモ-4H-クロメン-4-オ

50

ン (4.5 g, 20.0 mmol) のテトラヒドロフラン中の溶液に、 -78°C アルゴン雰囲気下で、30 分間かけて滴下により添加した。30 分後、この反応をシリカゲル (10 g) と水 (10 mL) との混合物でクエンチした。この混合物を室温まで温め、そしてセライトで濾過し、そしてそのテトラヒドロフランを減圧下で除去した。その残渣をクロロホルム (100 mL) に溶解させ、そして水酸化ナトリウム (1 N, 25 mL) で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。この混合物を濾過し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、ジクロロメタンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、7-ブロモクロマン-4-オン (3.57 g, 15.7 mmol, 78%) を得た。

【2093】

(E, Z)-7-ブロモクロマン-4-オンオキシム：酢酸ナトリウム (3.86 g, 47.2 mmol) の水 (30 mL) 中の溶液を、7-ブロモクロマン-4-オン (3.57 g, 15.7 mmol) およびヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.64 g, 23.5 mmol) のエタノール (70 mL) 中の溶液に添加した。この混合物を15 分間加熱還流した。この混合物を室温まで冷却し、そして水 (50 mL) で希釈した。得られた固体を濾過により単離し、水 (50 mL) で洗浄し、そしてトルエンと共沸させて、(E, Z)-7-ブロモクロマン-4-オンオキシム (3.5 g, 14.5 mmol, 92%) を得た。

【2094】

(E, Z)-7-ブロモクロマン-4-オンオートシルオキシム：p-トルエンスルホン酸無水物 (5.19 g, 15.9 mmol) を、(E, Z)-7-ブロモクロマン-4-オンオキシム (3.5 g, 14.5 mmol) およびトリエチルアミン (2.42 mL, 17.4 mmol) のジクロロメタン (125 mL) 中の溶液に添加した。1 時間後、この混合物を水 (3×20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その溶媒を減圧下で除去して、(E, Z)-7-ブロモクロマン-4-オンオートシルオキシム (5.5 g, 14.3 mmol, 98%) を得た。

【2095】

3-アミノ-7-ブロモクロマン-4-オン塩酸塩：カリウムエトキシドのエタノール中の溶液 (24 重量%, 5.3 mL, 15.1 mmol)、次いで水 (1 mL) を、(E, Z)-7-ブロモクロマン-4-オンオートシルオキシム (5.5 g, 14.3 mmol) の、トルエン (60 mL) およびエタノール (30 mL) 中の溶液に添加した。16 時間後、塩化水素のジオキサン中の溶液 (4 N, 20 mL) を添加し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。その残渣をジエチルエーテル (50 mL) と一緒に攪拌した。得られた固体を濾過により単離して、3-アミノ-7-ブロモクロマン-4-オン塩酸塩 (2.5 g, 8.9 mmol, 62%) を得た。

【2096】

(2S)-2-(7-ブロモ-4-オキソクロマン-3-イルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル：N-メチルモルホリン (2.14 mL, 19.4 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 中の、(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (1.93 g, 8.98 mmol) と 2-(1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (3.41 g, 8.98 mmol) との混合物に添加した。5 分後、3-アミノ-7-ブロモクロマン-4-オン塩酸塩 (2.5 g, 8.9 mmol) および N-メチルモルホリン (2.14 mL, 19.4 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 中の溶液を添加した。1 時間後、この混合物を酢酸エチル (100 mL)、および水 (2×25 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (25 mL)、飽和塩化アンモニウム (25 mL) で希釈し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。この混合物を濾過し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、(酢酸エチル中 10% のメタノール) およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(2S)-2-

10

20

30

40

50

(7-ブロモ-4-オキソクロマン-3-イルカルバモイル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.23 g, 7.35 mmol, 84%) を得た。

【2097】

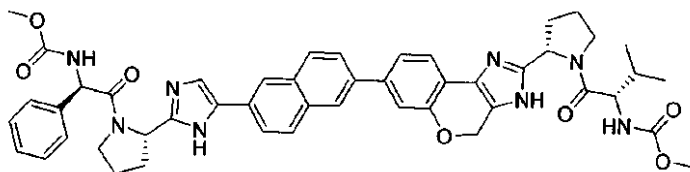
(S)-2-(7-ブロモ-3,4-ジヒドロクロメノ[4,3-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: (2S)-2-(7-ブロモ-4-オキソクロマン-3-イルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.23 g, 7.35 mmol) および酢酸アンモニウム (5.6 g, 73.5 mmol) の、キシレン (40 mL) 中の混合物を 130 °C で 2 時間加熱した。この反応物を室温まで冷却した。このキシレンを減圧下で除去し、そしてその残渣をジクロロメタン (100 mL) で希釈した。気体の発生が静まるまで、飽和重炭酸ナトリウム (200 mL) を攪拌しながらゆっくりと添加した。相を分離し、そしてその水相をジクロロメタン (50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。この混合物を濾過し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、(酢酸エチル中 10% のメタノール) およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(S)-2-(7-ブロモ-3,4-ジヒドロクロメノ[4,3-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.77 g, 4.21 mmol, 57%) を得た。

【2098】

(実施例 BU)

【2099】

【化 898】



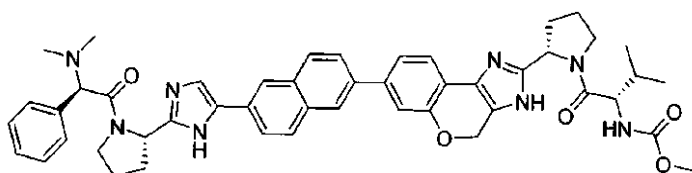
(1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-3,4-ジヒドロクロメノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-3,4-ジヒドロクロメノ[3,4-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを、実施例 DG に従って、(S)-2-(7-ブロモ-3,4-ジヒドロクロメノ[4,3-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (S)-2-(7-ブロモ-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに使用して調製した。C₄₈H₅₀N₈O₇ calculated 850.4 observed [M+1]⁺ 851.2; rt = 1.80 分。

【2100】

(実施例 BV)

【2101】

【化 8 9 9】



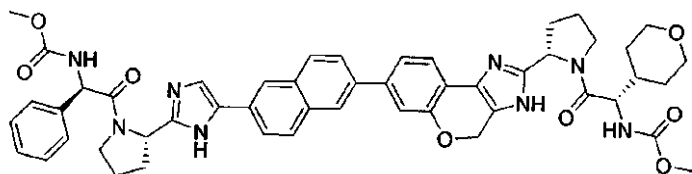
(1 - {2 - [7 - (6 - {2 - [1 - (2 - ジメチルアミノ - 2 - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル} - ナフタレン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロクロメノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2 - メチル - プロピル) - カルバミン酸メチルエステル: (1 - {2 - [7 - (6 - {2 - [1 - (2 - ジメチルアミノ - 2 - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル} - ナフタレン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロクロメノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボニル} - 2 - メチル - プロピル) - カルバミン酸メチルエステルを、実施例 D G に従って、(S) - 2 - (7 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (S) - 2 - (7 - ブロモ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの代わりに使用し、そしてジメチルアミノ - フェニル - 酢酸をメトキシカルボニルアミノ - フェニル - 酢酸の代わりに使用して調製した。
 $C_{48}H_{52}N_8O_5$ calculated 820.4 observed $[M+1]^+$ 821.3; rt = 1.57 分。

【2102】

(実施例 BW)

【2103】

【化 9 0 0】



[2 - {2 - [7 - (6 - {2 - [1 - (2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル} - ナフタレン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロクロメノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - エチル] - カルバミン酸メチルエステル: [2 - {2 - [7 - (6 - {2 - [1 - (2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル} - ナフタレン - 2 - イル) - 3, 4 - ジヒドロクロメノ [3, 4 - d] イミダゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - イル} - 2 - オキソ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - エチル] - カルバミン酸メチルエステルを、実施例 D G に従って、(S) - 2 - (7 - ブロモ - 3, 4 - ジヒドロクロメノ [4, 3 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (S) - 2 - (7 - ブロモ - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの代わりに使用し、そしてメトキシカルボニ

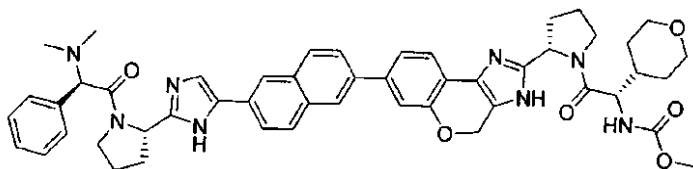
ルアミノー（テトラヒドロピラン-4-イル）-酢酸を2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸の代わりに使用して調製した。 $C_{50}H_{52}N_8O_8$ calculated 892.4 observed $[M+1]^+$ 893.3; rt = 1.79分。

【2104】

（実施例BX）

【2105】

【化901】



10

〔2-〔2-〔7-〔6-〔2-〔1-〔2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセチル〕-ピロリジン-2-イル〕-3H-イミダゾール-4-イル〕-ナフタレン-2-イル〕-3,4-ジヒドロクロメノ〔3,4-d〕イミダゾール-2-イル〕-ピロリジン-1-イル〕-2-オキソ-1-〔テトラヒドロピラン-4-イル〕-エチル〕-カルバミン酸メチルエステル：〔2-〔2-〔7-〔6-〔2-〔1-〔2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセチル〕-ピロリジン-2-イル〕-3H-イミダゾール-4-イル〕-ナフタレン-2-イル〕-3,4-ジヒドロクロメノ〔3,4-d〕イミダゾール-2-イル〕-ピロリジン-1-イル〕-2-オキソ-1-〔テトラヒドロピラン-4-イル〕-エチル〕-カルバミン酸メチルエステルを、実施例DGに従って、（S）-2-（7-ブロモ-3,4-ジヒドロクロメノ〔4,3-d〕イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを（S）-2-（7-ブロモ-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト〔1,2-d〕イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに使用し、そしてジメチルアミノ-フェニル-酢酸をメトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸の代わりに使用し、そしてメトキシカルボニルアミノ-（テトラヒドロピラン-4-イル）-酢酸を2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸の代わりに使用して調製した。 $C_{50}H_{54}N_8O_6$ calculated 862.4 observed $[M+1]^+$ 863.2; rt = 1.58分。

20

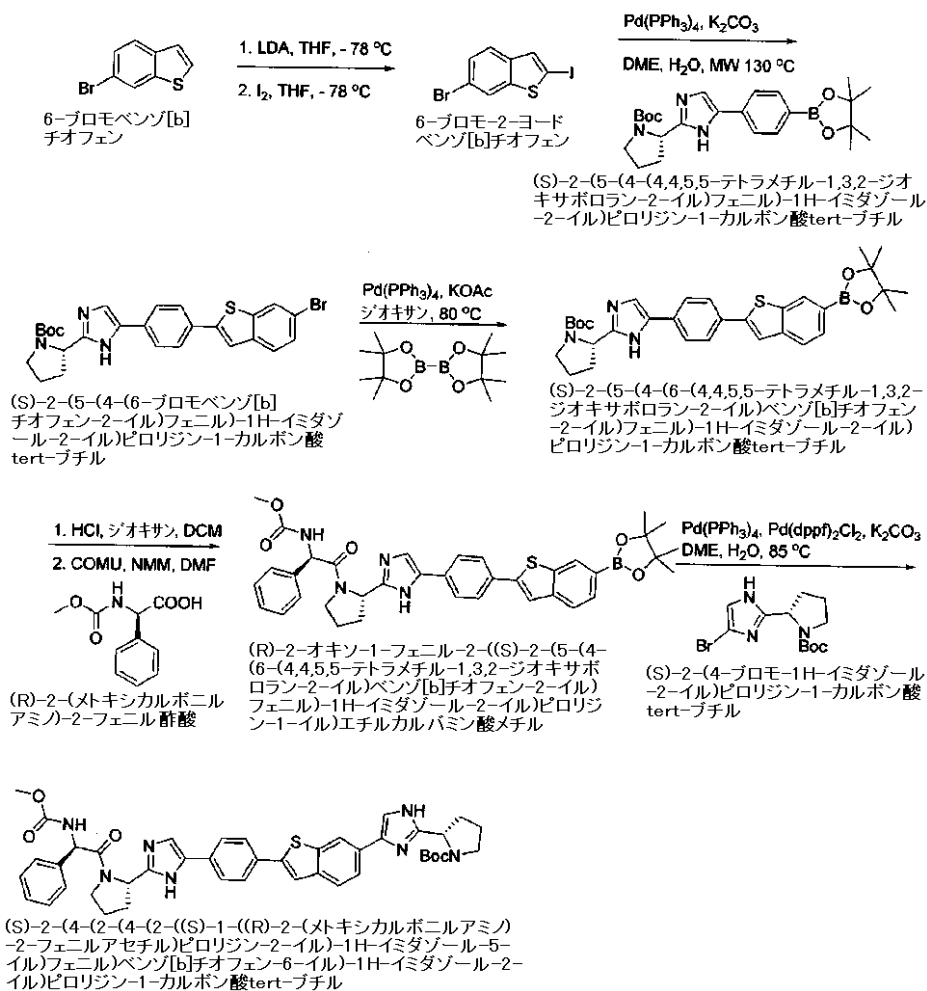
30

【2106】

（実施例BY）

【2107】

【化 9 0 2】



10

20

30

40

50

6-ブロモ-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン：リチウムジイソプロピルアミドの溶液（2.0 M, 1.41 mL, 2.8 mmol）を、6-ブロモベンゾ[b]チオフェン（500 mg, 2.4 mmol）のテトラヒドロフラン（10 mL）中の溶液に、-78 °Cアルゴン下で滴下により添加した。30分後、ヨウ素（716 mg, 2.8 mmol）のテトラヒドロフラン（3 mL）中の溶液を滴下により添加した。このヨウ素は迅速に脱色した。30分後、この反応を亜硫酸ナトリウムの水溶液（1.0 M, 10 mL）でクエンチした。ブライン（50 mL）を添加し、そしてこの混合物をジクロロメタン（3 × 25 mL）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その溶媒を減圧下で除去して、6-ブロモベンゾ[b]チオフェン（702 mg, 2.07 mmol, 88%）を得た。

【2108】

(S)-2-(5-(4-(6-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル：6-ブロモベンゾ[b]チオフェン（702 mg, 2.07 mmol）、(S)-2-(5-(4-(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)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（700 mg, 1.59 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（184 mg, 0.15 mmol）、炭酸カリウム（440 mg, 3.19 mmol）の、水（2 mL）およびジメトキシエタン（10 mL）中の混合物を、マイクロ

波反応器中 130℃で30分間加熱した。このジメトキシエタンを減圧下で除去した。得られた残渣を水(15 mL)とジクロロメタン(15 mL)との間で分配した。相を分離し、そしてその水相をジクロロメタン(20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その溶媒を減圧下で除去し、そして得られた残渣を、(酢酸エチル中10%のメタノール)およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(S)-2-(5-(4-(6-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(302 mg, 0.58 mmol, 36%)を得た。

【2109】

(S)-2-(5-(4-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル:(S)-2-(5-(4-(6-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(302 mg, 0.57 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(292 mg, 1.15 mmol)、酢酸カリウム(113 mg, 1.15 mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(66 mg, 0.0575 mmol)のジメトキシエタン(5 mL)中の混合物を80℃で16時間加熱した。その溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をジクロロメタン(10 mL)に溶解させ、そして半飽和重炭酸ナトリウム(5 mL)、ブライン(5 mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。この混合物を濾過し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を、(酢酸エチル中10%のメタノール)およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(S)-2-(5-(4-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(328 mg, 0.56 mmol, 98%)を得た。

【2110】

(R)-2-オキソ-1-フェニル-2-((S)-2-(5-(4-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エチルカルバミン酸メチル:塩化水素のジオキサン中の溶液(4 N, 5 mL)を、(S)-2-(5-(4-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(328 mg, 0.56 mmol)のジクロロメタン(5 mL)中の溶液に添加した。気体の発生が観察された。20分後、その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣を高真空下に30分間置いた。その固体をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶解させ、そしてN-メチルモルホリン(158 μL, 1.43 mmol)をこの溶液に添加した。別の容器内で、COMU(258 mg, 0.605 mmol)およびN-メチルモルホリン(158 μL, 1.43 mmol)を、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(126 mg, 0.604 mmol)のジクロロメタン(3 mL)中の溶液に添加した。これを5分間攪拌し、そして両方の溶液を合わせた。15分後、この混合物を酢酸エチル(20 mL)で希釈し、そして水(5 mL)およびブライン(5 mL)で洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣を、(酢酸エチル中10%のメタノール)およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(R)-2-オキソ-1-フェニル-2-((S)-2-(5-(4-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1

10

20

30

40

50

ーイル) エチルカルバミン酸メチル (261mg, 0.39mmol, 69%) を得た。

【2111】

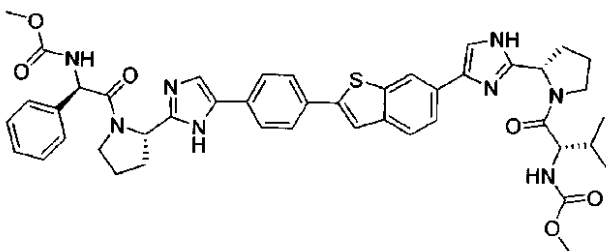
(S)-2-(4-(2-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: (R)-2-オキソ-1-フェニル-2-((S)-2-(5-(4-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エチルカルバミン酸メチル (261mg, 0.39mmol)、(S)-2-(4-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (125mg, 0.39mmol)、およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (45mg, 0.039mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-塩化パラジウム(II)ジクロロメタン錯体 (29mg, 0.039mmol)、炭酸カリウム (109mg, 0.78mmol)、ジメトキシエタン (5mL)、および水 (1mL) の混合物を 85℃ で 16 時間加熱した。その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣をジクロロメタン (15mL) に溶解させ、そして水 (5mL) およびブライン (5mL) で洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣を、(酢酸エチル中 10% のメタノール) およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(S)-2-(4-(2-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (88mg, 0.011mmol, 28%) を得た。

【2112】

(実施例 B Z)

【2113】

【化903】



[1-(2-{4-[2-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-6-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: [1-(2-{4-[2-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-6-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、実施例 A A に従って、(S)-2-(4-(2-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (88mg, 0.011mmol, 28%) を得た。

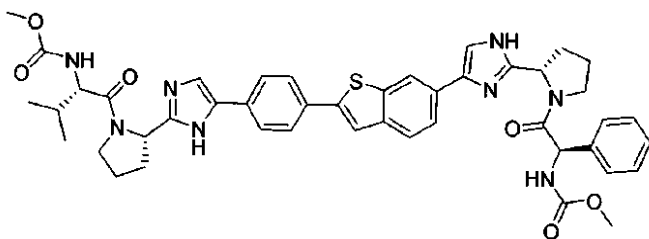
1 H-イミダゾール-5-イル) フェニル) ベンゾ [b] チオフェン-6-イル) -1 H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル) ピロリジン-2-イル) -1 H-イミダゾール-5-イル) ナフタレン-2-イル) フェニル) -1 H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに使用し、そして2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸をメトキシカルボニルアミノ-フェニル-酪酸の代わりに使用して調製した。C₄₅H₄₈N₈O₆S calculated 828.3 observed [M+1]⁺ 829.5; rt = 1.90分。

【2114】

(実施例CA)

【2115】

【化904】



[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]}-1 H-イミダゾール-4-イル]}-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-フェニル]-1 H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]}-1 H-イミダゾール-4-イル]}-ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)-フェニル]-1 H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、
実施例AAに従って、2-{4-[2-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]}-3 H-イミダゾール-4-イル]}-フェニル)-ベンゾ [b] チオフェン-6-イル]-1 H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを (S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S, 4S)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル) ピロリジン-2-イル) -1 H-イミダゾール-5-イル) ナフタレン-2-イル) フェニル) -1 H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに使用して調製した。C₄₅H₄₈N₈O₆S calculated 828.3 observed [M+1]⁺ 829.5; rt = 1.89分。

【2116】

(実施例CB)

【2117】

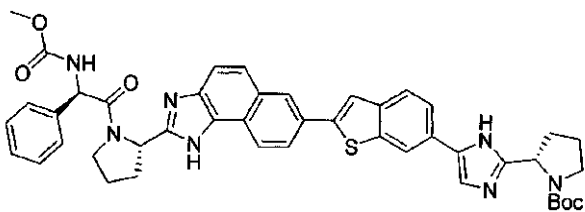
10

20

30

40

【化 9 0 5】



10

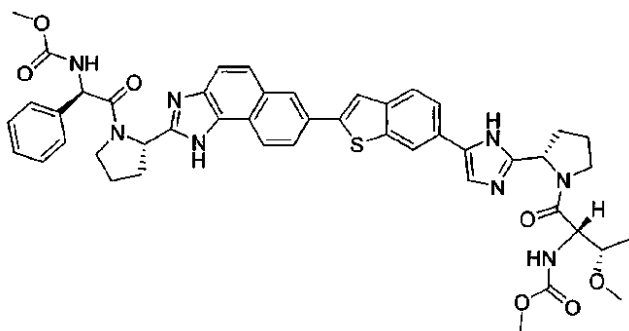
(S)-2-(5-(2-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: (S)-2-(5-(2-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル)ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを、実施例BYに従って、(S)-2-(7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを(S)-2-(5-(4-(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)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに使用して調製した。

【 2 1 1 8 】

(实施例 C C)

【 2 1 1 9 】

【化 9 0 6】



30

(2-メトキシ-1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル}-ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル：(2-メトキシ-1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル}-ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを、実施例BZに従って、(S)-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(S)-2-(5-(4-(

50

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)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルの代わりに使用し、そして3-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸を2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸の代わりに使用して調製した。C₄₇H₄₈N₈O₇S calculated 868.3 observed [M+1]⁺ 868.8; rt = 2.06分。

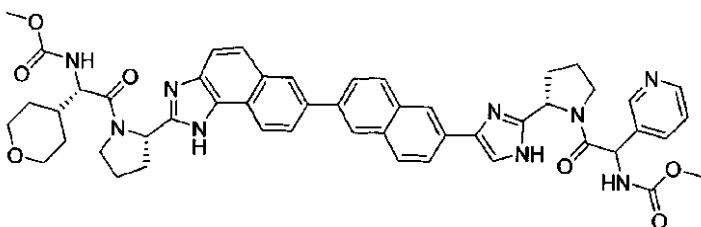
【2120】

(実施例C D)

【2121】

【化907】

10



20

[2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-ピリジン-3-イル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル: [2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-ピリジン-3-イル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステルを、実施例DRに従って、メトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロピラン-4-イル)-酢酸を2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸の代わりに使用し、そして2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(ピリジン-3-イル)酢酸を(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸の代わりに使用して調製した。C₅₀H₅₁N₉O₇ calculated 889.4 observed [M+1]⁺ 890.1; rt = 1.76分。

30

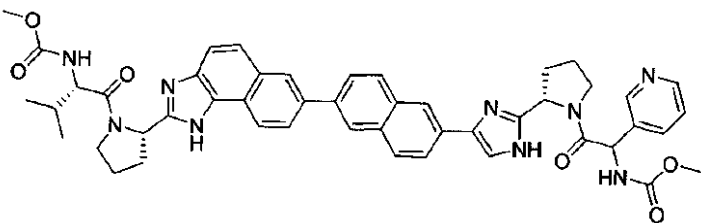
【2122】

(実施例C E)

【2123】

【化908】

40



(1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-ピリジ

50

ン-3-イル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-
 ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピ
 ロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル：
 (1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-ピリジン
 -3-イル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-
 ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピ
 ロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを、
 実施例DRに従って、2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(ピリジン-3-イル)
 酢酸を(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸の代わりに使用し
 て調製した。C₄₈H₄₉N₉O₆ calculated 847.4 observed [M+1]⁺ 847.9; rt = 1.81分。

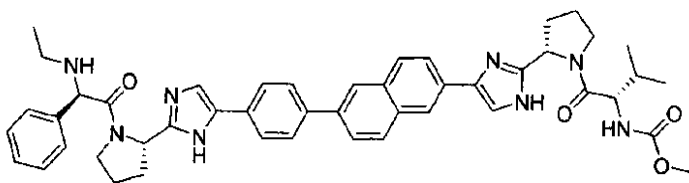
10

【2124】

(実施例CF)

【2125】

【化909】



20

[1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-エチルアミノ-2-フェニル-ア
 セチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナ
 フタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル
)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：[1-(2-{4-[6-
 (4-{2-[1-(2-エチルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-
 イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H
 -イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]
 -カルバミン酸メチルエステルを、実施例ETに従って、(R)-2-(エチルアミノ)
 -2-フェニル酢酸を2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオン酸の代
 わりに使用して調製した。C₄₇H₅₂N₈O₄ calculated 792.4
 observed [M+1]⁺ 793.4; rt = 1.68分。

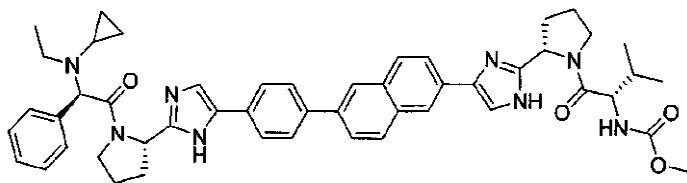
30

【2126】

(実施例CG)

【2127】

【化910】



40

(S)-1-((S)-2-(4-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-
 (シクロプロピル(エチル)アミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)
 -1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾ

50

ール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: (S)-1-((S)-2-(4-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(シクロプロピル(エチル)アミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを、実施例ETに従って、(R)-2-(シクロプロピル(エチル)アミノ)-2-フェニル酢酸を2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルプロピオン酸の代わりに使用して調製した。 $C_{50}H_{56}N_8O_4$ calculated 832.4 observed $[M+1]^+$ 833.3; rt = 2.23分。

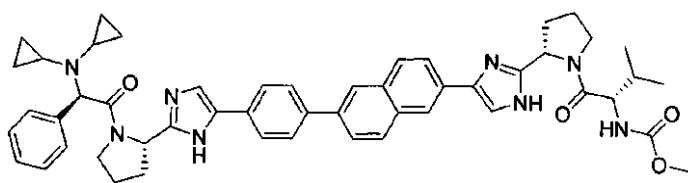
10

【2128】

(実施例CH)

【2129】

【化911】



20

[1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-ジシクロプロピルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチルプロピル]-カルバミン酸メチルエステル: [1-(2-{4-[6-(4-{2-[1-(2-ジシクロプロピルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチルプロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、実施例ETに従って、(R)-2-(ジシクロプロピルアミノ)-2-フェニル酢酸を2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルプロピオン酸の代わりに使用して調製した。 $C_{51}H_{56}N_8O_4$ calculated 844.4 observed $[M+1]^+$ 845.2; rt = 1.73分。

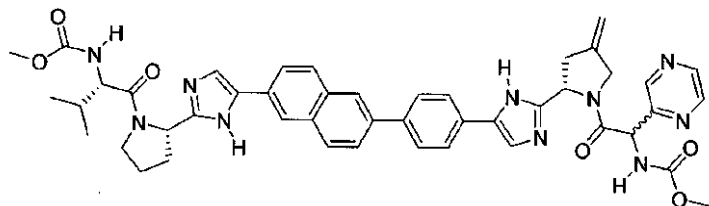
30

【2130】

(実施例CI)

【2131】

【化912】



40

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-ピラジン-2-イルアセチル)-4-メチレンピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2

50

－イル}－ピロリジン－1－カルボニル)－2－メチル－プロピル]－カルバミン酸メチルエステル

{2－[2－(5－{4－[6－(2－{1－[2－メトキシカルボニルアミノ－2－(テトラヒドロピラン－4－イル)－アセチル]－ピロリジン－2－イル}－3H－イミダゾール－4－イル)－ナフタレン－2－イル]－フェニル}－1H－イミダゾール－2－イル)－4－メチレン－ピロリジン－1－イル]－2－オキソ－1－ピリジン－3－イル－エチル}－カルバミン酸メチルエステル(実施例CL)と同様に、2－{5－[4－(6－{2－[1－(2－メトキシカルボニルアミノ－3－メチル－ブチリル)－ピロリジン－2－イル]－3H－イミダゾール－4－イル}－ナフタレン－2－イル)－フェニル]－1H－イミダゾール－2－イル}－4－メチレン－ピロリジン－1－カルボン酸 tert－ブチルエステルから調製した。

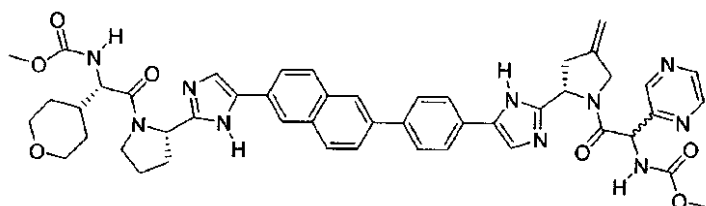
LCMS－ESI⁺: calc'd for C₄₆H₄₈N₁₀O₆: 836.9 (M⁺) found: 837.8 (M + H⁺)。

【2132】

(実施例CJ)

【2133】

【化913】



{2－[2－(5－{4－[6－(2－{1－[2－メトキシカルボニルアミノ－2－(テトラヒドロピラン－4－イル)－アセチル]－ピロリジン－2－イル}－3H－イミダゾール－4－イル)－ナフタレン－2－イル]－フェニル}－1H－イミダゾール－2－イル)－4－メチレン－ピロリジン－1－イル]－2－オキソ－1－ピラジン－2－イル－エチル}－カルバミン酸メチルエステル

{2－[2－(5－{4－[6－(2－{1－[2－メトキシカルボニルアミノ－2－(テトラヒドロピラン－4－イル)－アセチル]－ピロリジン－2－イル}－3H－イミダゾール－4－イル)－ナフタレン－2－イル]－フェニル}－1H－イミダゾール－2－イル)－4－メチレン－ピロリジン－1－イル]－2－オキソ－1－ピリジン－3－イル－エチル}－カルバミン酸メチルエステル(実施例CL)と同様に、最後のカップリング工程においてアミノ酸誘導体を置き換えて調製した。

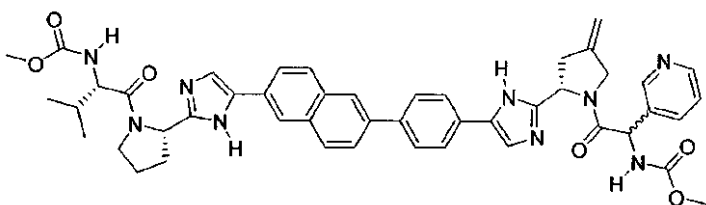
LCMS－ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₀N₁₀O₇: 878.9 (M⁺) found: 879.3 (M + H⁺)。

【2134】

(実施例CK)

【2135】

【化914】



10

20

30

40

50

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-ピリジン-3-イル)-アセチル]-4-メチレン-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

{2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチレン-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-ピリジン-3-イル-エチル}-カルバミン酸メチルエステル (実施例 CL) と同様に、2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルから調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₄₉N₉O₆: 835.9 (M⁺) found: 836.4 (M⁺ + H⁺)。

10

20

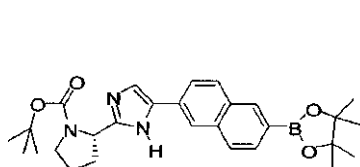
30

【2136】

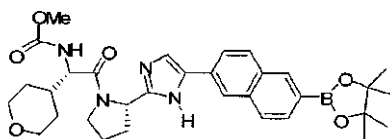
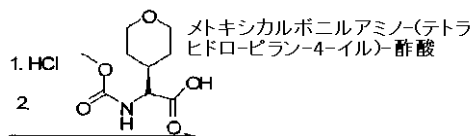
(実施例 CL)

【2137】

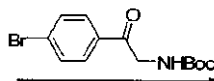
【化915】



2-[5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

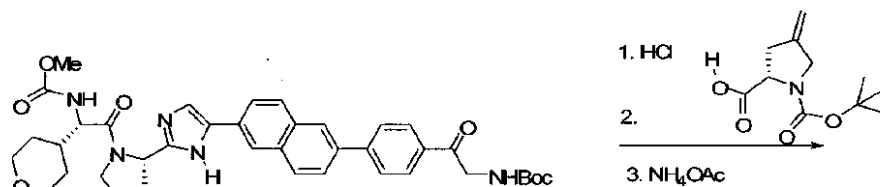


[2-オキソ-1-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-2-[5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル

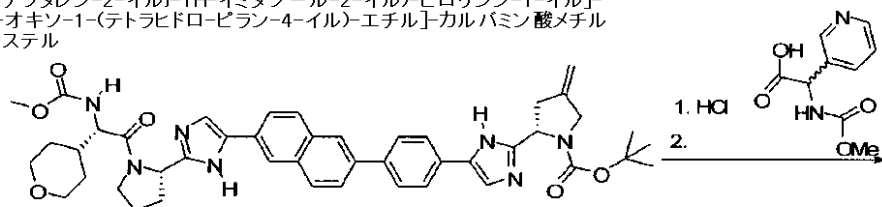


【2138】

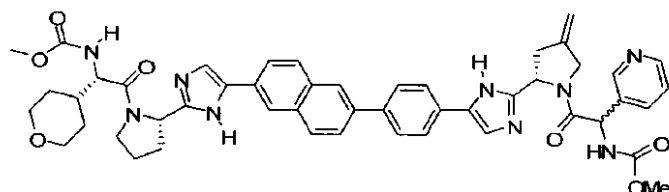
【化 9 1 6】



[2-[2-(5-[6-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル



2-(5-[4-[6-(2-[1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



[2-[2-(5-[4-[6-(2-[1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチレン-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-ピリジン-3-イル-エチル]-カルバミン酸メチルエステル

10

20

[2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-2-(2-{5-[6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル:

30

2-{5-[6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (350 mg, 0.717 mmol) をDCM (8 mL) に室温で溶解させた。HCl (ジオキサン中4 N, 8 mL) を添加し、そして室温での攪拌を続けた。全ての出発物質が消費された後に、その揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をDMFに溶解させた。メトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酢酸 (155 mg, 0.715 mmol)、DIEA (276.6 mg, 2.1 mmol)、およびHATU (272 mg, 0.715 mmol) を添加した。全ての出発物質が消費された後に、この反応物をEtOAcで希釈し、そしてブライン/水性重炭酸塩で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過して溶媒を減圧中でエバポレートして、粗製生成物を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc/ヘキサン) により精製して、355 mgを得た。

40

【2139】

[2-[2-(5-{6-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル

50

[2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-2-(2-{5-[6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル(200mg, 0.34mmol)、[2-(4-ブロモフェニル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(106mg, 0.34mmol)、Pd[PPh₃]₄(39.2mg, 0.034mmol)、炭酸カリウム(117mg, 0.85mmol)を、DME(2.5mL)および水(0.3mL)中で、マイクロ波中120℃で22分間加熱した。ブライン(1mL)を添加し、そしてその有機層を単離し、そしてその揮発性物質を除去した。その生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: EtOAc/ヘキサン)により精製して、183mgを得た。

10

【2140】

2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

[2-[2-(5-{6-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル(183mg, 0.265mmol)をDCM(2mL)に溶解させ、そしてHCl(ジオキサン中4N)を添加した。室温での攪拌を続けた。全ての出発物質が消費された後に、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。その粗製物質をDMF(1.5mL)に溶解させ、そして4-メチレン-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(60.1mg, 0.265mmol)、DIEA(102mg, 0.895mmol)、およびHATU(100.7mg, 0.265mmol)を添加し、そして室温での攪拌を続けた。その粗製反応物をEtOAcで希釈し、そしてブライン/重炭酸塩水溶液で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより、粗製生成物(240mg)を得た。この物質をm-キシレン(4mL)に130℃で溶解させた。酢酸アンモニウム(200mg)を添加し、そしてこの反応物を130℃で加熱した。2時間後、この反応物を室温まで冷却した。全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてそしてその粗製物質をEtOAcとブライン/重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより、粗製生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィーによる精製により、生成物(170.4mg)を得た。

20

30

【2141】

{2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチレン-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-ピリジン-3-イル-エチル}-カルバミン酸メチルエステル

40

2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(64mg, 0.0816mmol)をDCM(1mL)に溶解させ、そしてHCl(ジオキサン中4N, 1mL)を添加した。20分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。その粗製物質をDMF(1mL)に溶解させ、そしてメトキシカルボニルアミノ-ピリジン-3-イル-酢酸/NaCl(1:1, 22mg, 0.0816mmol)、HATU(31mg, 0.0816mmol)、およびDIEA(31.5mg, 0.245mmol)を添加し、そして室温での攪拌を続けた。30分後、水性HCl(1N, 0.1mL)を添加

50

し、そしてその反応混合物をRP-HPLC（溶出液：水／MeCN（0.1%のTFAを含む））により精製した。生成物を含む画分を凍結乾燥させて、生成物（8.9mg）を得た。

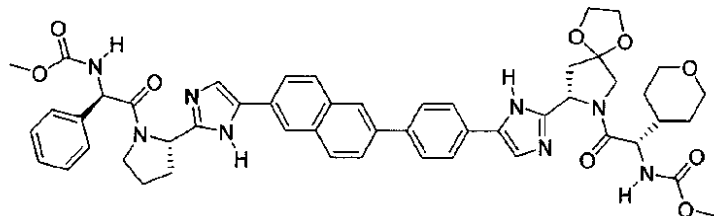
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₁N₉O₇: 877.9 (M⁺) found: 878.1 (M + H⁺)。

【2142】

（実施例CM）

【2143】

【化917】



10

[2-(8-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-7-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル

20

(S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルと同様に、対応するアミノ酸カルバメートの代用物を用いて調製した。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₁H₅₄N₈O₉: 923.0 (M⁺) found: 923.8 (M + H⁺)。

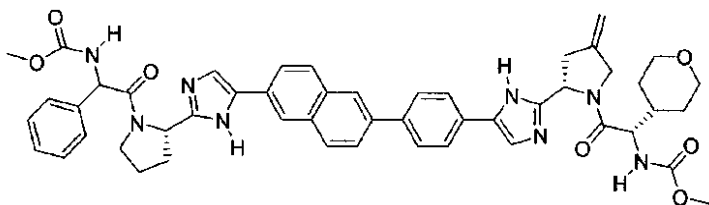
30

【2144】

（実施例CN）

【2145】

【化918】



40

[2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-メチレン-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル

{2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-

50

(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチレン-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-ピリジン-3-イル-エチル}-カルバミン酸メチルエステルと同様に、2-{5-[4-(6-{2-[1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから；HClにより媒介される脱保護およびアミド結合形成を使用し、その後、HBrにより媒介される脱保護および第二のアミド結合形成を行って、調製した。

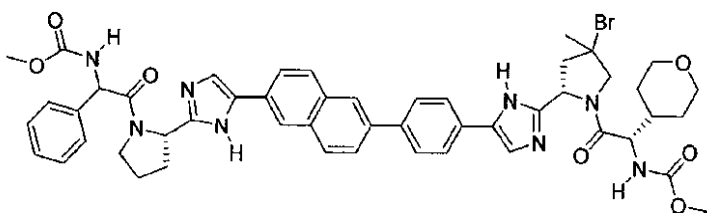
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₀H₅₂N₈O₇: 876.9 (M⁺) found: 877.5 (M + H⁺)。 10

【2146】

(実施例CO)

【2147】

【化919】



20

[2-(4-ブromo-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-メチル-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル

[2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-メチレン-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステルを導く反応混合物から単離した。

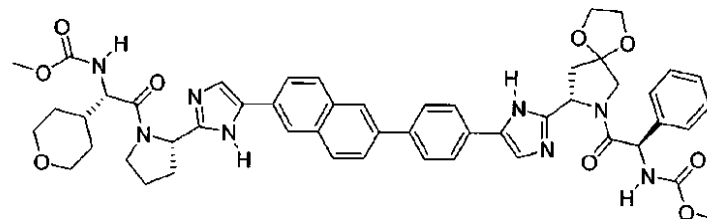
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₀H₅₃BrN₈O₇: 957.9 (M⁺) found: 956.9 / 959.7 (M + H⁺)。 30

【2148】

(実施例CP)

【2149】

【化920】



40

{2-[8-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-

50

{(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル}-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-7-イル]-2-オキソ-1-フェニル-エチル}-カルバミン酸メチルエステル

(S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナ-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチルエステルと同様に、対応するアミノ酸カルバメートの代用物を用いて調製した。

10

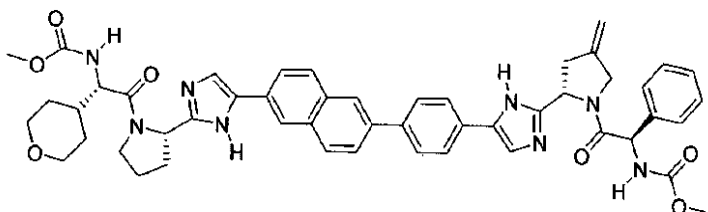
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₁H₅₄N₈O₉: 923.0
(M⁺) found: 923.3 (M + H⁺).

【2150】

(実施例CQ)

【2151】

【化921】



20

{2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチレン-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニル-エチル}-カルバミン酸メチルエステル

30

{2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチレン-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-ピリジン-3-イル-エチル}-カルバミン酸メチルエステルと同様に、最後のカップリング工程においてアミノ酸誘導体を置き換えて調製した。

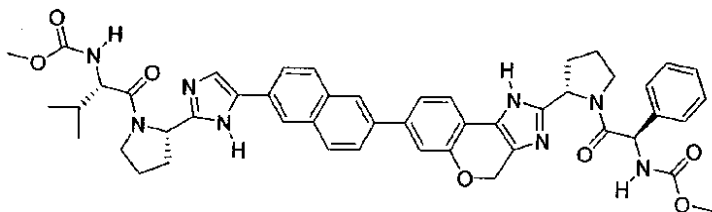
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₀H₅₂N₈O₇: 876.9
(M⁺) found: 877.2 (M + H⁺).

【2152】

(実施例CR)

【2153】

【化922】



40

50

(1- {2- [5- (6- {2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-1, 4-ジヒドロクロメノ [3, 4-d] イミダゾール-7-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

(1- {2- [7- (6- {2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-3, 4-ジヒドロクロメノ [3, 4-d] イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルと同様に、対応するメトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸代用物を用いて調製した。

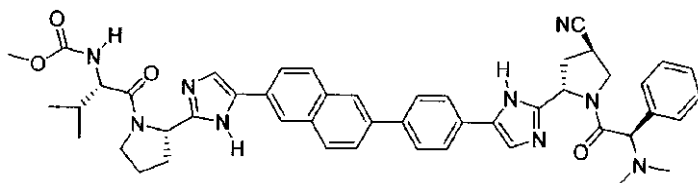
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₀N₈O₇: 850.9 (M⁺) found: 851.3 (M + H⁺)。

【2154】

(実施例CS)

【2155】

【化923】



[1- (2- {5- [6- (4- {2- [4-シアノ-1- (2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

[1- (2- {5- [6- (4- {2- [4-シアノ-1- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルと同様に、メトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸をジメチルアミノ-フェニル-酢酸で置き換えて調製した。

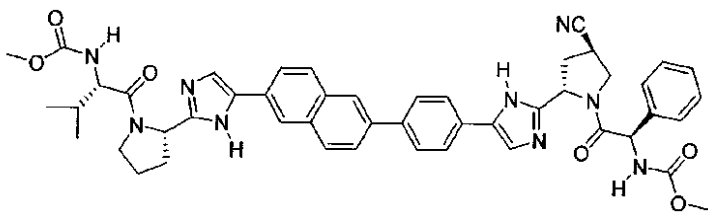
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₁N₉O₄: 817.9 (M⁺) found: 818.4 (M + H⁺)。

【2156】

(実施例CT)

【2157】

【化924】



10

20

30

40

50

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルと同様に、[1-(2-{5-[6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルおよび2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよびメトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸を使用して調製した。

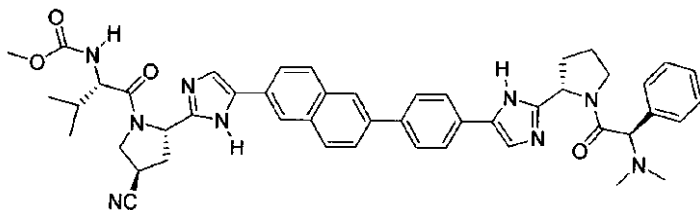
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₄₉N₉O₆: 847.9 (M⁺) found: 848.6 (M + H⁺)。

【2158】

(実施例CU)

【2159】

【化925】



[1-(4-シアノ-2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルと同様に、[1-(4-シアノ-2-{5-[6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルおよび2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよびジメチルアミノ-フェニル-酢酸を使用して調製した。

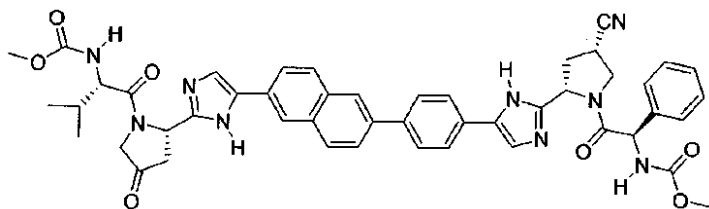
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₁N₉O₄: 817.9 (M⁺) found: 818.5 (M + H⁺)。

【2160】

(実施例CV)

【2161】

【化 9 2 6】



10

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-オキソ-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

[1-(2-{4-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-オキソ-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルと同様に、対応するアミノ酸カルバメートの代用物を用いて調製した。

20

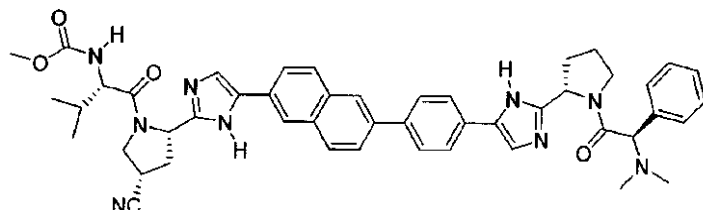
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₄₇N₉O₇: 861.9 (M⁺) found: 862.3 (M + H⁺)。

【2162】

(実施例CW)

【2163】

【化 9 2 7】



30

[1-(4-シアノ-2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルと同様に、[1-(4-シアノ-2-{5-[6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルおよび2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルおよびジメチルアミノ-フェニル-酢酸を使用して調製した。

40

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₁N₉O₄: 817.9

50

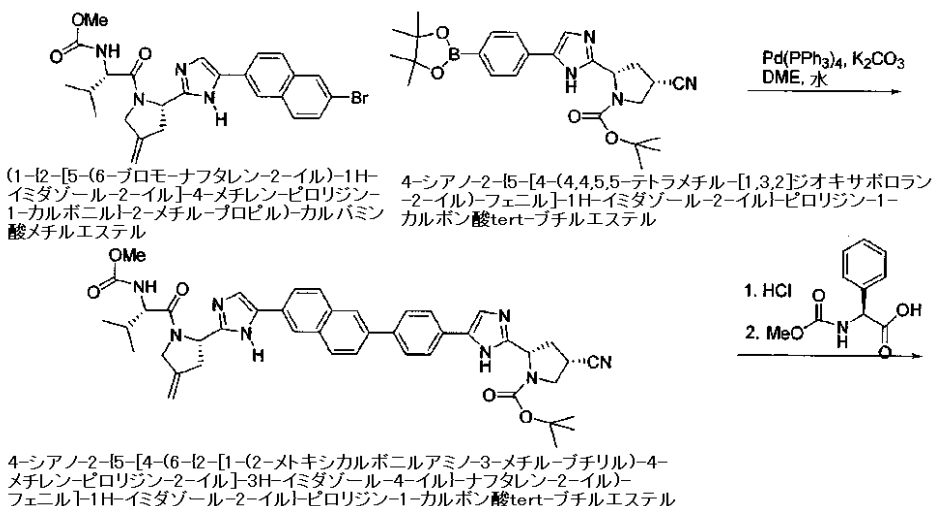
(M⁺) found: 818.5 (M + H⁺).

【2164】

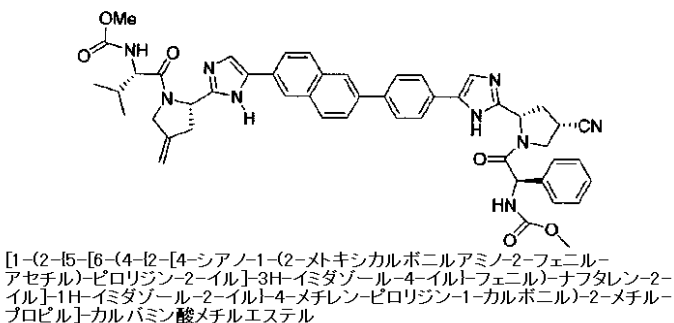
(実施例 C X)

【2165】

【化928】



10



20

30

40

50

4-シアノ-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-4-メチレン-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:

(1-{2-[5-(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル (202 mg, 0.392 mmol)、4-シアノ-2-{5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (181 mg, 0.392 mmol)、Pd[PPh₃]₄ (45.6 mg, 0.0392 mmol)、炭酸カリウム (108 mg, 0.784 mmol) を、DME (3 mL) / 水 (0.4 mL) 中で、120℃で20分間、マイクロ波条件下で加熱した。その揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物をEtOAcとブライン/重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより粗製物質を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、生成物を得た。(161 mg)。

【2166】

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4

－イル}－フェニル)－ナフタレン－2－イル]－1H－イミダゾール－2－イル}－4－メチレン－ピロリジン－1－カルボニル)－2－メチル－プロピル]－カルバミン酸メチルエステル：

4－シアノ－2－{5－[4－(6－{2－[1－(2－メトキシカルボニルアミノ－3－メチル－ブチリル)－4－メチレン－ピロリジン－2－イル]－3H－イミダゾール－4－イル}－ナフタレン－2－イル)－フェニル]－1H－イミダゾール－2－イル}－ピロリジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチルエステル (102.0 mg, 0.134 mmol) を DCM (2.0 mL) / ジオキサン中 HCl (4 M, 2.0 mL) 中で撹拌した。40 分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。その粗製物質を DMF (1.5 mL) に溶解させ、そしてメトキシカルボニルアミノ－フェニル－酢酸 (28.2 mg, 0.134 mmol)、DIEA (52.2 mg, 0.4 mmol)、および COMU (57.7 mg, 0.134 mmol) を添加し、そして室温での撹拌を続けた。15 分後、この反応を水性 HCl (1 N, 0.1 mL) でクエンチした。その粗製反応混合物を RP-HPLC (溶出液：水 / MeCN 0.1 % の TFA を含む) により精製した。生成物を含む画分を凍結乾燥させて、最終化合物 (59.3.0 mg) を得た。

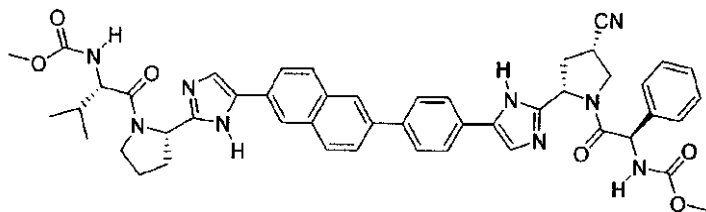
LCMS-ESI⁺ : calc'd for C₄₉H₄₉N₉O₆ : 859.9 (M⁺) found : 860.4 (M + H⁺)。

【2167】

(実施例 CY)

【2168】

【化929】



[1－(2－{5－[6－(4－{2－[4－シアノ－1－(2－メトキシカルボニルアミノ－2－フェニル－アセチル)－ピロリジン－2－イル]－3H－イミダゾール－4－イル}－フェニル)－ナフタレン－2－イル]－1H－イミダゾール－2－イル}－ピロリジン－1－カルボニル)－2－メチル－プロピル]－カルバミン酸メチルエステル

[1－(2－{5－[6－(4－{2－[4－シアノ－1－(2－メトキシカルボニルアミノ－3－メチル－ブチリル)－ピロリジン－2－イル]－3H－イミダゾール－4－イル}－フェニル)－ナフタレン－2－イル]－1H－イミダゾール－2－イル}－ピロリジン－1－カルボニル)－2－メチル－プロピル]－カルバミン酸メチルエステルと同様に、Suzukiカップリングと、メトキシカルボニルアミノ－フェニル－酢酸を使用してシアノプロリンにアミノ酸部分を導入する反応との順序を逆にして、調製した。

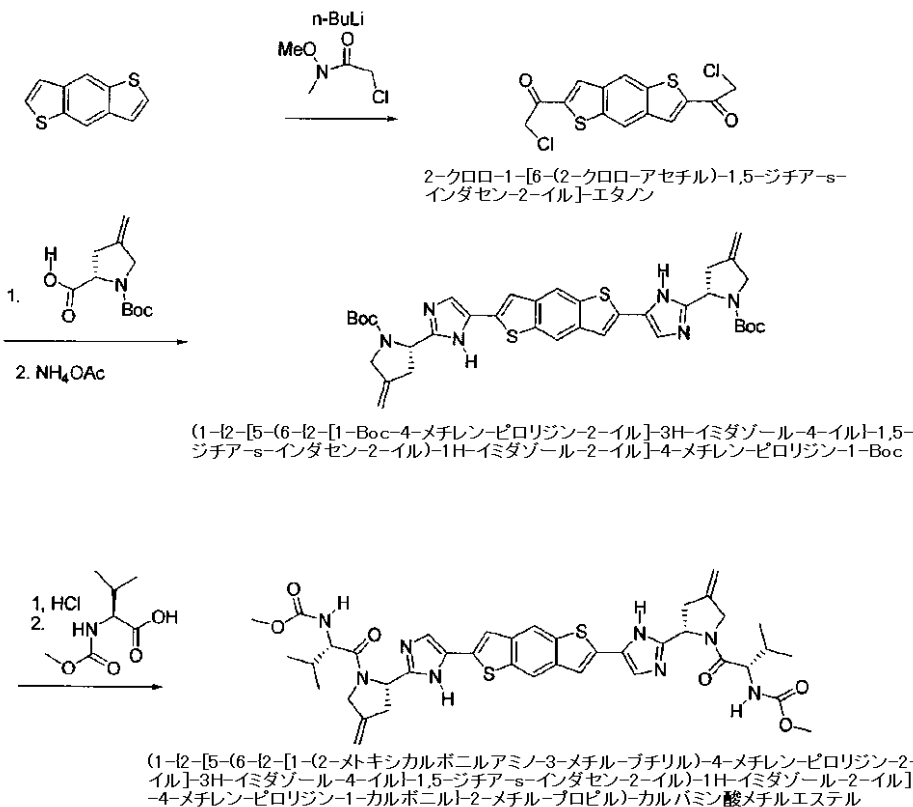
LCMS-ESI⁺ : calc'd for C₄₈H₄₉N₉O₆ : 847.9 (M⁺) found : 848.5 (M + H⁺)。

【2169】

(実施例 CZ)

【2170】

【化 9 3 0】



10

20

2-クロロ-1-[6-(2-クロロアセチル)-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル]-エタノン:

1,5-ジチア-s-インダセン (100 mg, 0.526 mmol) を THF (8 mL) に溶解させ、そして -78°C まで冷却した。n-BuLi 溶液 (1.6 M, 0.723 mL) を添加し、そして -78°C での攪拌を続けた。120 後、このアミドを、THF (0.5 mL) 中の溶液として添加した。30 分後、この反応を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、そして室温まで温めた。その水層を除去し、そして MeOH (8 mL) を添加した。得られた固体を集めた; 粗製収量 132.6 mg。

30

【2171】

(1-{2-[5-(6-{2-[1-Boc-4-メチレン-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチレン-ピロリジン-1-Boc

先の工程から得られた粗製物質 (132.6 mg, 0.388 mmol)、4-メチレン-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (0.194 mg, 0.855 mmol)、炭酸カリウム (160 mg) およびヨウ化ナトリウム (20 mg) を、アセトン中 60°C で 2 時間加熱し、そして室温まで冷却した。この粗製反応混合物を EtOAc とブライン/重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより、粗製ビスエステル生成物 (259.2 mg) を得た。

40

【2172】

このビス-エステル (259.2 mg) を m-キシレンに溶解させ、そして 135°C で加熱した。固体の酢酸アンモニウム (270 mg) を添加し、そしてこの反応物を 135°C で 3 時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、そしてその揮発性物質を減圧中で除去した。その粗製生成物を EtOAc とブライン/重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配

50

した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより、粗製生成物を得た。シリカゲルでのクロマトグラフィーにより精製して、生成物（84.5mg）を得た。

【2173】

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブチリル)-4-メチレン-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

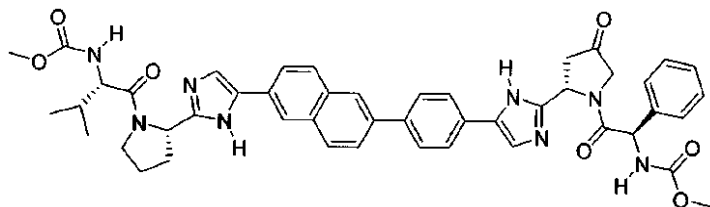
先の工程の生成物（28.0mg, 0.041mmol）をDCM（0.7mL）／ジオキサン中のHCl（4M, 0.6mL）中で撹拌した。45分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。その粗製物質をDMF（1mL）に溶解させ、そしてカルバミン酸バリリン（15.7mg, 0.0899mmol）、DIEA（23.2mg, 0.180mmol）、およびCOMU（38.4mg, 0.0899mmol）を添加し、そして室温での撹拌を続けた。15分後、この反応を水（0.1mL）でクエンチした。その粗製反応混合物をRP-HPLC（溶出液：水／MeCN（0.1%のTFAを含む））により精製した。生成物を含む画分を凍結乾燥させて、最終化合物（18.0mg）を得た。
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₀H₄₆N₈O₆S₂: 798.9 (M⁺) found: 799.4 (M + H⁺)。

【2174】

(実施例DA)

【2175】

【化931】



[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-オキソ-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

[1-(2-{4-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-オキソ-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルと同様に、酸化反応において4-ヒドロキシ-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを使用して調製した。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₄₈N₈O₇: 836.9 (M⁺) found: 837.4 (M + H⁺)。

【2176】

(実施例DB)

【2177】

10

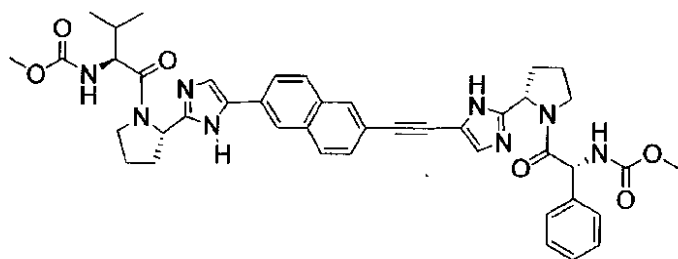
20

30

40

50

【化 9 3 2】



(S)-1-((S)-2-(5-(6-((2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)エチル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

10

(S)-1-((S)-2-(5-(6-((2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)エチル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: MS (ESI) m/z 771 [M+H]⁺.

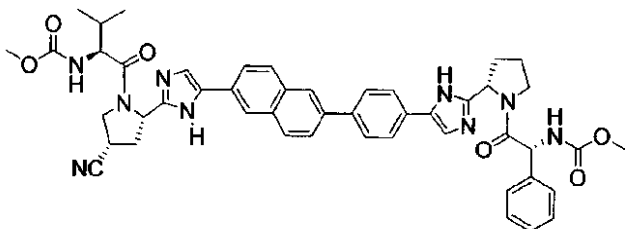
【2178】

20

(実施例 D C)

【2179】

【化 9 3 3】



(S)-1-((2S,4S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-4-シアノ-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

30

(S)-1-((2S,4S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-4-シアノ-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: MS (ESI) m/z 848 [M+H]⁺.

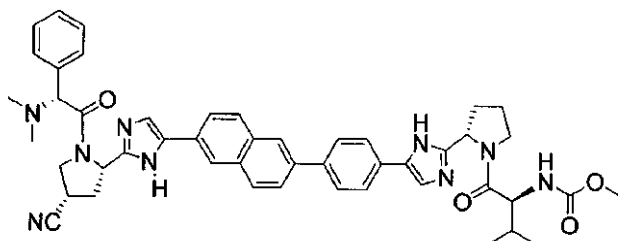
40

【2180】

(実施例 D D)

【2181】

【化 9 3 4】



(S)-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-シアノ-1-((R)-2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソプロタン-2-イルカルバミン酸メチル

10

(S)-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((2S,4S)-4-シアノ-1-((R)-2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソプロタン-2-イルカルバミン酸メチル: MS (ESI) m/z 818 $[M+H]^+$.

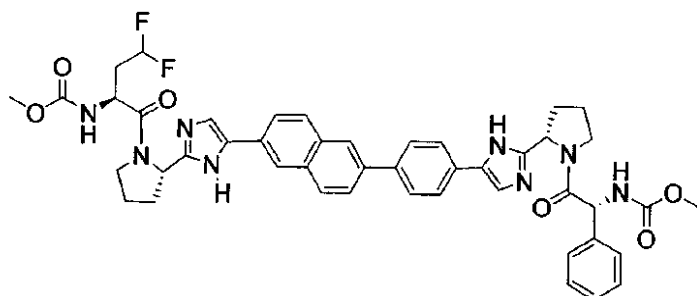
【2182】

(実施例 D E)

20

【2183】

【化 9 3 5】



(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-4,4-ジフルオロ-1-オキソプロタン-2-イルカルバミン酸メチル

30

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-4,4-ジフルオロ-1-オキソプロタン-2-イルカルバミン酸メチル: MS (ESI) m/z 845 $[M+H]^+$.

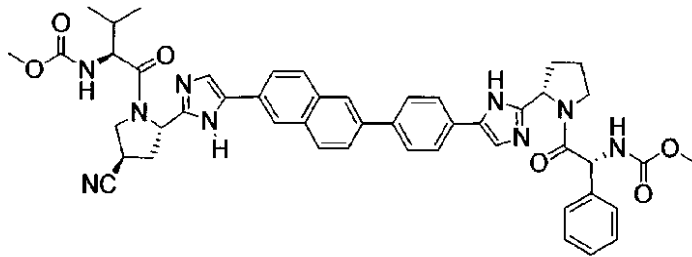
40

【2184】

(実施例 D F)

【2185】

【化 9 3 6】



(S)-1-((2S,4R)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-シアノピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソプロタン-2-イルカルバミン酸メチル

10

(S)-1-((2S,4R)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-シアノピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソプロタン-2-イルカルバミン酸メチル: MS (ESI) m/z 848 [M+H]⁺.

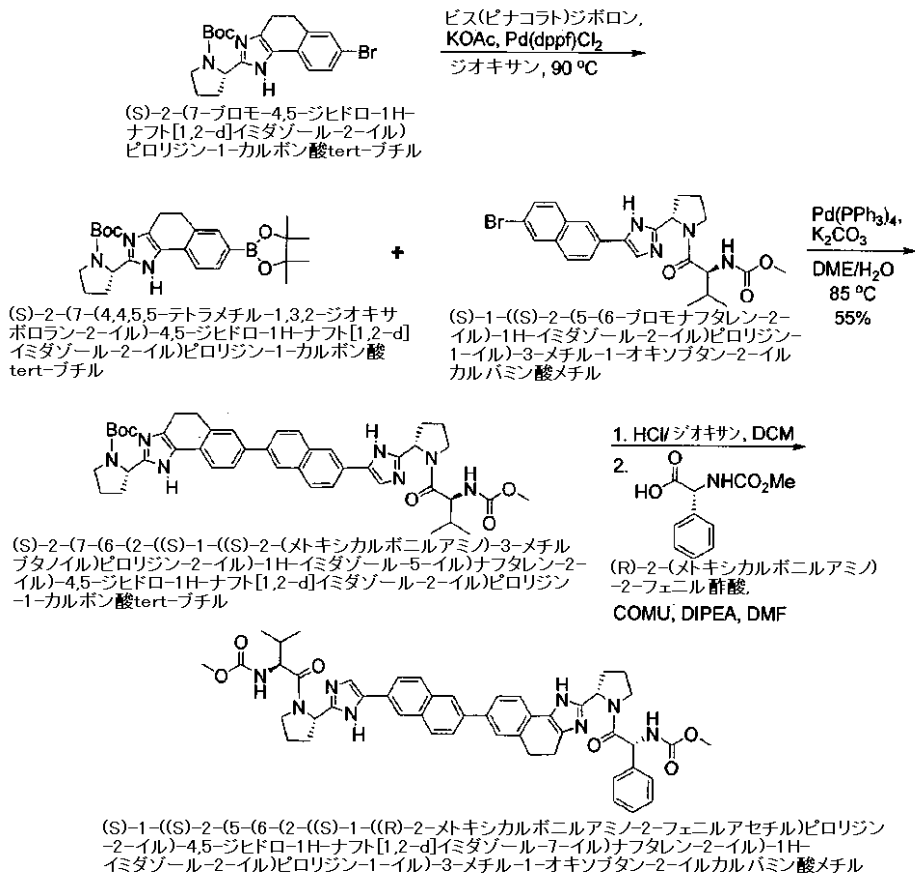
【2186】

20

(実施例 D G)

【2187】

【化 9 3 7】



30

40

50

(S)-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:(S)-2-(7-ブロモ-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.52g, 3.63mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.11g, 4.36mmol)、KOAc(1.07g, 10.89mmol)およびPd(dppf)Cl₂(266mg, 0.363mmol)をジオキサン(18mL)中で合わせた。この反応混合物を、N₂を吹き込むことにより10分間脱気し、次いで90℃で2時間15分加熱し、その後、室温まで冷却した。次いで、この混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(50%~100%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、表題化合物(1.23g, 73%)を得た。

10

【2188】

(S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:(S)-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(574mg, 1.23mmol)、(S)-1-((S)-2-(5-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(616mg, 1.23mmol)、Pd(PPh₃)₄(142mg, 0.123mmol)、およびK₂CO₃(H₂O中2M, 1.2mL, 2.4mmol)をDME中で合わせた。この反応混合物を、N₂を吹き込むことにより10分間脱気し、次いで85℃で加熱した。16時間後、この反応混合物を室温まで冷却し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(0%~30%のMeOH/EtOAc)により精製して、表題化合物(516mg, 55%)を得た。

20

【2189】

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル:(S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(246mg, 0.325mmol)をジクロロメタン(10mL)に溶解させ、そしてHCl(ジオキサン中4M, 2mL)を添加した。室温で1時間40分攪拌した後、この反応混合物を濃縮した。この粗製残渣を(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(75mg, 0.358mmol)、COMU(139mg, 0.325mmol)およびDMF(6mL)で処理した。DIPEAをこの攪拌反応混合物に滴下により添加した。35分後、1mLのH₂Oを添加し、そしてこの粗製溶液をHPLCにより精製して、表題化合物(177mg, 64%)を得た。MS(ESI)m/z 849[M+H]⁺。

30

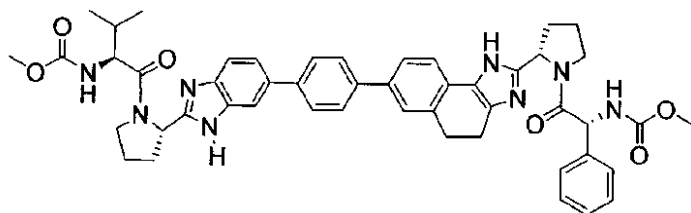
40

【2190】

(実施例DH)

【2191】

【化 9 3 8】



(S)-1-((S)-2-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソプロタン-2-イルカルバミン酸メチル

10

(S)-1-((S)-2-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソプロタン-2-イルカルバミン酸メチル： MS (ESI) m/z 849 $[M+H]^+$ 。

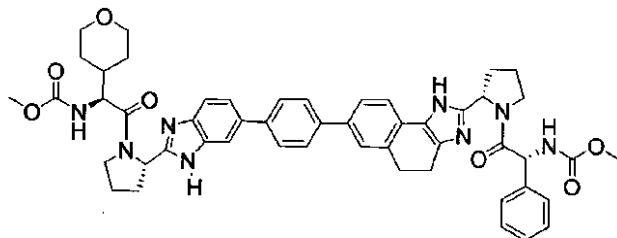
【2192】

(実施例 D I)

20

【2193】

【化 9 3 9】



(S)-2-((S)-2-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル

30

(S)-2-((S)-2-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)フェニル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル： MS (ESI) m/z 891 $[M+H]^+$ 。

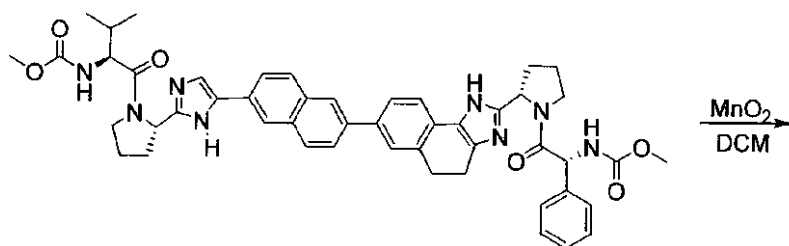
【2194】

(実施例 D J)

40

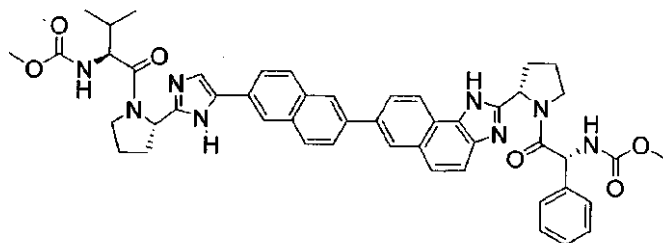
【2195】

【化 9 4 0】



(S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

10



(S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

20

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル：(S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (150 mg, 0.178 mmol) を DCM (9 mL) に溶解させ、そして MnO_2 (155 mg, 1.78 mmol) を添加した。16.5 時間攪拌した後に、さらなる MnO_2 (619 mg, 7.12 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を加熱還流した。1.5 時間後、9 mL の DCM を添加し、そして MnO_2 (619 mg, 7.12 mmol) を添加した。さらに 4 時間後、 MnO_2 (619 mg, 7.12 mmol) を添加した。さらに 16 時間後、この反応混合物をセライトで濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣を HPLC により精製して、表題化合物 (42 mg, 29%) を得た。MS (ESI) m/z 847 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

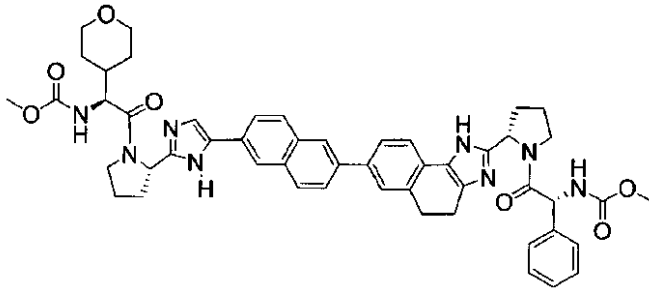
【2196】

(実施例 DK)

【2197】

40

【化 9 4 1】



(S)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル

10

(S)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル：表題化合物を、(S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの調製と類似の方法を使用して、(S)-2-((S)-2-(5-(6-ブプロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルを(S)-1-((S)-2-(5-(6-ブプロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの代わりに使用して合成した。MS (ESI) m/z 891 $[M+H]^+$ 。

20

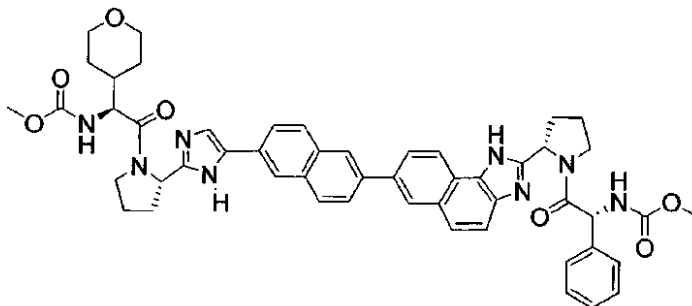
30

【2198】

(実施例DL)

【2199】

【化 9 4 2】



(S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル

40

表題化合物を、(S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルの代わりに使用して合成した。

50

1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの調製と類似の方法を使用して、(S)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルを(S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの代わりに使用して合成した。
MS (ESI) m/z 889 [M+H]⁺。

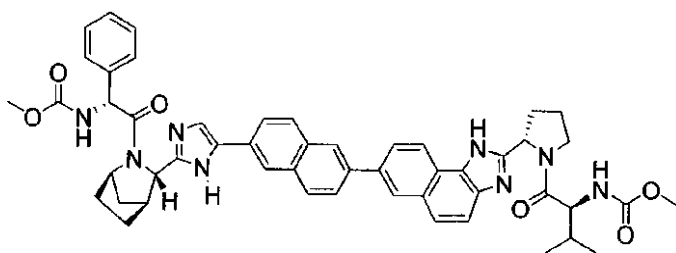
10

【2200】

(実施例DM)

【2201】

【化943】



20

(R)-2-((1R,3S,4S)-3-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル

(R)-2-((1R, 3S, 4S)-3-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル: MS (ESI) m/z 874 [M+H]⁺。

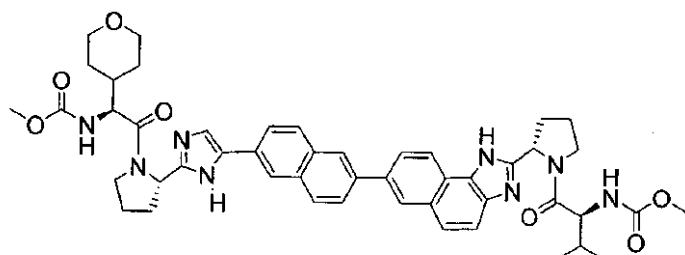
30

【2202】

(実施例DN)

【2203】

【化944】



40

(S)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル

50

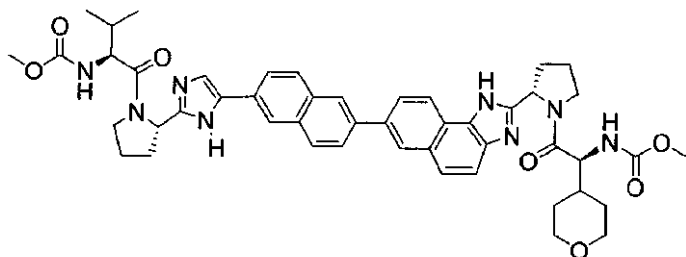
(S)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル: MS (ESI) m/z 856 [M+H]⁺。

【2204】

(実施例D O)

【2205】

【化945】



(S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

10

20

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル。MS: (ESI) m/z 856 [M+H]⁺。

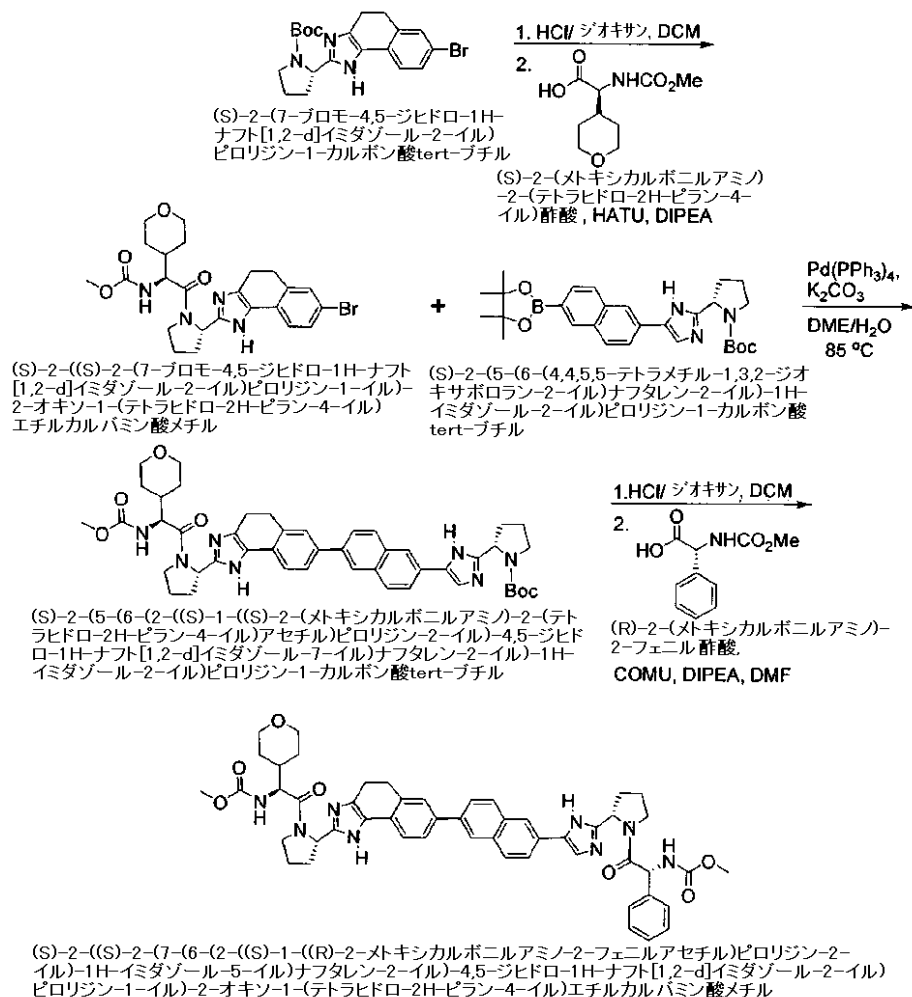
【2206】

(実施例D P)

【2207】

30

【化 9 4 6】



10

20

30

40

50

(S)-2-((S)-2-(7-ブロモ-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル: (S)-2-(7-ブロモ-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (314 mg, 0.750 mmol) を DCM (5 mL) に溶解させ、そして HCl (ジオキサン中 4 M, 1 mL) を添加した。1 時間攪拌した後に、この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣を (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸 (163 mg, 0.750 mmol)、HATU (285 mg, 0.750 mmol) および DMF (4 mL) で

【2208】

(S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフ

タレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: (S)-2-((S)-2-(7-ブロモ-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル(211mg, 0.408mmol)、(S)-2-(5-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(220mg, 0.449mmol)、Pd(PPh₃)₄(47mg, 0.0408mmol)およびK₂CO₃(H₂O中2M, 0.45mL, 0.9mmol)をDME(4mL)に懸濁させた。この反応混合物をN₂で10分間脱気し、次いで85℃で加熱した。17時間後、これを室温まで冷却し、MeOHで希釈し、チオールSPEカラムで濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(0%~40%のMeOH/EtOAc)により精製して、表題化合物(130mg, 40%)を得た。

10

【2209】

(S)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル: (S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(136mg, 0.17mmol)をDCM(5mL)に溶解させ、そしてHCl(ジオキサン中4M, 1mL)を添加した。1時間攪拌した後に、この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣を(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(36mg, 0.170mmol)、COMU(73mg, 0.170mmol)およびDMF(3mL)で処理した。DIPEA(0.12mL, 0.68mmol)を滴下により添加した。20分後、この反応をH₂Oの添加によりクエンチし、その粗製混合物をHPLCにより精製して、表題化合物(57mg, 38%)を得た。MS: (ESI)m/z 891[M+H]⁺。

20

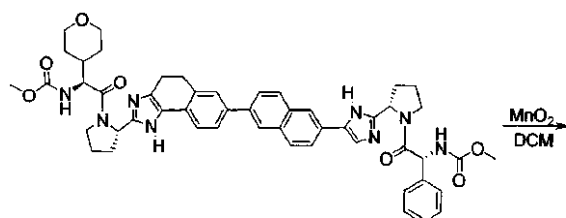
30

【2210】

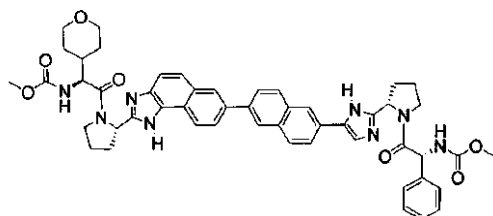
(実施例DQ)

【2211】

【化947】



(S)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル



(S)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル

40

50

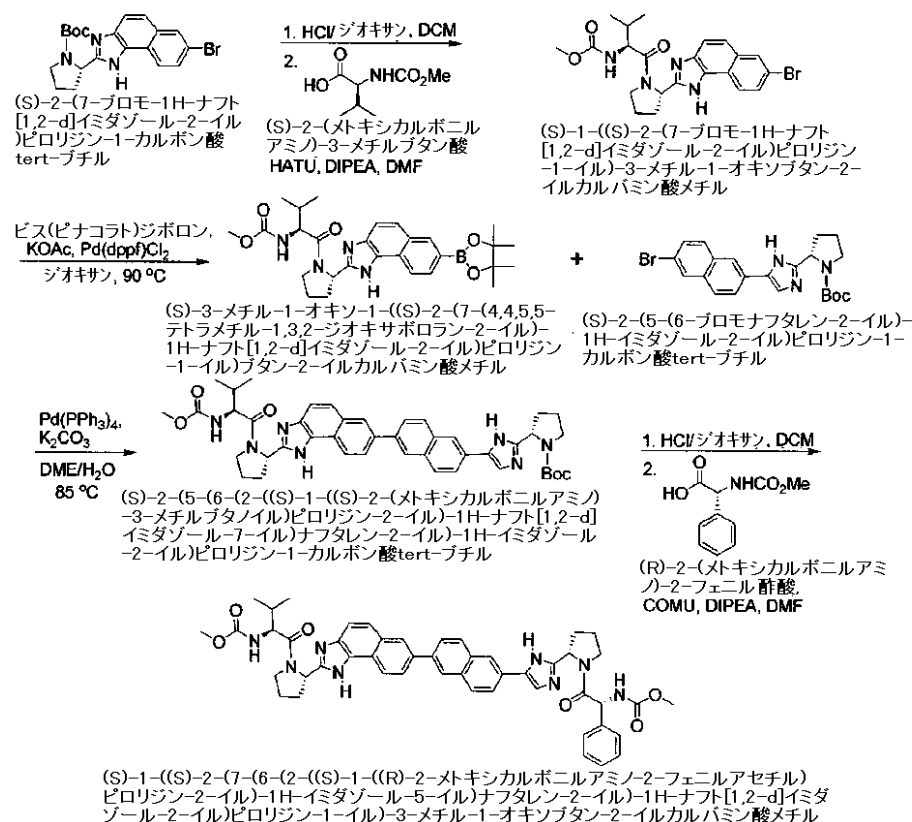
(S)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル：(S)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル (51 mg, 0.0572 mmol) を DCM (10 mL) に溶解させ、そして MnO_2 (995 mg, 11.45 mmol) を添加した。還流しながら4日間攪拌した後、この反応混合物を MeOH で希釈し、セライトで濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣を MeOH に溶解させ、ビカーボネート SPE で濾過し、そして濃縮して、表題化合物 (35 mg, 69%) を得た。MS: (ESI) m/z 889 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【2212】

(実施例 D R)

【2213】

【化948】



(S)-1-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル：(S)-2-(7-ブロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.10 g, 2.64 mmol)

1) を D C M (1 5 m L) に溶解させ、そして H C l (ジオキサン中 4 M , 3 m L) を添加した。2. 5 時間攪拌した後に、この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣を (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (4 6 2 m g , 2 . 6 4 m m o l) 、 H A T U (1 . 0 0 3 g , 2 . 6 4 m m o l) および D M F (1 3 m L) で処理した。この攪拌混合物を 0 ° C まで冷却し、そして D I P E A (2 . 3 m L , 1 3 . 2 m m o l) を添加した。7 分後、この反応物を室温まで温めた。2 0 分後、この混合物を E t O A c で希釈し、そして飽和水性 N a H C O ₃ およびブラインで洗浄した。その有機相を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (7 9 % ~ 1 0 0 % の E t O A c / ヘキサン) により精製して、表題化合物 (5 9 0 m g , 4 7 %) を得た。

10

【 2 2 1 4 】

(S) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル : (S) - 1 - ((S) - 2 - (7 - ブロモ - 1 H - ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (5 9 0 m g , 1 . 2 5 m m o l) 、ビス (ピナコラト) ジボロン (3 5 3 m g , 1 . 5 0 m m o l) 、 K O A c (2 4 5 m g , 2 . 5 0 m m o l) および P d (d p p f) C l ₂ (9 1 m g , 0 . 1 2 5 m m o l) をジオキサン (1 2 m L) に懸濁させた。この攪拌混合物を N ₂ で 1 1 分間脱気し、次いで 9 0 ° C で加熱した。2. 5 時間後、この混合物を室温まで冷却し、E t O A c で希釈し、そして飽和水性 N a H C O ₃ およびブラインで洗浄した。その有機相を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (8 0 % ~ 1 0 0 % の E t O A c / ヘキサン) により精製して、表題化合物 (4 2 5 m g , 6 5 %) を得た。

20

【 2 2 1 5 】

(S) - 2 - (5 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 7 - イル) ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル : (S) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (2 6 7 m g , 0 . 5 1 3 m m o l) 、 (S) - 2 - (5 - (6 - ブロモナフタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (2 7 2 m g , 0 . 6 1 6 m m o l) 、 P d (P P h ₃) ₄ (5 9 m g , 0 . 0 5 1 3 m m o l) および K ₂ C O ₃ (H ₂ O 中 2 M , 0 . 6 2 m L , 1 . 2 m m o l) を D M E (5 m L) に懸濁させた。この混合物を N ₂ で 1 0 分間脱気し、次いで加熱還流した。5 時間後、この反応混合物を室温まで冷却し、E t O A c で希釈し、そしてブラインで洗浄した。その有機相を M g S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0 % ~ 3 0 % の M e O H / E t O A c) により精製して、表題化合物 (2 0 1 m g , 5 2 %) を得た。

30

40

【 2 2 1 6 】

(S) - 1 - ((S) - 2 - (7 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル : (S) - 2 - (5 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 7 - イル) ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (8 8 m g , 0 . 1 1 6 m m o l)

50

1) を D C M (5 m L) に溶解させ、そして H C l (ジオキサン中 4 M , 1 m L) を添加した。1 時間攪拌した後に、この反応混合物を濃縮し、そしてその残渣を (R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (2 4 m g , 0 . 1 1 6 m m o l) 、 C O M U (5 0 m g , 0 . 1 1 6 m m o l) および D M F (3 m L) で処理した。D I P E A (0 . 1 0 1 m L , 0 . 5 8 m m o l) を添加し、そしてこの混合物を 1 3 分間攪拌し、その後、H₂O でクエンチし、そして H P L C により精製して、表題化合物 (6 1 m g , 6 2 %) を得た。M S : (E S I) m / z 8 4 7 [M + H]⁺。

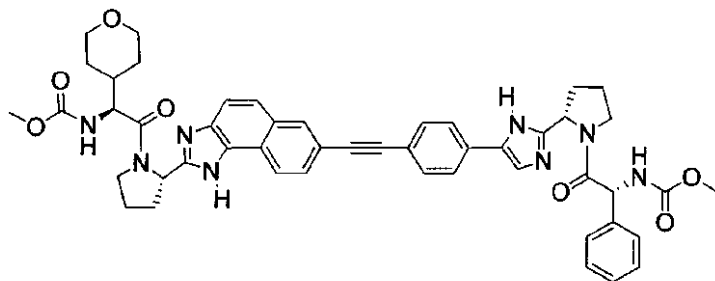
【 2 2 1 7 】

(実施例 D S)

【 2 2 1 8 】

10

【 化 9 4 9 】



(S)-2-((S)-2-(7-((4-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル

20

(S) - 2 - ((S) - 2 - (7 - ((4 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) エチニル) - 1 H - ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチルカルバミン酸メチル : M S : (E S I) m / z 8 6 3 [M + H]⁺。

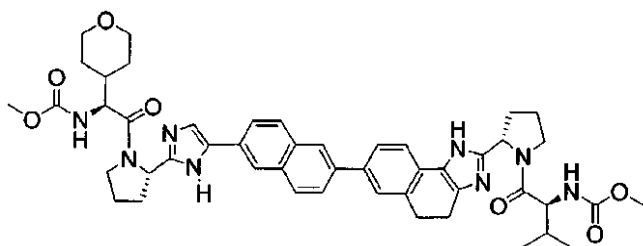
30

【 2 2 1 9 】

(実施例 D T)

【 2 2 2 0 】

【 化 9 5 0 】



(S)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキシ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル

40

(S) - 2 - ((S) - 2 - (5 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 7 - イル) ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキシ - 1 - (テトラヒド

50

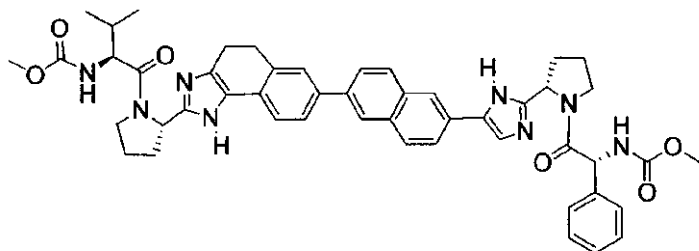
ロー2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル：MS：(ESI)m/z
857 [M+H]⁺。

【2221】

(実施例DU)

【2222】

【化951】



10

(S)-1-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

(S)-1-((S)-2-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル：MS：(ESI)m/z
850 [M+H]⁺。

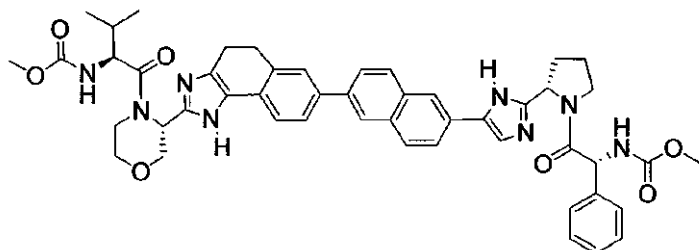
20

【2223】

(実施例DV)

【2224】

【化952】



30

(S)-1-((R)-3-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)モルホリン-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

40

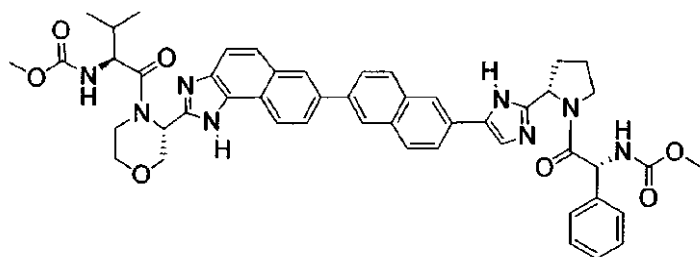
(S)-1-((R)-3-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-methoxycarbonylamino-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)モルホリン-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル：MS：(ESI)m/z
866 [M+H]⁺。

【2225】

(実施例DW)

【2226】

【化 9 5 3】



(S)-1-((R)-3-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)モルホリノ)-3-メチル-1-オキソプロタン-2-イルカルバミン酸メチル

10

(S)-1-((R)-3-(7-(6-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)モルホリノ)-3-メチル-1-オキソプロタン-2-イルカルバミン酸メチル：
(ESI) m/z 864 [M+H]⁺。

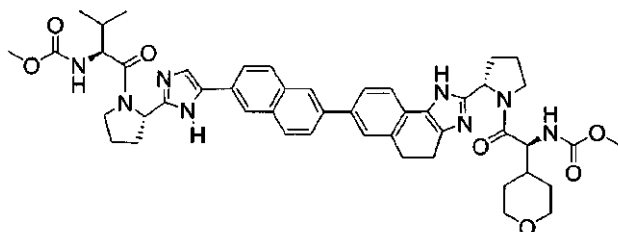
【2 2 2 7】

20

(実施例 D X)

【2 2 2 8】

【化 9 5 4】



(S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソプロタン-2-イルカルバミン酸メチル

30

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソプロタン-2-イルカルバミン酸メチル：
(ESI) m/z 858 [M+H]⁺。

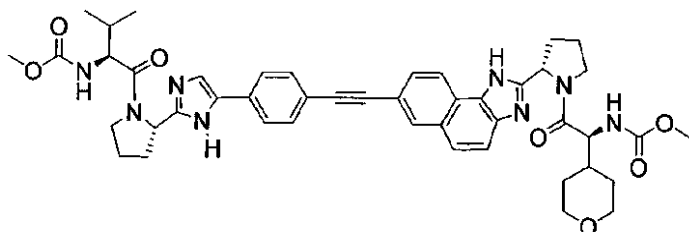
40

【2 2 2 9】

(実施例 D Y)

【2 2 3 0】

【化 9 5 5】



(S)-1-((S)-2-(5-(4-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)エチニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

10

(S)-1-((S)-2-(5-(4-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)エチニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: (ESI) m/z 829 [M+H]⁺.

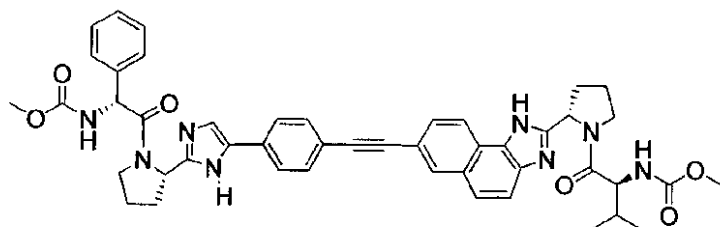
【2 2 3 1】

20

(実施例 D Z)

【2 2 3 2】

【化 9 5 6】



(R)-2-((S)-2-(5-(4-(2-((S)-1-((S)-2-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)エチニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル

30

(R)-2-((S)-2-(5-(4-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)エチニル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル: (ESI) m/z 821 [M+H]⁺.

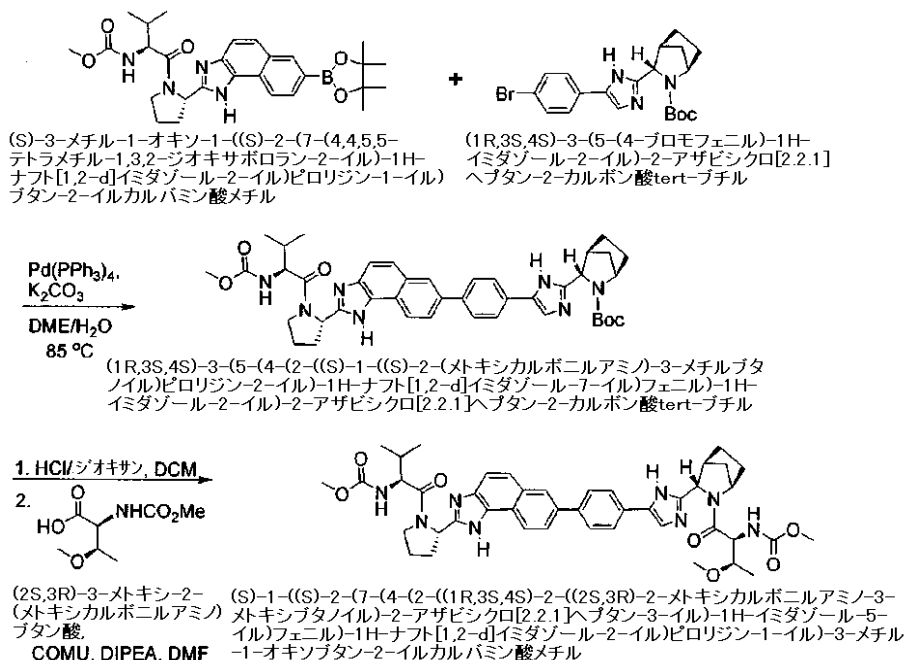
40

【2 2 3 3】

(実施例 E A)

【2 2 3 4】

【化 9 5 7】



10

20

(1R, 3S, 4S) - 3 - (5 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル)ピロリジン - 2 - イル) - 1H - ナフト[1, 2 - d]イミダゾール - 7 - イル)フェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン - 2 - カルボン酸tert - ブチル : (S) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ナフト[1, 2 - d]イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル)ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (396 mg, 0. 761 mmol)、(1R, 3S, 4S) - 3 - (5 - (4 - ブロモフェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン - 2 - カルボン酸tert - ブチル (382 mg, 0. 913 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (88 mg, 0. 0761 mmol) および K₂CO₃ (H₂O 中 2M, 0. 95 mL, 1. 9 mmol) を DME (4 mL) に懸濁させた。この反応混合物を N₂ で 6 分間脱気し、次いで加熱還流した。6. 5 時間後、この反応混合物を室温まで冷却し、MeOH で希釈し、チオール SPE カラムで濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をカラムクロマトグラフィー (0% ~ 30% の MeOH / EtOAc) により精製して、表題化合物 (461 mg, 83%) を得た。

30

【2 2 3 5】

(S) - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4 - (2 - ((1R, 3S, 4S) - 2 - ((2S, 3R) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メトキシブタノイル) - 2 - アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル) - 1H - ナフト[1, 2 - d]イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル : (1R, 3S, 4S) - 3 - (5 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル)ピロリジン - 2 - イル) - 1H - ナフト[1, 2 - d]イミダゾール - 7 - イル)フェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン - 2 - カルボン酸tert - ブチル (73 mg, 0. 0997 mmol) を DCM (5 mL) に溶解させ、そして HCl (ジオキササン 中 4M, 1 mL) で処理した。3 時間後、この反応混合物を濃縮した。その残渣を (2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2

40

50

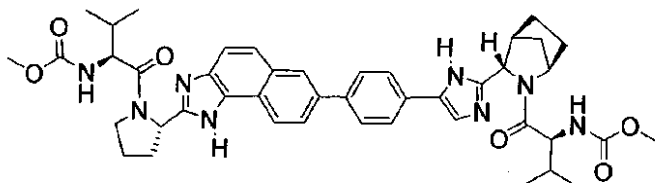
ー（メトキシカルボニルアミノ）ブタン酸（23 mg, 0.120 mmol）、COMU（51 mg, 0.120 mmol）およびDMF（2 mL）で処理した。DIPEA（0.090 mL, 0.499 mmol）を添加し、そしてこの反応混合物を25分間攪拌し、その後、H₂Oでクエンチし、そしてHPLCにより精製して、表題化合物（22 mg, 28%）を得た。（ESI）m/z 805 [M+H]⁺。

【2236】

（実施例EB）

【2237】

【化958】



(S)-1-((S)-2-(7-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

10

20

(S)-1-((S)-2-(7-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル：表題化合物を、(S)-1-((S)-2-(7-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((2S,3R)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルについて記載された方法と類似の方法により、(S)-2-((メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸を(2S,3R)-3-メトキシ-2-((メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸の代わりに使用して調製した。（ESI）m/z 789 [M+H]⁺。

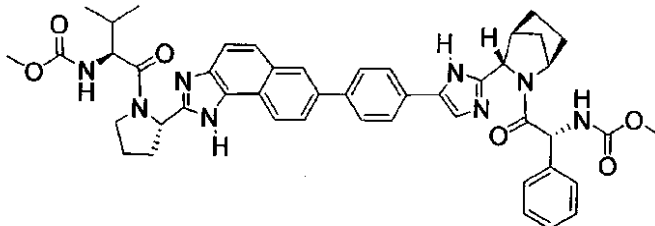
30

【2238】

（実施例EC）

【2239】

【化959】



(S)-1-((S)-2-(7-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

40

(S)-1-((S)-2-(7-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

50

) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニルアセチル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル : 表題化合物を、(S) - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4 - (2 - ((1 R, 3 S, 4 S) - 2 - ((2 S, 3 R) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メトキシブタノイル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルについて記載された方法と類似の方法により、(R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸を (2 S, 3 R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸の代わりに使用して調製した。(ESI) m/z 823 [M+H]⁺。

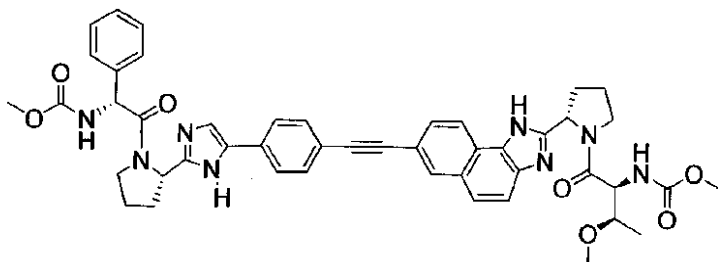
10

【2240】

(実施例 E D)

【2241】

【化960】



20

(R)-2-((S)-2-(5-(4-(2-((S)-1-((2S,3R)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メトキシブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル

(R) - 2 - ((S) - 2 - (5 - (4 - ((2 - ((S) - 1 - ((2 S, 3 R) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メトキシブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 7 - イル) エチル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチルカルバミン酸メチル : (ESI) m/z 837 [M+H]⁺。

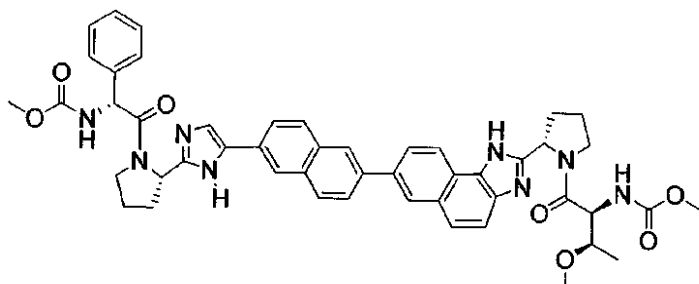
30

【2242】

(実施例 E E)

【2243】

【化961】



40

(R)-2-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((2S,3R)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メトキシブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル

50

(R) - 2 - ((S) - 2 - (5 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((2S, 3R) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メトキシブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 7 - イル) ナフトレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチルカルバミン酸メチル：表題化合物を、(S) - 1 - ((S) - 2 - (7 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフトレン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルについて記載された方法に従って、(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸を(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸の代わりに使用して調製した。(ESI) m/z 863 [M+H]⁺。

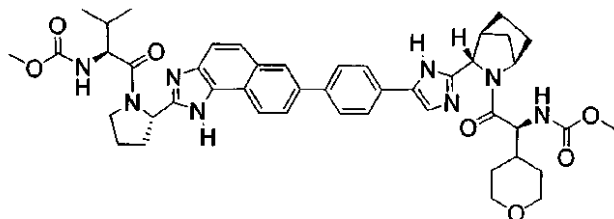
10

【2244】

(実施例 E F)

【2245】

【化962】



20

(S)-1-((S)-2-(7-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

(S) - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4 - (2 - ((1R, 3S, 4S) - 2 - ((S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アセチル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 H - ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル：表題化合物を、(S) - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4 - (2 - ((1R, 3S, 4S) - 2 - ((2S, 3R) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メトキシブタノイル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 H - ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルについて記載された方法と類似の方法により、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) 酢酸を(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸の代わりに使用して調製した。(ESI) m/z 831 [M+H]⁺。

30

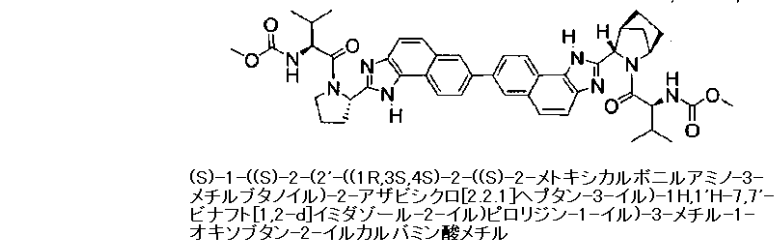
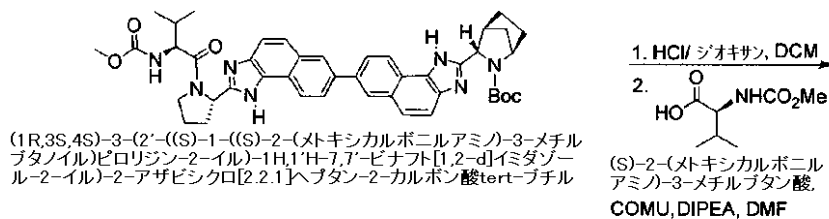
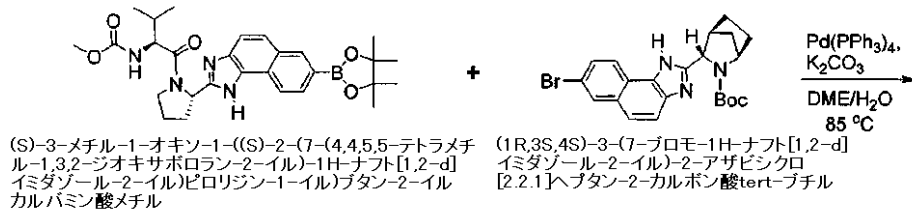
40

【2246】

(実施例 E G)

【2247】

【化 9 6 3】



10

20

(1R, 3S, 4S) - 3 - (2' - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル)ピロリジン - 2 - イル) - 1H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル : (S) - 3 - メチル - 1 - オキシ - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル)ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (372 mg, 0. 715 mmol)、(1R, 3S, 4S) - 3 - (7 - ブロモ - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (317 mg, 0. 715 mmol)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (83 mg, 0. 0715 mmol) および K_2CO_3 (H_2O 中 2 M, 0. 7 mL, 1. 4 mmol) を DME (3. 6 mL) に懸濁させた。この混合物を N_2 を吹き込みながら 13 分間脱気し、次いで加熱還流した。18 時間後、この反応混合物を室温まで冷却し、そして 5 mL の MeOH を添加した。EtOAc を添加し、そしてその有機物を飽和水性 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0% ~ 33% の MeOH / EtOAc) により精製して、表題化合物 (196 mg, 36%) を得た。

30

40

【2248】

(S) - 1 - ((S) - 2 - (2' - ((1R, 3S, 4S) - 2 - ((S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチルブタノイル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル) - 1H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル : (1R, 3S, 4S) - 3 - (2' - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル)ピロリジン - 2 - イル) - 1H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (102 mg, 0. 135 mmol) を DCM (5 mL) に溶解させ、そして HCl (ジオキサン 中 4 M, 1 mL) で処

50

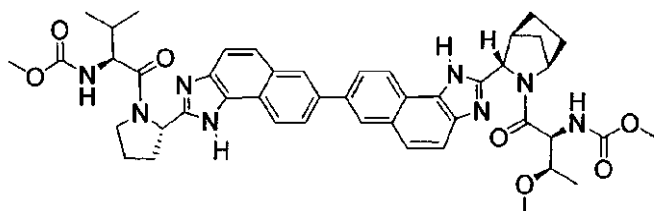
理した。2時間後、この反応混合物を濃縮した。その残渣を (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (28 mg, 0.149 mmol)、COMU (58 mg, 0.135 mmol) および DMF (3 mL) で処理した。DIPEA (0.12 mL, 0.675 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を1.5時間攪拌し、その後、H₂Oでクエンチし、そしてHPLCにより精製して、表題化合物 (86 mg, 77%) を得た。(ESI) m/z 814 [M+H]⁺。

【2249】

(実施例 E H)

【2250】

【化964】



(S)-1-((S)-2-(2'-(1R,3S,4S)-2-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaft[1,2-d]imidazole-2-yl)pyrrolizine-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl carbamate methyl ester

10

20

(S)-1-((S)-2-(2'-(1R,3S,4S)-2-((2S,3R)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaft[1,2-d]imidazole-2-yl)pyrrolizine-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl carbamate methyl ester: 表題化合物を、(S)-1-((S)-2-(2'-(1R,3S,4S)-2-((S)-2-methoxycarbonylamino-3-methylbutanoyl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaft[1,2-d]imidazole-2-yl)pyrrolizine-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl carbamate methyl ester について記載された方法と類似の方法により、(2S,3R)-3-methoxy-2-(methoxycarbonylamino)butanoic acid を (S)-2-(methoxycarbonylamino)-3-methylbutanoic acid の代わりに使用して調製した。(ESI) m/z 830 [M+H]⁺。

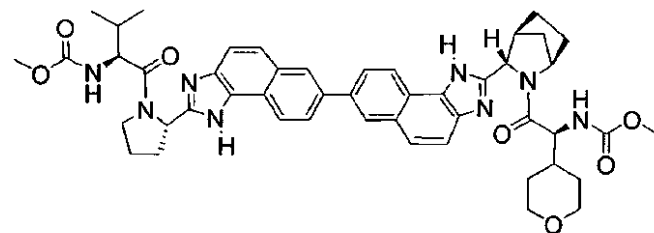
30

【2251】

(実施例 E I)

【2252】

【化965】



(S)-1-((S)-2-(2'-(1R,3S,4S)-2-((S)-2-methoxycarbonylamino-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetate)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-3-yl)-1H,1'H-7,7'-binaft[1,2-d]imidazole-2-yl)pyrrolizine-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl carbamate methyl ester

40

50

(S)-1-((S)-2-(2'-(1R,3S,4S)-2-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H,1'-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル：表題化合物を、(S)-1-((S)-2-(2'-(1R,3S,4S)-2-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H,1'-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルについて記載された方法と類似の方法により、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸の代わりに使用して調製した。(ESI) m/z 855 [M+H]⁺。

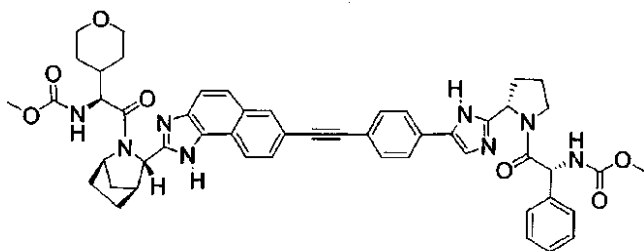
10

【2253】

(実施例 E J)

【2254】

【化966】



20

(S)-2-((1R,3S,4S)-3-(7-((4-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル

30

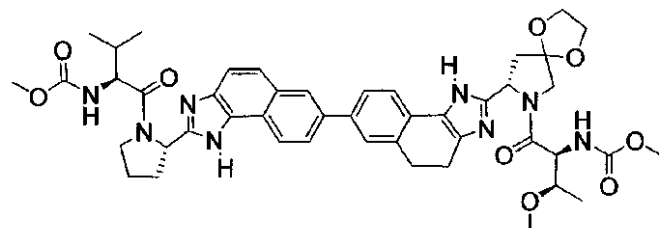
(S)-2-((1R,3S,4S)-3-(7-(4-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)エチニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル：(ESI) m/z 890 [M+H]⁺。

【2255】

(実施例 E K)

【2256】

【化967】



40

(S)-1-((S)-2-(2'-(S)-7-((2S,3R)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-4',5'-ジヒドロ-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

50

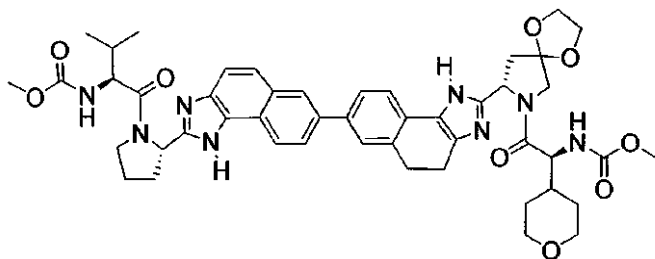
(S)-1-((S)-2-(2'-(S)-7-((2S,3R)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メトキシブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-4',5'-ジヒドロ-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル： (ESI) m/z 863 [M+H]⁺。

【2257】

(実施例 E L)

【2258】

【化968】



(S)-1-((S)-2-(2'-(S)-7-((2S,3R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-4',5'-ジヒドロ-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

10

20

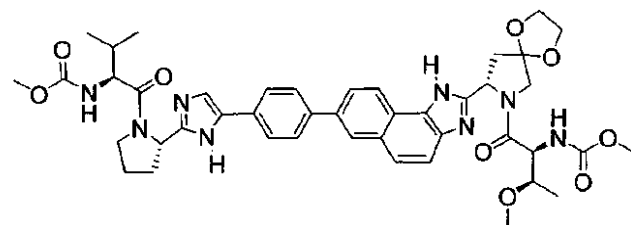
(S)-1-((S)-2-(2'-(S)-7-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-4',5'-ジヒドロ-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル： (ESI) m/z 889 [M+H]⁺。

【2259】

(実施例 E M)

【2260】

【化969】



(S)-1-((S)-2-(5-(4-(2-(S)-7-((2S,3R)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メトキシブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

30

40

(S)-1-((S)-2-(5-(4-(2-(S)-7-((2S,3R)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メトキシブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

50

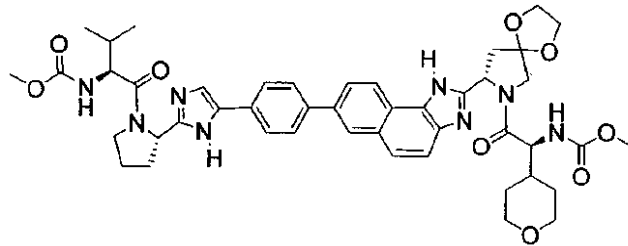
ル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル： (ESI) m/z 838 [M+H]⁺。

【2261】

(実施例 E N)

【2262】

【化970】



(S)-1-((S)-2-(5-(4-(2-((S)-7-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

10

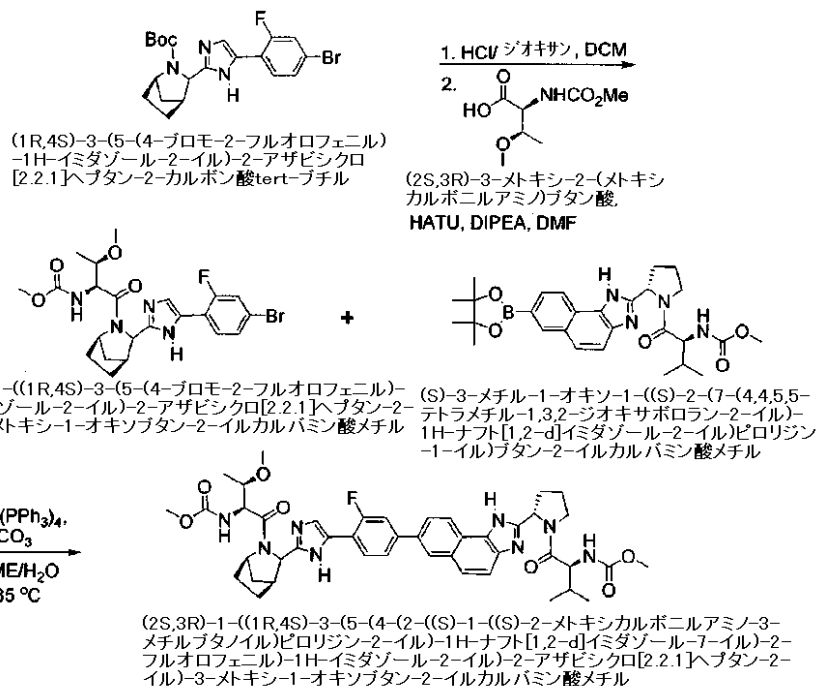
(S)-1-((S)-2-(5-(4-(2-((S)-7-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル： (ESI) m/z 864 [M+H]⁺。

【2263】

(実施例 E O)

【2264】

【化971】



30

40

50

(1R, 4S) - 3 - (5 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル: 表題化合物を、(1R, 4S) - 3 - (5 - (4 - ブロモフェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルについて記載された方法と類似の方法により、2 - ブロモ - 1 - (4 - ブロモ - 3 - フルオロフェニル) エタノンを 2 - ブロモ - 1 - (4 - ブロモフェニル) エタノンの代わりに使用して調製した。

【2265】

(2S, 3R) - 1 - ((1R, 4S) - 3 - (5 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル: (1R, 4S) - 3 - (5 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルを DCM (5 mL) に溶解させ、そして HCl (ジオキサン中 4M, 1 mL) で処理した。1 時間後、この反応混合物を濃縮した。その残渣を (2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (76 mg, 0.406 mmol)、HATU (154 mg, 0.406 mmol) および DMF (4 mL) で処理した。この攪拌反応混合物を 0℃ まで冷却し、DIPEA (0.35 mL, 2.03 mmol) を滴下により添加し、そしてこの反応混合物を室温まで温めた。20 分後、これを EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0% ~ 33% の MeOH/EtOAc) により精製して、表題化合物 (162 mg, 78%) を得た。

10

20

【2266】

(2S, 3R) - 1 - ((1R, 4S) - 3 - (5 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 7 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル: (2S, 3R) - 1 - ((1R, 4S) - 3 - (5 - (4 - ブロモ - 2 - フルオロフェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (162 mg, 0.318 mmol)、(S) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (199 mg, 0.382 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (37 mg, 0.0318 mmol) および K₂CO₃ (H₂O 中 2M, 0.4 mL, 0.8 mmol) を DME (3 mL) に懸濁させた。この反応混合物を N₂ で 11 分間脱気し、次いで 2.5 時間加熱還流した。完了したら、この反応混合物を MeOH で希釈し、チオール SPE カラムで濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0% ~ 50% の MeOH/EtOAc) により精製して、表題化合物 (125 mg, 48%) を得た。

30

40

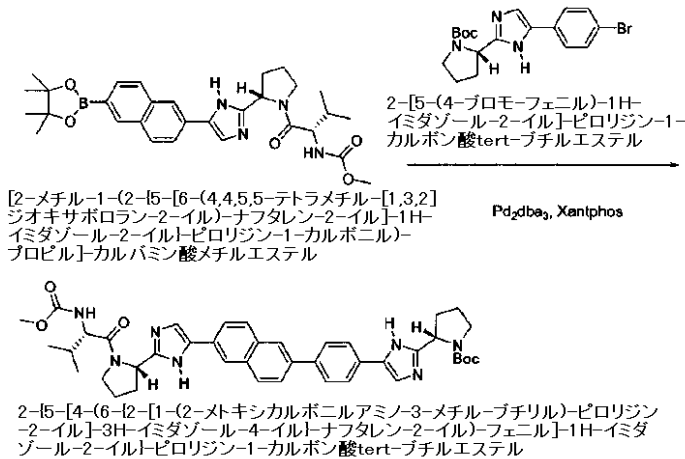
(ESI) m/z 823 [M+H]⁺。

【2267】

(実施例 EP)

【2268】

【化 9 7 2】



10

2 - { 5 - [4 - (6 - { 2 - [1 - (2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル } - ナフタレン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。2 - [5 - (4 - ブロモフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 . 0 0 g , 2 . 5 m m o l) および [2 - メチル - 1 - (2 - { 5 - [6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ナフタレン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - ピロリジン - 1 - カルボニル) - プロピル] - カルバミン酸メチルエステル (1 . 9 7 g , 3 . 6 m m o l , 1 . 5 当量) の D M E (1 2 . 5 m L) 中の溶液に、 K_3PO_4 (水性 , 2 M , 3 . 9 m L , 7 . 8 m m o l , 3 当量) 、 Pd_2dba_3 (0 . 1 2 g , 0 . 1 3 m m o l , 0 . 0 5 当量) 、および X a n t p h o s (0 . 1 5 g , 0 . 2 6 m m o l , 0 . 1 当量) を添加した。このスラリーをアルゴンで5分間脱気し、そして80℃で18時間加熱した。得られた反応混合物をEtOAc / MeOH (1 0 : 1) で希釈し、そしてセライトで濾過した。この溶液を水およびブラインで洗浄した。その水層をEtOAcで逆抽出し、そして合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘキサン中50%→100%のEtOAc) により精製して、2 - { 5 - [4 - (6 - { 2 - [1 - (2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル } - ナフタレン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0 . 9 3 g , 4 9 %) を黄色粉末として得た。LCMS-ESI⁺: calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_5$: 731.4 (M⁺) ; Found: 732.9 (M + H⁺) 。

30

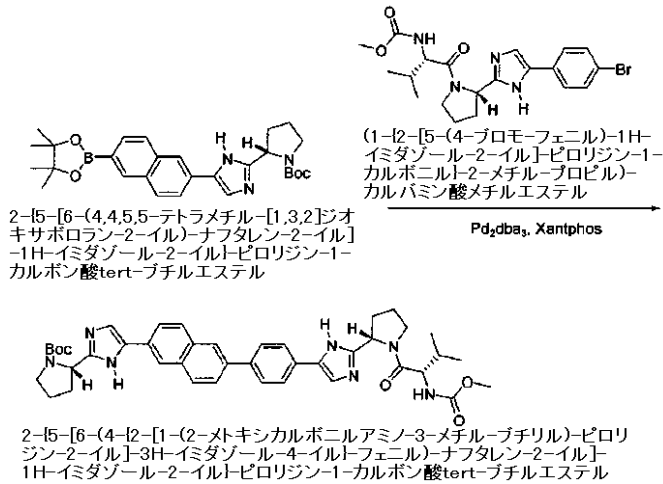
40

【2 2 6 9】

(実施例 E Q)

【2 2 7 0】

【化 9 7 3】



10

2 - { 5 - [6 - (4 - { 2 - [1 - (2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル } - フェニル) - ナフタレン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル。2 - { 5 - [6 - (4 - { 2 - [1 - (2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル } - フェニル) - ナフタレン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを、2 - { 5 - [4 - (6 - { 2 - [1 - (2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル } - ナフタレン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルについての手順に従って、(1 - { 2 - [5 - (4 - ブロモフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 - メチル - プロピル) - カルバミン酸メチルエステルを2 - [5 - (4 - ブロモフェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルの代わりに使用し、そして2 - { 5 - [6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ナフタレン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルを [2 - メチル - 1 - (2 - { 5 - [6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - ナフタレン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - ピロリジン - 1 - カルボニル) - プロピル] - カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して調製した。LCMS-E

$\text{SI}^+ : \text{calc'd for } \text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_5 : 731.4 \quad (\text{M}^+);$

$\text{Found} : 732.9 \quad (\text{M} + \text{H}^+)。$

20

30

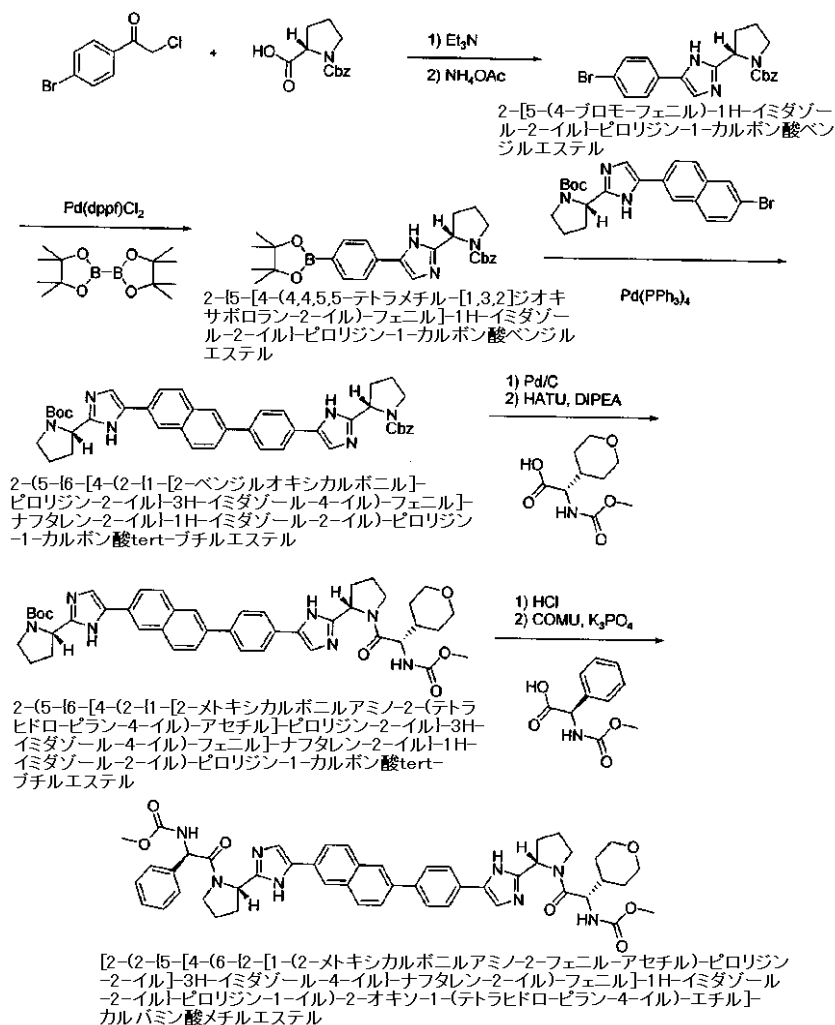
40

【2 2 7 1】

(実施例 E R)

【2 2 7 2】

【化 974】



10

20

30

40

50

2 - { 5 - [4 - (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] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル。2 - { 5 - [4 - (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] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステルを、実施例 A についての手順に従って、ピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - ベンジルエステルをピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステルの代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₇H₃₂BN₃O₄: 473.37 (M⁺); Found: 474.47 (M+H⁺)。

【2273】

2 - (5 - { 6 - [4 - (2 - { 1 - [2 - ベンジルオキシカルボニル] - ピロリジン - 2 - イル } - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - フェニル] - ナフタレン - 2 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。2 - [5 - (6 - プロモ - ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2.26 g , 5.11 mmol) および 2 - { 5 - [4 - (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] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (3.00 g , 6.34 mmol) の DME (25 mL) 中の溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.30 g , 0.

26 mmol) および水性リン酸カリウム (2 M, 7.6 mL, 15.2 mmol) を添加した。この溶液をアルゴンで15分間脱気し、そして80℃で18時間、攪拌しながら加熱した。この溶液を冷却し、濾過し、そしてEtOAcで希釈した。その有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン中30%→100%のEtOAc (10%のMeOH)) により精製して、2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (4.31 g, 84%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₃H₄₄N₆O₄: 708.34 (M⁺); Found: 709.58 (M+H⁺)

10

【2274】

2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル。2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.25 g, 0.36 mmol) のEtOH (3.5 mL) 中の溶液に、炭素担持パラジウム (10%, 0.42 g, 0.39 mmol) および炭酸カリウム (0.10 g, 0.70 mmol) を添加した。このスラリーをH₂ 雰囲気下室温で72時間攪拌した。このスラリーをセライトで濾過し、そしてEtOHで洗浄した。その濾液を濃縮して油状物にし、そしてCH₂Cl₂ (3 mL) で希釈した。メトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロピラン-4-イル)-酢酸 (0.12 g, 0.46 mmol)、HATU (0.17 g, 0.46 mmol)、およびDIPEA (0.13 mL, 1.03 mmol) を添加し、そしてこの溶液を室温で2時間攪拌した。この溶液をTHFで希釈し、そしてLiOH (2.5 M, 0.25 mL) を添加した。この溶液を濃縮乾固させ、そしてその粗製油状物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン中30%→100%のEtOAc (10%のMeOH)) からEtOAc中60%のMeOH) により精製して、2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.22 g, 79%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₁N₇O₆: 773.39 (M⁺); Found: 774.77 (M+H⁺)

20

30

【2275】

[2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル。2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.22 g, 0.28 mmol) の、CH₂Cl₂ (2.5 mL) およびMeOH (0.1 mL) 中の溶液に、HCl (ジオキサン中, 4 M, 0.7 mL, 2.80 mmol) を添加した。この溶液を室温で2時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。得られた固体をCH₂Cl

40

50

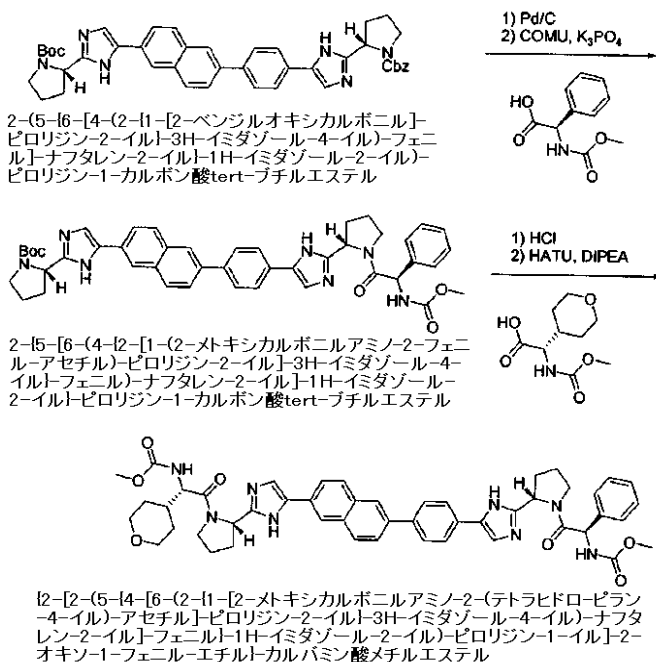
2 (5 mL) でスラリー化させた。メトキシカルボニルアミノフェニル酢酸 (0.09 g, 0.42 mmol) およびリン酸カリウム (0.18 g, 0.84 mmol) を添加し、そして得られた溶液を 0 °C (外部、氷) まで冷却した。COMU (0.15 g, 0.35 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 0 °C で 2 時間攪拌した。さらなる COMU (0.10 g) および DIPEA (0.15 mL, 0.86 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 2 時間攪拌した。得られた赤色溶液を濃縮し、そして DMF で希釈し、そして濾過した。分取 HPLC (Gemini, H₂O (0.1% のギ酸) 中 15% → 40% の MeCN) により精製し、そして凍結乾燥させて、[2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル (0.05 g, 22%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₂N₈O₇: 864.40 (M⁺); Found: 865.87 (M+H⁺)。

【2276】

(実施例 E S)

【2277】

【化975】



2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル。2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.25 g, 0.36 mmol) の EtOH (3.5 mL) 中の溶液に、炭素担持パラジウム (10%, 0.42 g, 0.39 mmol) および炭酸カリウム (0.10 g, 0.70 mmol) を添加した。このスラリーを H₂ 雰囲気下室温で 72 時間攪拌した。このスラリーをセライトで濾過し、そして EtOH で洗浄した。その濾液を濃縮して油状

物にし、そして CH_2Cl_2 (3 mL) で希釈した。メトキシカルボニルアミノフェニル酢酸 (0.11 g, 0.54 mmol) およびリン酸カリウム (0.08 g, 0.35 mmol) を添加し、そして得られたスラリーを 0°C (外部、氷) まで冷却した。 COMU (0.19 g, 0.44 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 0°C で2時間撹拌した。このスラリーを CH_2Cl_2 で希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘキサン中30%→100%の EtOAc (10%の MeOH) から EtOAc 中60%の MeOH) により精製して、2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.20 g, 74%) を得た。 LCMS-ESI^+ : $\text{calc'd for } \text{C}_{45}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_5$: 765.36 (M^+); Found : 766.64 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

10

【2278】

{2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}-カルバミン酸メチルエステル。2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.20 g, 0.26 mmol) の CH_2Cl_2 (2.5 mL) および MeOH (0.1 mL) 中の溶液に、 HCl (ジオキサン中, 4M, 0.7 mL, 2.80 mmol) を添加した。この溶液を室温で3時間撹拌し、そして濃縮乾固させた。得られた固体を CH_2Cl_2 (4 mL) でスラリー化させた。メトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロピラン-4-イル)-酢酸 (0.12 g, 0.54 mmol)、 HATU (0.12 g, 0.33 mmol)、および DIPEA (0.2 mL, 1.15 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で1時間撹拌した。この溶液を THF で希釈し、そして LiOH (2.5M, 0.1 mL) を添加した。この溶液を濃縮乾固させ、そしてその粗製油状物を DMF で希釈し、そして分取 HPLC (Gemini , H_2O (0.1%のギ酸) 中15%→40%の MeCN) により精製し、そして凍結乾燥させて、{2-[2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}-カルバミン酸メチルエステル (0.083 g, 37%) を得た。 LCMS-ESI^+ : $\text{calc'd for } \text{C}_{49}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_7$: 864.40 (M^+); Found : 866.01 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

20

30

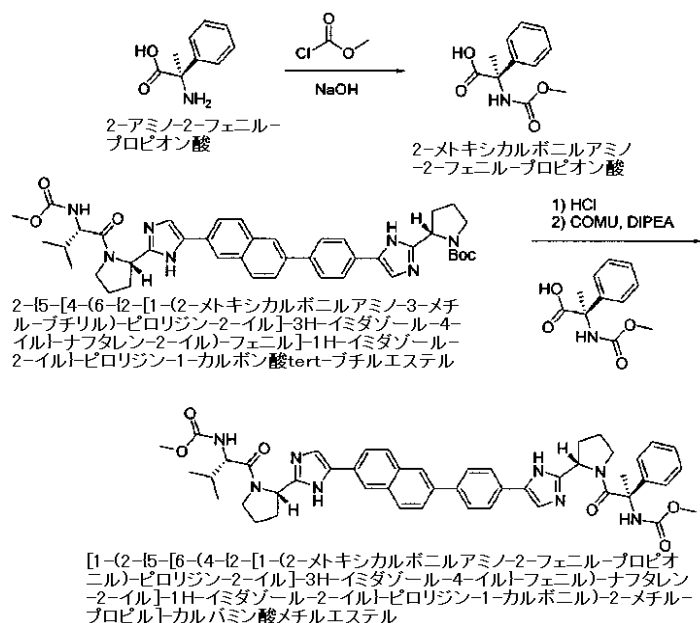
【2279】

(実施例ET)

40

【2280】

【化 976】



10

20

2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオン酸。2-アミノ-2-フェニル-プロピオン酸 (1.00 g, 6.06 mmol) の THF (17 mL) 中の溶液に、水性 NaOH (6 M, 2.5 mL, 15.0 mmol) およびクロロギ酸メチル (0.55 mL, 7.10 mmol) を添加した。この溶液を 18 時間攪拌した。水性 HCl (12 M, 1.5 mL, 18 mmol) をゆっくりと添加した。この溶液を HCl (1 M) で希釈し、そして Et₂O で抽出した (3 回)。合わせた有機層を NaOH で抽出した (2 N, 3 回)。その水層を HCl (12 N) で酸性化し、そして Et₂O で抽出した (3 回)。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物を CH₂Cl₂ で希釈し、そして再度濃縮して、2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオン酸 (0.66 g, 49%) を得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₁₁H₁₃NO₄: 223.08 (M⁺); Found: 223.97 (M+H⁺)。

30

【2281】

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-4-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.15 g, 0.205 mmol) の CH₂Cl₂ (2 mL) および MeOH (0.2 mL) 中の溶液に、HCl (ジオキサン中, 4 M, 1.0 mL, 4.1 mmol) を添加した。この溶液を室温で 1 時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。得られた固体を DMF (2.3 mL) に溶解させた。2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオン酸 (0.06 g, 0.29 mmol)、COMU (0.12 g, 0.27 mmol) および DIPEA (0.2 mL, 1.15 mmol) を添加した。この反応物を室温で 18 時間攪拌し、その後、HCl (6 M, 0.1 mL) を添加した。この溶液を分取 HPLC (Gemini, H₂O (0.1% のギ酸) 中 15% → 40% の MeCN) により精製し、そして凍結乾燥させて、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを得た。

40

50

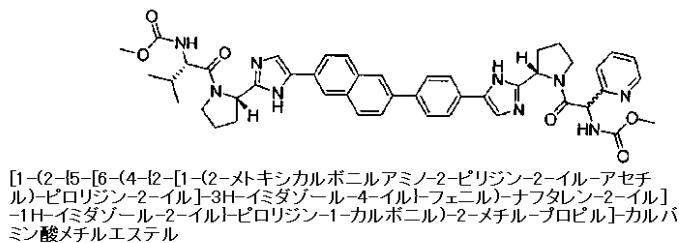
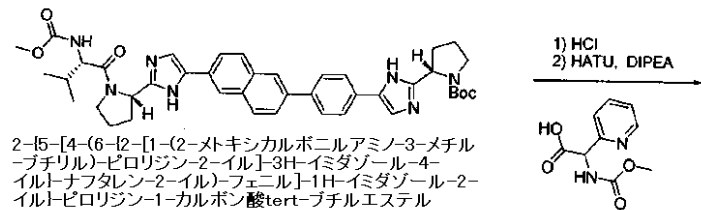
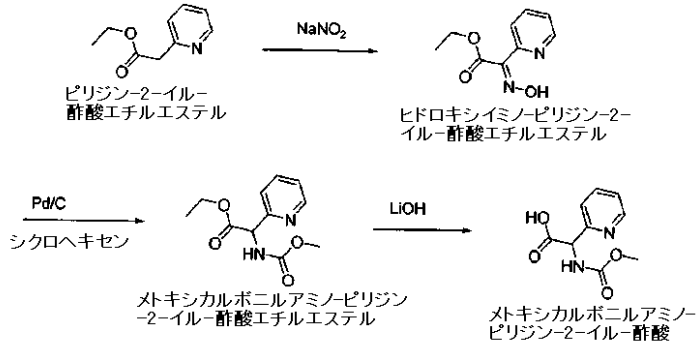
ル] - 3H-イミダゾール-4-イル} - フェニル) - ナフタレン-2-イル] - 1H-イミダゾール-2-イル} - ピロリジン-1-カルボニル) - 2-メチル-プロピル] - カルバミン酸メチルエステル (0.072 g, 42%) を得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₈H₅₂N₈O₆: 836.40 (M⁺); Found: 837.87 (M+H⁺)。

【2282】

(実施例 EU)

【2283】

【化977】



ヒドロキシイミノ-ピリジン-2-イル-酢酸エチルエステル。ヒドロキシイミノ-ピリジン-2-イル-酢酸エチルエステルを、ピリジン-2-イル-酢酸エチルエステルから、J. Org. Chem. 1961, 26, 3373に記載される手順に従って調製した。

【2284】

メトキシカルボニルアミノ-ピリジン-2-イル-酢酸エチルエステル。ヒドロキシイミノ-ピリジン-2-イル-酢酸エチルエステル (2.35 g, 12.1 mmol) の EtOH (24 mL) 中の溶液に、炭素担持パラジウム (10%, 0.64 g, 0.61 mmol)、ジ炭酸ジメチル (3.2 mL, 30.3 mmol) およびシクロヘキセン (3.68 mL, 36.3 mmol) を添加した。この反応物を4時間加熱還流し、次いで室温まで冷却した。このスラリーを濾過し、そしてEtOHで洗浄した。その濾液を濃縮乾固させ、そしてカラムクロマトグラフィー (SiO₂, CH₂Cl₂ 中2%→10%のMeOH) により精製して、メトキシカルボニルアミノ-ピリジン-2-イル-酢酸エチルエステル (0.90 g, 31%) を得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₁₁H₁₄N₂O₄: 238.10 (M⁺); Found: 239.06

($M + H^+$)。

【2285】

メトキシカルボニルアミノーピリジン-2-イル-酢酸。メトキシカルボニルアミノーピリジン-2-イル-酢酸エチルエステル (0.26 g, 1.1 mmol) の THF (6.0 mL) および MeOH (2.0 mL) 中の溶液に、水性 LiOH (2.5 M, 2.2 mL, 5.5 mmol) を添加した。この溶液を室温で 1.5 時間攪拌した。この反応物を CH_2Cl_2 で希釈し、そして水性塩化アンモニウムおよびブラインで洗浄した。その水層を合わせて濃縮した。得られた固体を MeOH で粉砕し、そして濾過した。その濾過したものを濃縮し、そして MeOH で再度粉砕した。その濾液を濃縮してメトキシカルボニルアミノーピリジン-2-イル-酢酸を得、これを粗製のまま次の工程において使用した。LCMS-ESI⁺: calc'd for $C_9H_{10}N_2O_4$: 210.06 (M^+); Found: 210.98 ($M + H^+$)。

10

【2286】

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-ピリジン-2-イル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.10 g, 0.014 mmol) の CH_2Cl_2 (1.3 mL) および MeOH (0.1 mL) 中の溶液に、HCl (ジオキサン中, 4 M, 0.35 mL, 1.4 mmol) を添加した。この溶液を室温で 2 時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。得られた固体を DMF (1.5 mL) に溶解させた。メトキシカルボニルアミノーピリジン-2-イル-酢酸 (推定 0.23 g, 1.1 mmol)、HATU (0.06 g, 0.15 mmol) および DIPEA (0.12 mL, 0.69 mmol) を添加した。この溶液を室温で 2 時間攪拌した。さらなる HATU (0.13 g, 0.30 mmol) を添加し、そしてこの溶液を 2 時間攪拌した。LiOH (2.5 M, 0.1 mL) を添加し、そしてこの反応物を濃縮した。その粗製油状物を分取 HPLC (H_2O (0.1 % のギ酸) 中 Gemini, 15% → 40% の MeCN) により精製し、そして凍結乾燥させて、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-ピリジン-2-イル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (0.02 g, 22%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for $C_{46}H_{49}N_9O_6$: 823.38 (M^+); Found: 824.88 ($M + H^+$)。

20

30

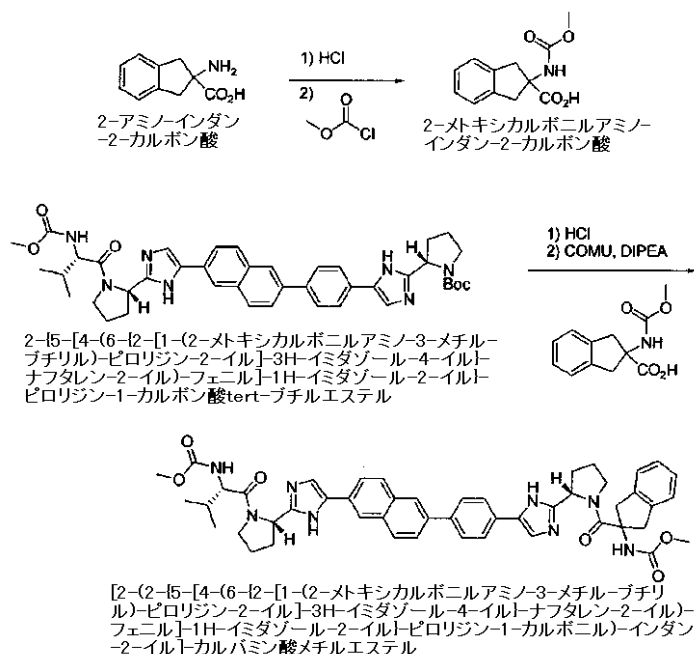
【2287】

(実施例 EV)

【2288】

40

【化 978】



10

20

2-メトキシカルボニルアミノインダン-2-カルボン酸。2-アミノインダン-2-カルボン酸 (0.45 g, 1.63 mmol) の CH_2Cl_2 (16 mL) 中の溶液に、HCl (ジオキサン中, 4 M, 0.41 mL, 1.63 mmol) を添加した。この溶液を室温で2時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。その粗製油状物を THF (6.5 mL) に溶解させた。水性 NaOH (6 M, 0.92 mL, 5.5 mmol) およびクロロギ酸メチル (0.15 mL, 1.95 mmol) を添加し、そして得られたスラリーを室温で18時間攪拌した。この反応物を HCl (1 N) で希釈し、そして Et₂O で抽出した (3回)。合わせた有機層を NaOH で抽出した (2 N, 3回)。その水層を HCl (6 N) で酸性化し、そして Et₂O で抽出した (3回)。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をヘキサンで希釈し、そして再度濃縮して、2-メトキシカルボニルアミノインダン-2-カルボン酸 (0.35 g, 92%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 235.08 (M⁺); Found: 235.94 (M+H⁺)。

30

【2289】

[2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-インダン-2-イル]-カルバミン酸メチルエステル。2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.15 g, 0.205 mmol) の CH_2Cl_2 (2 mL) および MeOH (0.2 mL) 中の溶液に、HCl (ジオキサン中, 4 M, 1.0 mL, 4.1 mmol) を添加した。この溶液を室温で1時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。得られた固体を DMF (2.5 mL) に溶解させた。2-2-メトキシカルボニルアミノインダン-2-カルボン酸 (0.07 g, 0.31 mmol)、COMU (0.12 g, 0.27 mmol) および DIPEA (0.25 mL, 1.4 mmol) を添加した。この反応物を室温で18時間攪拌した。この溶液を分取 HPLC (Gemini, H₂O (0.1% のギ

40

50

酸) 中 15% → 40% の MeCN) により精製し、そして凍結乾燥させて、[2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-インダン-2-イル]-カルバミン酸メチルエステル (0.075 g, 31%) を得た。
 LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₂N₈O₆: 848.40 (M⁺); Found: 849.97 (M+H⁺)。

【2290】

(実施例 EW)

【2291】

【化979】

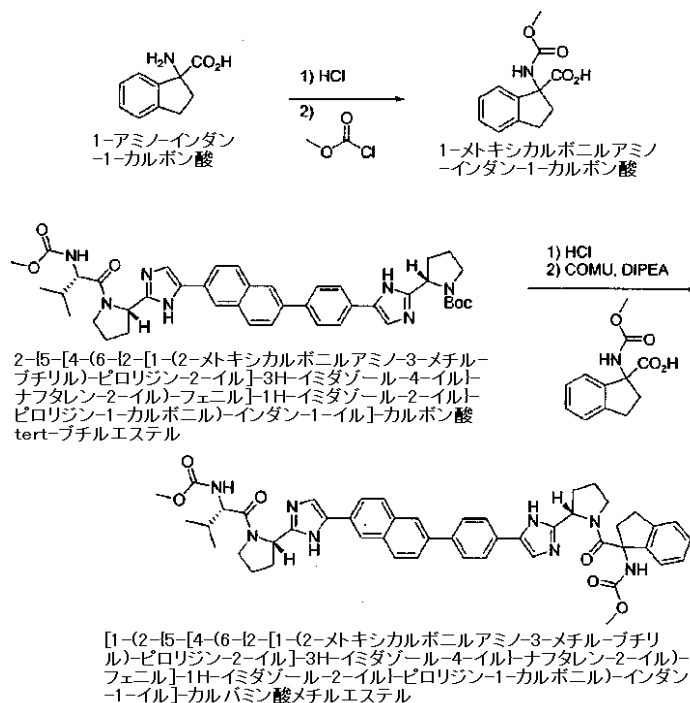
10

20

30

40

50



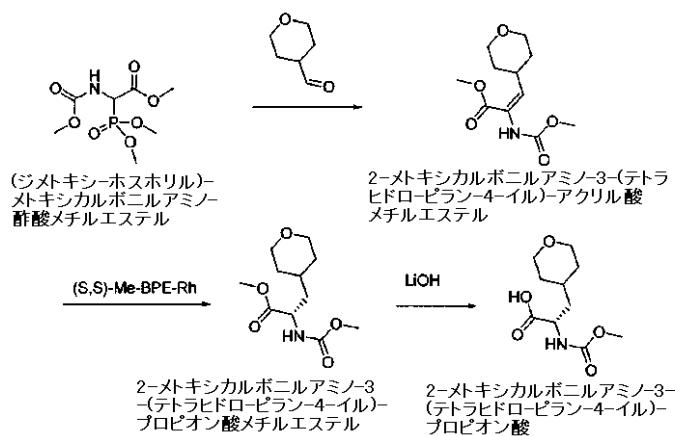
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-インダン-1-イル]-カルバミン酸メチルエステル。[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-インダン-1-イル]-カルバミン酸メチルエステル (0.13 g, 38%) を、[2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-インダン-2-イル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、1-アミノ-インダン-1-カルボン酸を 2-アミノ-インダン-2-カルボン酸の代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₂N₈O₆: 848.40 (M⁺); Found: 849.91 (M+H⁺)。

【2292】

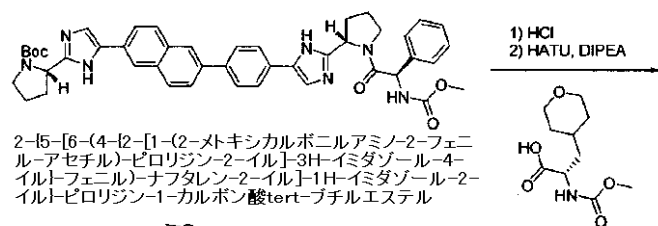
(実施例 EX)

【2293】

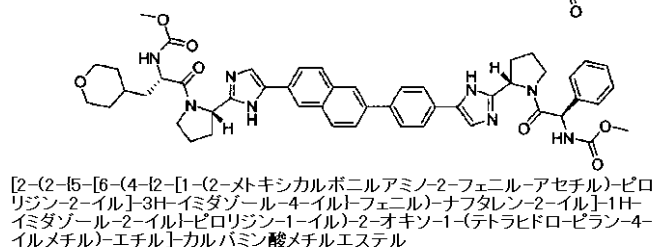
【化980】



10



20



2-メトキシカルボニルアミノ-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アクリル酸メチルエステル。(ジメトキシホスホリル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸メチルエステル(0.34g, 1.35mmol)のTHF(5.4mL)中の溶液に、-78℃(外部, アセトン/CO₂浴)で、1, 1, 3, 3-テトラメタグアニジン(1, 1, 3, 3-tetramethguanidine)(0.17mL, 1.35mmol)を添加した。この溶液を15分間攪拌し、その後、テトラヒドロ-ピラン-4-カルバルデヒド(0.15g, 1.35mmol)を添加した。この反応物を-78℃で2時間攪拌し、次いで室温まで温めた。この反応物をEtOAcで希釈し、そしてHCl(1N)およびブラインで洗浄した。その水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, ヘキサン中20%→100%のEtOAc)により精製して、2-メトキシカルボニルアミノ-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アクリル酸メチルエステル(0.15g, 45%)を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₁H₁₇NO₅: 243.11 (M⁺); Found: 243.96 (M+H⁺)。

30

40

【2294】

2-メトキシカルボニルアミノ-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-プロピオン酸メチルエステル。2-メトキシカルボニルアミノ-3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アクリル酸メチルエステル(0.14g, 0.57mmol)のMeOH(2.1mL)およびCH₂Cl₂(0.21mL)中の溶液を、アルゴンで2分間脱気した。(S, S)-Me-BPE-Rh(0.02g, 0.03mmol)を添加し、そして

50

この溶液をアルゴンでさらに2分間脱気した。この溶液を、Parr装置内 H_2 雰囲気下（65 psi）で3日間振盪した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製油状物をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 ，ヘキサン中20%→100%のEtOAc）により精製して、2-メトキシカルボニルアミノ-3-（テトラヒドロピラン-4-イル）-プロピオン酸メチルエステル（0.11 g，77%）を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for $C_{11}H_{19}NO_5$: 245.13 (M^+); Found: 246.1 ($M+H^+$)。

【2295】

2-メトキシカルボニルアミノ-3-（テトラヒドロピラン-4-イル）-プロピオン酸。2-メトキシカルボニルアミノ-3-（テトラヒドロピラン-4-イル）-プロピオン酸メチルエステル（0.11 g，1.1 mmol）のTHF（3.3 mL）およびMeOH（1.1 mL）中の溶液に、0℃（外部，氷浴）で、水性LiOH（1 M，0.88 mL，0.88 mmol）を添加した。この溶液を室温で18時間攪拌し、そして濃縮して、2-メトキシカルボニルアミノ-3-（テトラヒドロピラン-4-イル）-プロピオン酸を得、これを粗製のまま次の工程において使用した。LCMS-ESI⁺: calc'd for $C_{10}H_{17}NO_5$: 231.11 (M^+); Found: 231.99 ($M+H^+$)。

【2296】

[2-（2-（5-（6-（4-（2-（1-（2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル）-ピロリジン-2-イル）-3H-イミダゾール-4-イル）-フェニル）-ナフタレン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）-ピロリジン-1-イル）-2-オキソ-1-（テトラヒドロピラン-4-イルメチル）-エチル）-カルバミン酸メチルエステル。2-（5-（6-（4-（2-（1-（2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル）-ピロリジン-2-イル）-3H-イミダゾール-4-イル）-フェニル）-ナフタレン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル（0.12 g，0.15 mmol）の CH_2Cl_2 （1.5 mL）およびMeOH（0.2 mL）中の溶液に、HCl（ジオキサン中，4 M，0.75 mL，3.0 mmol）を添加した。この溶液を室温で2時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。得られた固体をDMF（1.5 mL）に溶解させた。2-メトキシカルボニルアミノ-3-（テトラヒドロピラン-4-イル）-プロピオン酸（0.05 g，0.22 mmol）、HATU（0.07 g，0.19 mmol）およびDIPEA（0.13 mL，0.74 mmol）を添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌した。この溶液を分取HPLC（Gemini， H_2O （0.1%のTFA）中15%→40%のMeCN）で2回精製し、そして凍結乾燥させて、[2-（2-（5-（6-（4-（2-（1-（2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル）-ピロリジン-2-イル）-3H-イミダゾール-4-イル）-フェニル）-ナフタレン-2-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）-ピロリジン-1-イル）-2-オキソ-1-（テトラヒドロピラン-4-イルメチル）-エチル）-カルバミン酸メチルエステル（0.024 g，18%）を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for $C_{50}H_{54}N_8O_7$: 878.41 (M^+); Found: 879.97 ($M+H^+$)。

【2297】

（実施例EY）

【2298】

10



40

50

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]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (2.28 g) を、2- {5- [4- (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]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルについての手順に従って、4, 4-ジフルオロ-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステルをピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステルの代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₄H₃₂BF₂N₃O₄: 475.25 (M⁺); Found: 476.42 (M+H⁺)。

【2300】

2- [5- (4- {6- [2- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4, 4-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル。2- [5- (6-プロモ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (1.5 g, 3.15 mmol) および 4, 4-ジフルオロ-2- {5- [4- (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]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (1.8 g, 3.78 mmol) の DME (16 mL) 中の溶液に、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.19 g, 0.16 mmol) および水性リン酸カリウム (2 M, 4.8 mL, 9.6 mmol) を添加した。この溶液をアルゴンで 15 分間脱気し、そして 80 °C で 18 時間、攪拌しながら加熱した。この溶液を冷却し、濾過し、そして EtOAc (約 5 % の MeOH) で希釈した。その有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン中 30 % → 100 % の EtOAc (10 % の MeOH) から EtOAc 中 70 % の MeOH) により精製して、2- [5- (4- {6- [2- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4, 4-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.1 g, 89 %) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₃H₄₂F₂N₆O₄: 744.32 (M⁺); Found: 745.20 (M+H⁺)。

【2301】

2- (5- {6- [4- (2- {4, 4-ジフルオロ-1- [2-メトキシカルボニルアミノ-2- (テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル。2- [5- (4- {6- [2- (1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4, 4-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.25 g, 0.34 mmol) の CH₂Cl₂ (3.5 mL) および MeOH (0.25 mL) 中の溶液に、HCl (ジオキサン中, 4 M, 1.7 mL, 7.8 mmol) を添加した。この溶液を室温で 2.5 時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。得られた固体を CH₂Cl₂ (3 mL) および DMF (1 mL) でスラリー化させた。メトキシカルボニルアミノ- (テトラヒドロピラン-4-イル)-酢酸 (0.11 g, 0.50 mmol)、HATU (0.15 g, 0.40 mmol)、および DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で 18 時間攪拌した。この溶液を CH₂Cl₂ で希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, CH₂Cl₂ 中 2 % → 20 % の MeOH)、続いて分取 HPLC (Gemini, H₂O (0.1 % の TFA) 中 15 % → 50 % の MeCN) により精製して、2- (5- {6- [

10

20

30

40

50

4-(2-{4, 4-ジフルオロ-1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (0.13 g, 46%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₄₇F₂N₇O₆: 843.36 (M⁺); Found: 844.78 (M+H⁺)。

【2302】

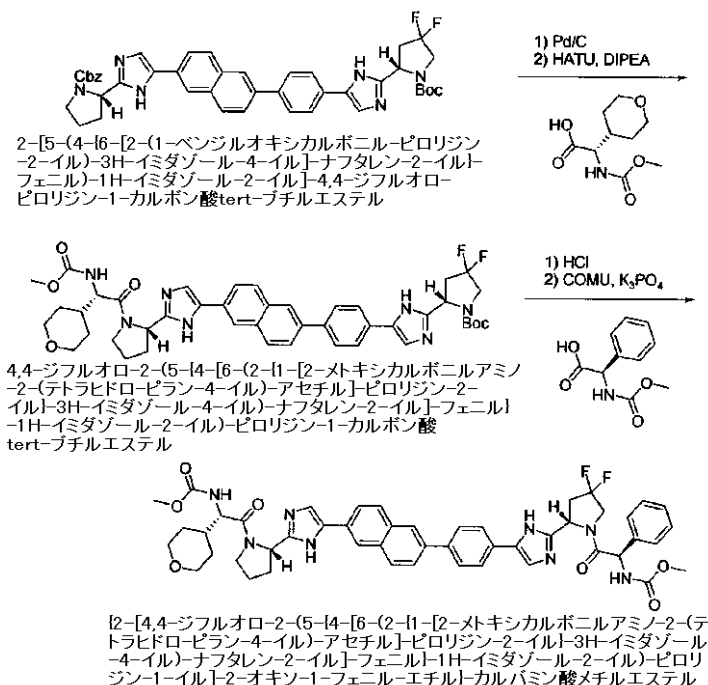
[2-(4, 4-ジフルオロ-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル。2-(5-{6-[4-(2-{4, 4-ジフルオロ-1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (0.13 g, 0.15 mmol) の EtOH (3.5 mL) 中の溶液に、炭素担持パラジウム (10%, 0.08 g, 0.08 mmol) および炭酸カリウム (0.07 g, 0.48 mmol) を添加した。このスラリーを H₂ 雰囲気下室温で 3 時間攪拌した。このスラリーをセライトで濾過し、そして EtOH で洗浄した。その濾液を濃縮して油状物にし、そして CH₂Cl₂ (3 mL) で希釈し、そしてさらに 1 回濾過した。メトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸 (0.05 g, 0.03 mmol) およびリン酸カリウム (0.04 g, 0.16 mmol) を添加し、そして得られたスラリーを 0℃ (外部、氷) まで冷却した。COMU (0.09 g, 0.02 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 0℃ で 2 時間攪拌した。このスラリーを CH₂Cl₂ で希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を濃縮し、そして分取 HPLC (Gemini, H₂O (0.1% の TFA) 中 15%→50% の MeCN) により精製して、[2-(4, 4-ジフルオロ-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル (0.03 g, 17%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₀F₂N₈O₇: 900.38 (M⁺); Found: 901.4 (M+H⁺)。

【2303】

(実施例 E Z)

【2304】

【化 9 8 2】



10

20

4, 4-ジフルオロ-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル。2-[5-(4-{6-[2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4, 4-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.25 g, 0.34 mmol) の EtOH (3.5 mL) 中の溶液に、炭素担持パラジウム (10%, 0.18 g, 0.02 mmol) および炭酸カリウム (0.14 g, 1.0 mmol) を添加した。このスラリーを H₂ 雰囲気下室温で 5 時間攪拌した。このスラリーをセライトで濾過し、そして EtOH で洗浄した。その濾液を濃縮して油状物にし、そして CH₂Cl₂ (3 mL) および DMF (2 mL) で希釈した。メトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロピラン-4-イル)-酢酸 (0.11 g, 0.50 mmol)、HATU (0.15 g, 0.40 mmol)、および DIPEA (0.3 mL, 1.7 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で 5 時間攪拌した。この溶液を CH₂Cl₂ で希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウムで洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物を濃縮し、そして分取 HPLC (Gemini, H₂O (0.1% の TFA) 中 15%→50% の MeCN) により精製して、4, 4-ジフルオロ-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.04 g, 14%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₄₉F₂N₇O₆: 809.37 (M⁺); Found: 810.79 (M+H⁺)。

30

40

【2305】

{2-[4, 4-ジフルオロ-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-

50

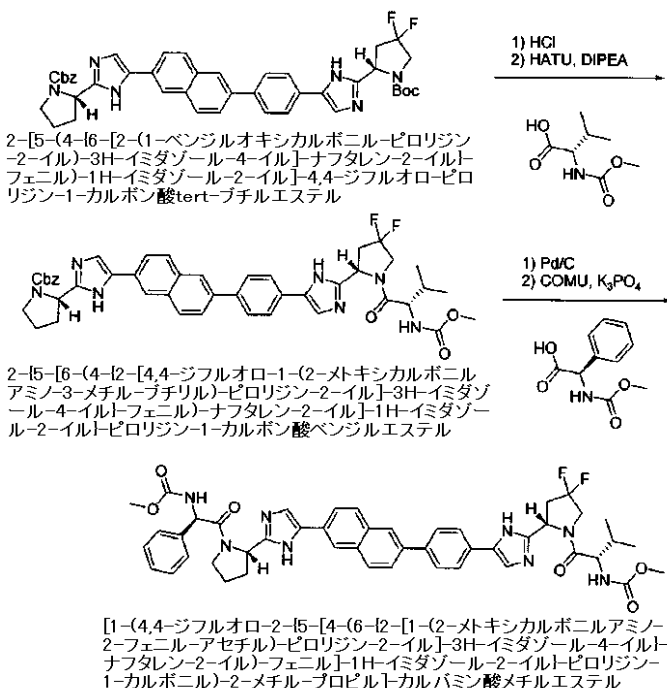
2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニル-エチル}-カルバミン酸メチルエステル。4, 4-ジフルオロ-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.04g, 0.05mmol)のCH₂Cl₂(0.5mL)およびMeOH(0.05mL)中の溶液に、HCl(ジオキサン中, 4M, 0.3mL, 1.2mmol)を添加した。この溶液を室温で2時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。この固体をCH₂Cl₂(0.5mL)でスラリー化させた。メトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸(0.02g, 0.07mmol)およびリン酸カリウム(0.03g, 0.14mmol)を添加し、そして得られたスラリーを0℃(外部、氷)まで冷却した。COMU(0.03g, 0.06mmol)を添加し、そしてこの反応物を室温で2時間攪拌した。このスラリーをCH₂Cl₂で希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を濃縮し、そして分取HPLC(Gemini, H₂O(0.1%のTFA)中15%→50%のMeCN)により精製して、{2-[4, 4-ジフルオロ-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニル-エチル}-カルバミン酸メチルエステル(0.02g, 49%)を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₀F₂N₈O₇: 900.38 (M⁺); Found: 901.4 (M+H⁺)。

【2306】

(実施例FA)

【2307】

【化983】



[1-(4, 4-ジフルオロ-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカル

ルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。[1-(4,4-ジフルオロ-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、[2-(4,4-ジフルオロ-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸をメトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロピラン-4-イル)-酢酸の代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₇H₄₈F₂N₈O₆: 858.37 (M⁺); Found: 859.88 (M+H⁺)。 10

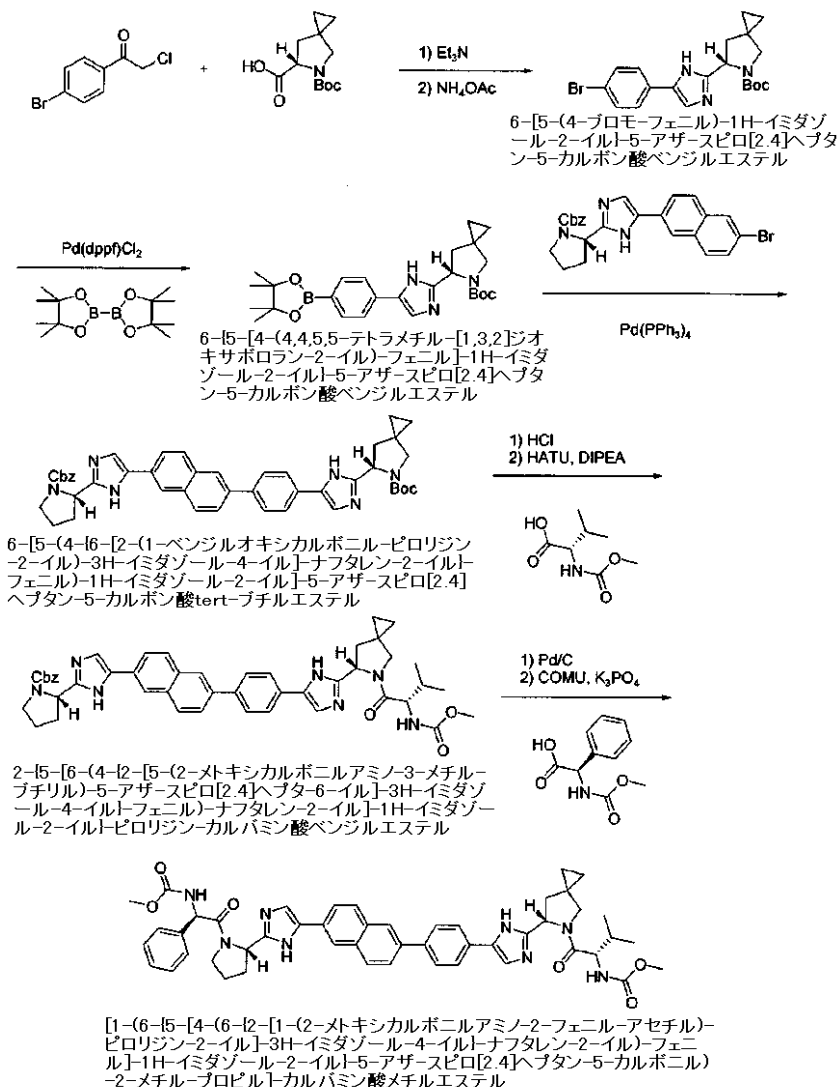
【2308】

(実施例 F B)

【2309】

【化984】

20



30

40

50

6- {5- [4- (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]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザースピロ [2. 4] ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル。6- {5- [4- (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]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザースピロ [2. 4] ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル (3. 05 g, 84%) を、2- {5- [4- (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]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルについての手順に従って、5-アザースピロ [2. 4] ヘプタン-5, 6-ジカルボン酸 5-tert-ブチルエステルをピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステルの代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₆H₃₆BN₃O₄: 465. 28 (M⁺); Found: 466. 64 (M+H⁺)。 10

【2310】

[1- (6- {5- [4- (6- {2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザースピロ [2. 4] ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。[1- (6- {5- [4- (6- {2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザースピロ [2. 4] ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (0. 10 g, 34%) を、[2- (4, 4-ジフルオロ-2- {5- [4- (6- {2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸をメトキシカルボニルアミノ- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酢酸の代わりに使用し、そして6- {5- [4- (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]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザースピロ [2. 4] ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルを4, 4-ジフルオロ-2- {5- [4- (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]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₂N₈O₆: 848. 40 (M⁺); Found: 849. 96 (M+H⁺)。 20 30

【2311】

(実施例 FC)

【2312】

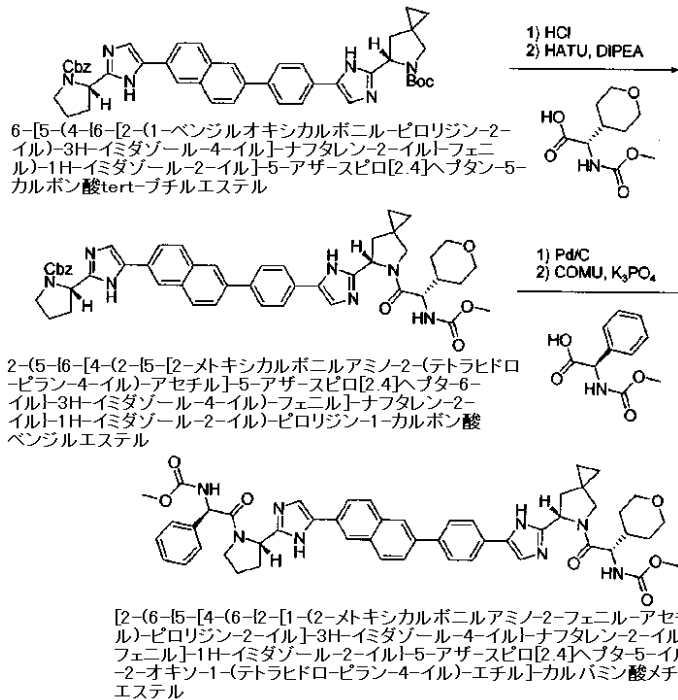
10

20

30

40

【化 9 8 5】



10

20

30

40

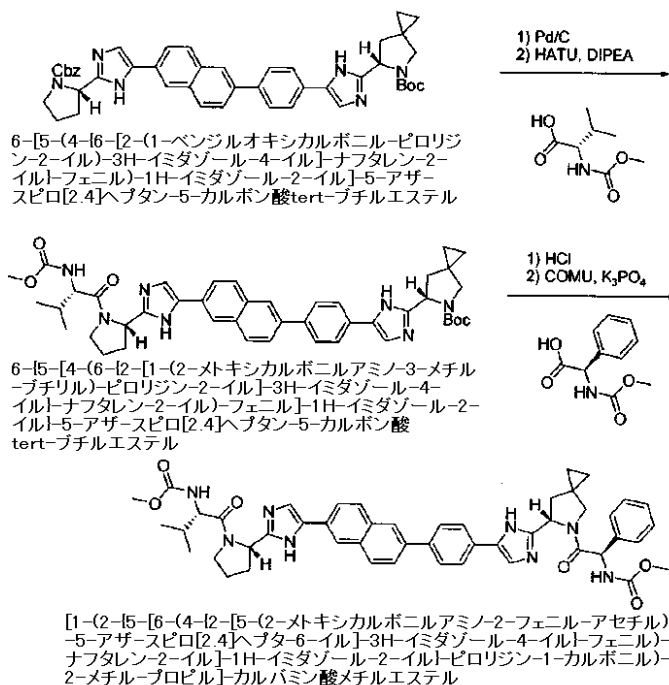
[2-(6-[5-[4-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₁H₅₄N₈O₇: 890.41 (M⁺); Found: 891.99 (M+H⁺)。

【2313】

(実施例 F D)

【2314】

【化 9 8 6】



10

20

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。[1-(2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.08g, 28%)を、{2-[4,4-ジフルオロ-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニル-エチル}-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸をメトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロピラン-4-イル)-酢酸の代わりに使用し、そして6-[5-(4-{6-[2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸tert-ブチルエステルを2-[5-(4-{6-[2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₉H₅₂N₈O₆: 848.40 (M⁺); Found: 849.95 (M+H⁺)。

30

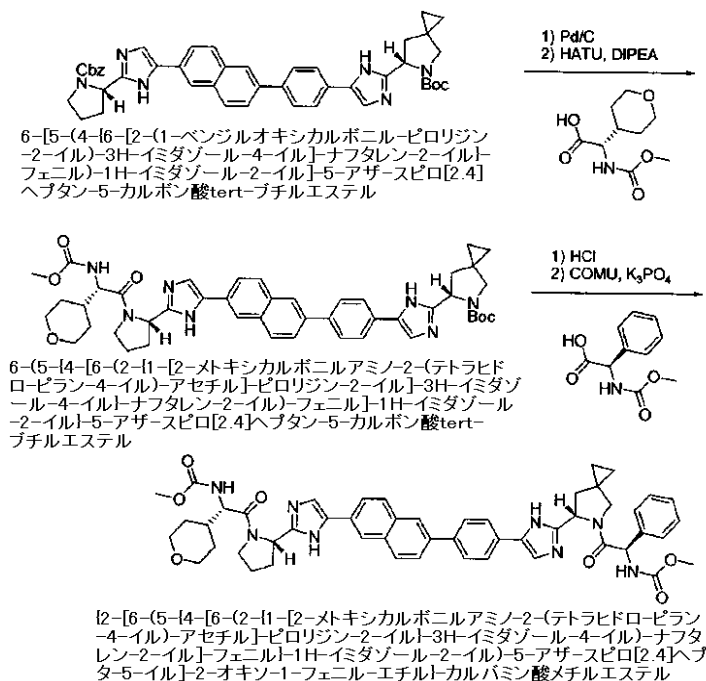
40

【2315】

(実施例 F E)

【2316】

【化 9 8 7】



10

20

30

40

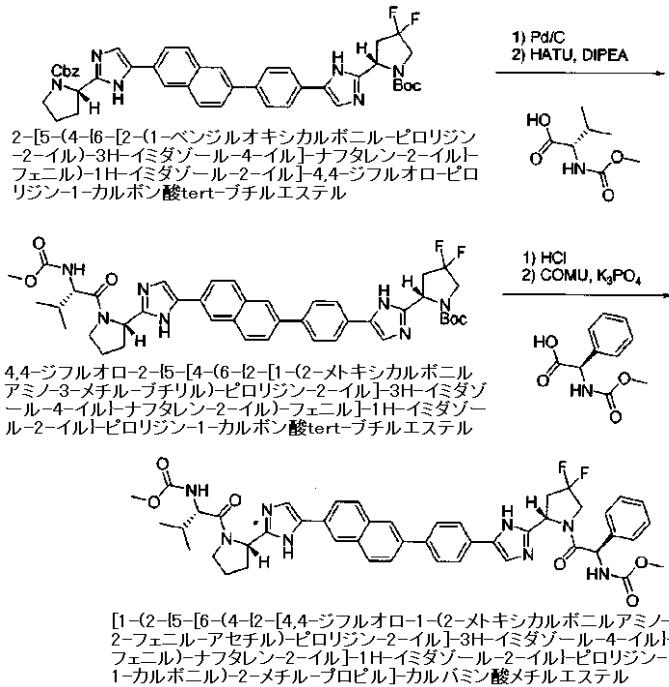
{ 2 - [6 - (5 - { 4 - [6 - (2 - { 1 - [2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アセチル] - ピロリジン - 2 - イル } - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - ナフタレン - 2 - イル] - フェニル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタ - 5 - イル] - 2 - オキシ - 1 - フェニル - エチル } - カルバミン酸メチルエステル。 { 2 - [6 - (5 - { 4 - [6 - (2 - { 1 - [2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アセチル] - ピロリジン - 2 - イル } - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - ナフタレン - 2 - イル] - フェニル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタ - 5 - イル] - 2 - オキシ - 1 - フェニル - エチル } - カルバミン酸メチルエステル (0 . 09 g , 33 %) を、 { 2 - [4 , 4 - ジフルオロ - 2 - (5 - { 4 - [6 - (2 - { 1 - [2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - アセチル] - ピロリジン - 2 - イル } - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - ナフタレン - 2 - イル] - フェニル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキシ - 1 - フェニル - エチル } - カルバミン酸メチルエステル についての手順に従って、 6 - [5 - (4 - { 6 - [2 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - ピロリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾール - 4 - イル] - ナフタレン - 2 - イル } - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 5 - アザスピロ [2 . 4] ヘプタン - 5 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを 2 - [5 - (4 - { 6 - [2 - (1 - ベンジルオキシカルボニル - ピロリジン - 2 - イル) - 3 H - イミダゾール - 4 - イル] - ナフタレン - 2 - イル } - フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 , 4 - ジフルオロ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの代わりに使用して調製した。 LCMS - ESI⁺ : calc'd for C₅₁H₅₄N₈O₇ : 890.41 (M⁺) ; Found : 891.96 (M+H⁺)。

【2317】

(実施例 F F)

【2318】

【化 988】



10

20

30

40

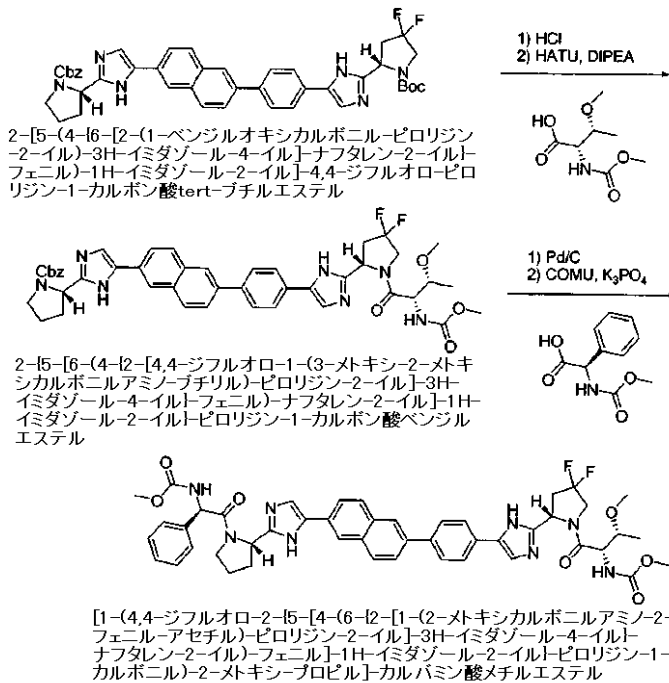
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4,4-ジフルオロ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4,4-ジフルオロ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.05g, 17%)を、{2-[4,4-ジフルオロ-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニル-エチル}-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸をメトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酢酸の代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₄₈F₂N₈O₆: 858.37 (M⁺); Found: 859.92 (M+H⁺)。

【2319】

(実施例FG)

【2320】

【化 9 8 9】



10

20

30

40

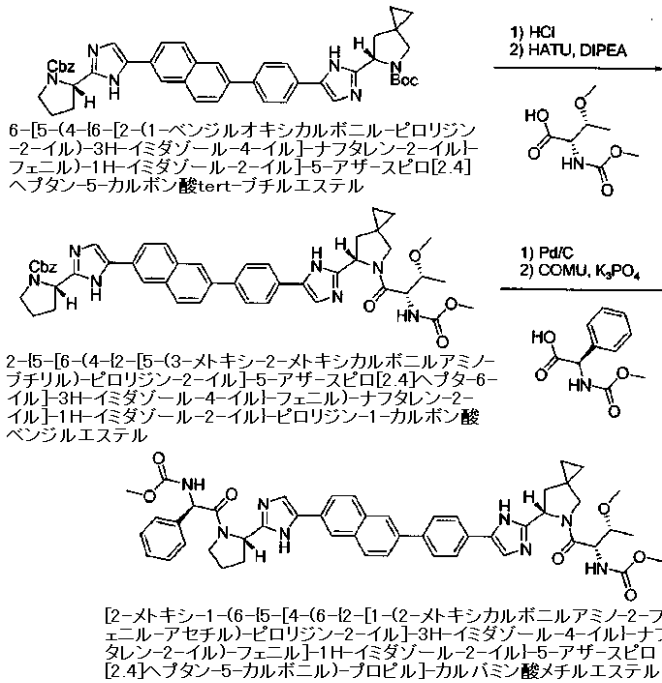
[1-(4,4-ジフルオロ-2-[5-[4-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メトキシ-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。[1-(4,4-ジフルオロ-2-[5-[4-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メトキシ-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (0.07 g, 23%) を、[2-(4,4-ジフルオロ-2-[5-[4-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、3-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸をメトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酢酸の代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₄₈F₂N₈O₇: 874.36 (M⁺); Found: 875.90 (M+H⁺)。

【2321】

(実施例 FH)

【2322】

【化 990】



10

20

30

40

[2-メトキシ-1-(6-[5-(4-[6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。[2-メトキシ-1-(6-[5-(4-[6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.09g, 29%)を、[2-(4,4-ジフルオロ-2-{5-[4-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、3-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸をメトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酢酸の代わりに使用し、そして6-[5-(4-[6-[2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸tert-ブチルエステルを2-[5-(4-[6-[2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₂N₈O₇: 864.40 (M⁺); Found: 865.97 (M+H⁺)。

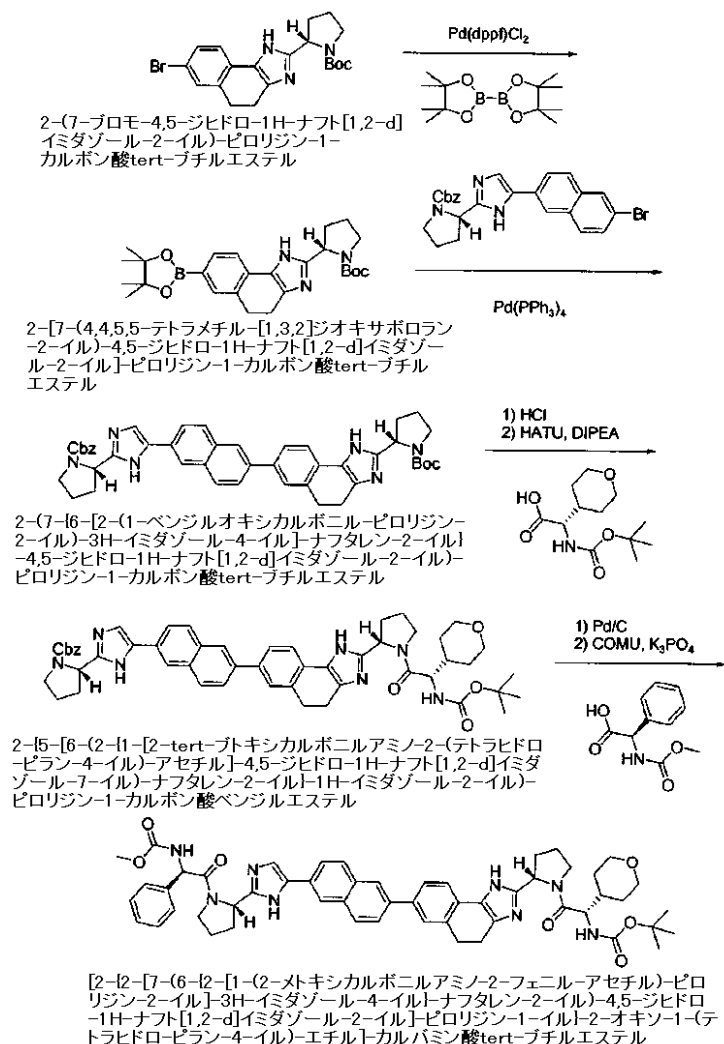
【2323】

(実施例 F I)

【2324】

50

【化 991】



10

20

30

40

50

2-[7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル。2-(7-ブromo-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.00g, 7.17mmol)のジオキサン(19mL)中の溶液に、4,4,5,5,4',4',5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2)ジオキサボロラン(1.82g, 7.17mmol)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロリドパラジウム(0.18g, 0.24mmol)を添加した。この溶液をアルゴンで5分間脱気し、そして攪拌しながら85℃(外部, 油浴)まで3時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈した。その沈殿物をセライトで濾過し、そしてその濾液を濃縮した。その粗製油状物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, ヘキサン中20%→100%のEtOAc(10%のMeOH))により精製して、2-[7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.82g, 82%)を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₆H₃₆BN₃O₄: 465.28 (M⁺); Found: 466.54 (M+H⁺)。

【2325】

[2- {2- [7- (6- {2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル。[2- {2- [7- (6- {2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.04 g, 18%) を、[2- (4, 4-ジフルオロ-2- {5- [4- (6- {2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、tert-ブトキシカルボニルアミノ- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酢酸をメトキシカルボニルアミノ- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酢酸の代わりに使用し、そして2- [7- (4, 4, 5, 5-テトラメチル- [1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを4, 4-ジフルオロ-2- {5- [4- (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]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₄H₆₀N₈O₇: 932.46 (M⁺); Found: 933.95 (M+H⁺)。]

10

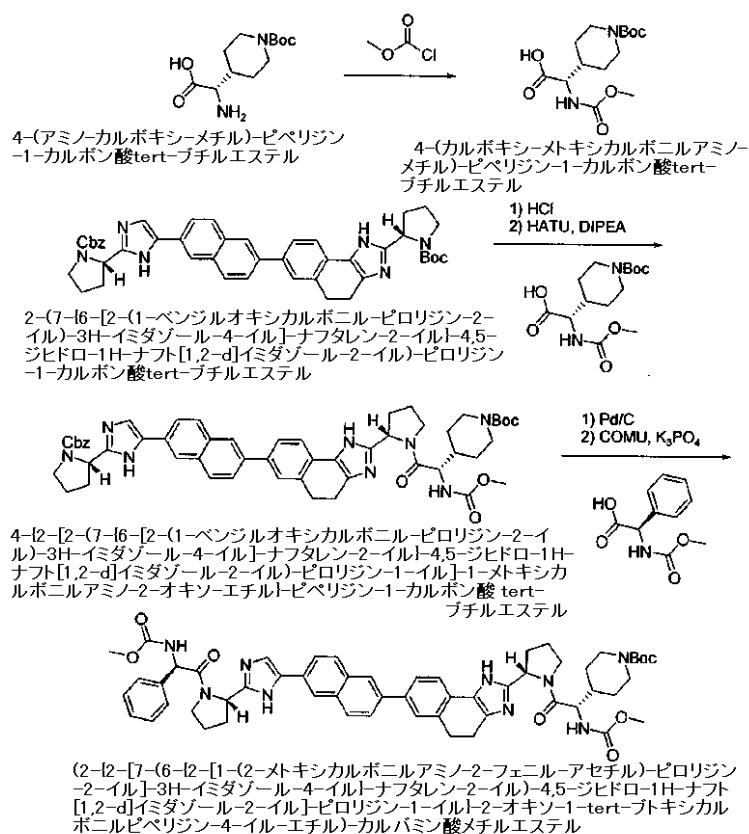
20

【2326】

(実施例 FJ)

【2327】

【化 992】



10

20

4-(カルボキシメトキシカルボニルアミノメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル。4-(カルボキシメトキシカルボニルアミノメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.2g, 97%)を、2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルプロピオン酸についての手順に従って、4-(アミノカルボキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを2-アミノ-2-フェニルプロピオン酸の代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calcd for C₁₄H₂₄N₂O₆: 316.16 (M⁺); Found: 339.02 (M+Na⁺)。

30

【2328】

(2-{2-[7-{6-[2-{1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル-エチル)-カルバミン酸メチル(methyl)エステル。(2-{2-[7-{6-[2-{1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル-エチル)-カルバミン酸メチル(methyl)エステル(0.05g, 20%)を、[2-(4,4-ジフルオロ-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、4-(カルボキシメト

40

50

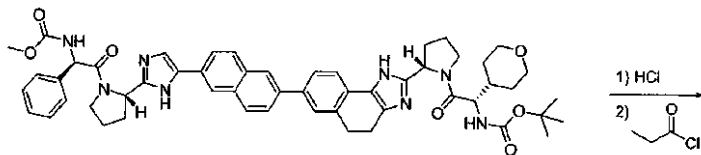
キシカルボニルアミノ-メチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルをメトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酢酸の代わりに使用し、そして2-[7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを4,4-ジフルオロ-2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₆H₆₃N₉O₈: 989.48 (M⁺); Found: 991.11 (M+H⁺)。

【2329】

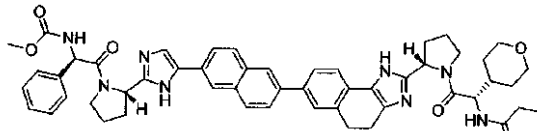
(実施例FK)

【2330】

【化993】



[2-[(2-[7-(6-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル



[2-オキソ-1-フェニル-2-(2-[5-[6-(2-[1-[2-プロピオニルアミノ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル

[2-オキソ-1-フェニル-2-(2-{5-[6-(2-{1-[2-プロピオニルアミノ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル。[2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル (0.018 g, 0.020 mmol) のCH₂Cl₂ (0.25 mL) およびMeOH (0.03 mL) 中の溶液に、HCl (ジオキササン中, 4 M, 0.05 mL, 0.2 mmol) を添加した。この溶液を室温で3日間攪拌し、そして濃縮乾固させた。得られた固体をDMF (0.5 mL) に溶解させた。DIPEA (0.02 mL, 0.12 mmol) および塩化プロピオニル (0.003 mL, 0.03 mmol) を添加し、そしてこの反応物を室温で1時間攪拌した。次いで、この溶液を分取HPLC (Gemini, H₂O (0.1%のTFA) 中15%→60%のMeCN) により精製し、そして凍結乾燥させて、[2-オキソ-1-フェニル-2-(2-{5-[6-(2-{1-[2-プロピオニルアミノ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-

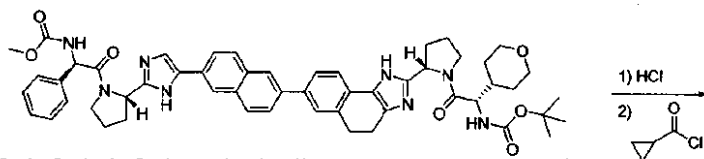
エチル]ーカルバミン酸メチルエステル (0.01 g, 44%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₂H₅₆N₈O₆: 888.43 (M⁺); Found: 890.07 (M+H⁺)。

【2331】

(実施例 FL)

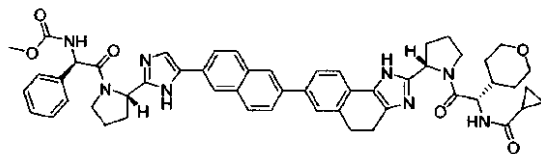
【2332】

【化994】



10

[2-(2-[7-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-)-エチル]ーカルバミン酸 tert-ブチルエステル



[2-(2-[5-[6-(2-[1-(2-(シクロプロパンカルボニル-アミノ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニル-エチル]ーカルバミン酸メチルエステル

20

[2-(2-{5-[6-(2-{1-[2-(シクロプロパンカルボニル-アミノ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニル-エチル]ーカルバミン酸メチルエステル。[2-(2-{5-[6-(2-{1-[2-(シクロプロパンカルボニル-アミノ)-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニル-エチル]ーカルバミン酸メチルエステル (0.01 g, 38%) を、[2-オキソ-1-フェニル-2-(2-{5-[6-(2-{1-[2-プロピオニルアミノ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-エチル]ーカルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、シクロプロパンカルボニルクロリドを塩化プロピオニルの代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₃H₅₆N₈O₆: 900.43 (M⁺); Found: 902.07 (M+H⁺)。

30

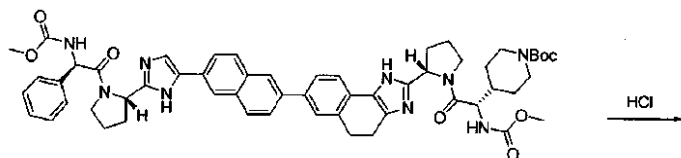
40

【2333】

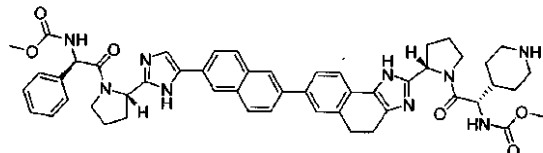
(実施例 FM)

【2334】

【化 9 9 5】



(2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル



(2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-ピペリジン-4-イル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル

10

(2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-ピペリジン-4-イル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル。(2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イル-エチル)-カルバミン酸メチル(methyl)エステル(0.025g, 0.025mmol)のCH₂Cl₂(0.25mL)およびMeOH(0.025mL)中の溶液に、HCl(ジオキサン中, 0.12mL, 0.48mmol)を添加した。この溶液を室温で3日間攪拌し、そして濃縮乾固させた。その粗製油状物を分取HPLC(Gemini, H₂O(0.1%のTFA)中15%→50%のMeCN)により精製し、そして凍結乾燥させて、(2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-ピペリジン-4-イル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル(0.015g, 66%)を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₁H₅₅N₉O₆: 889.43 (M⁺); Found: 890.29 (M+H⁺)。

20

30

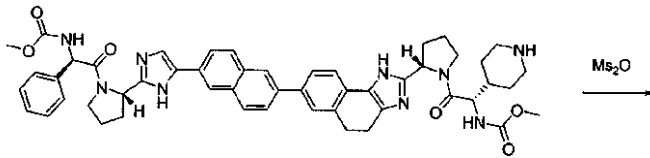
【2335】

(実施例FN)

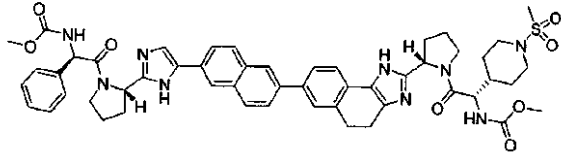
40

【2336】

【化 9 9 6】



(2-[2-[7-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-ピペリジン-4-イル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル



(1-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-2-[2-[7-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸メチルエステル

10

(1-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-2-{2-[7-(6-{2-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸メチルエステル。 (2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-ピペリジン-4-イル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル (0.022 g, 0.025 mmol) の CH_2Cl_2 (0.5 mL) および DMF (0.5 mL) 中の溶液に、DIPEA (0.025 mL, 0.14 mmol) およびメタンスルホン酸無水物 (0.007 g, 0.04 mmol) を添加した。この溶液を室温で1時間攪拌し、そして濃縮した。その粗製油状物を分取HPLC (Gemini, H_2O (0.1%のTFA) 中15%→60%のMeCN) により精製し、そして凍結乾燥させて、(1-(1-メタンスルホニル-ピペリジン-4-イル)-2-{2-[7-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸メチルエステル (0.01 g, 46%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{52}\text{H}_{57}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}$: 967.41 (M⁺); Found: 969.19 (M+H⁺)。

20

30

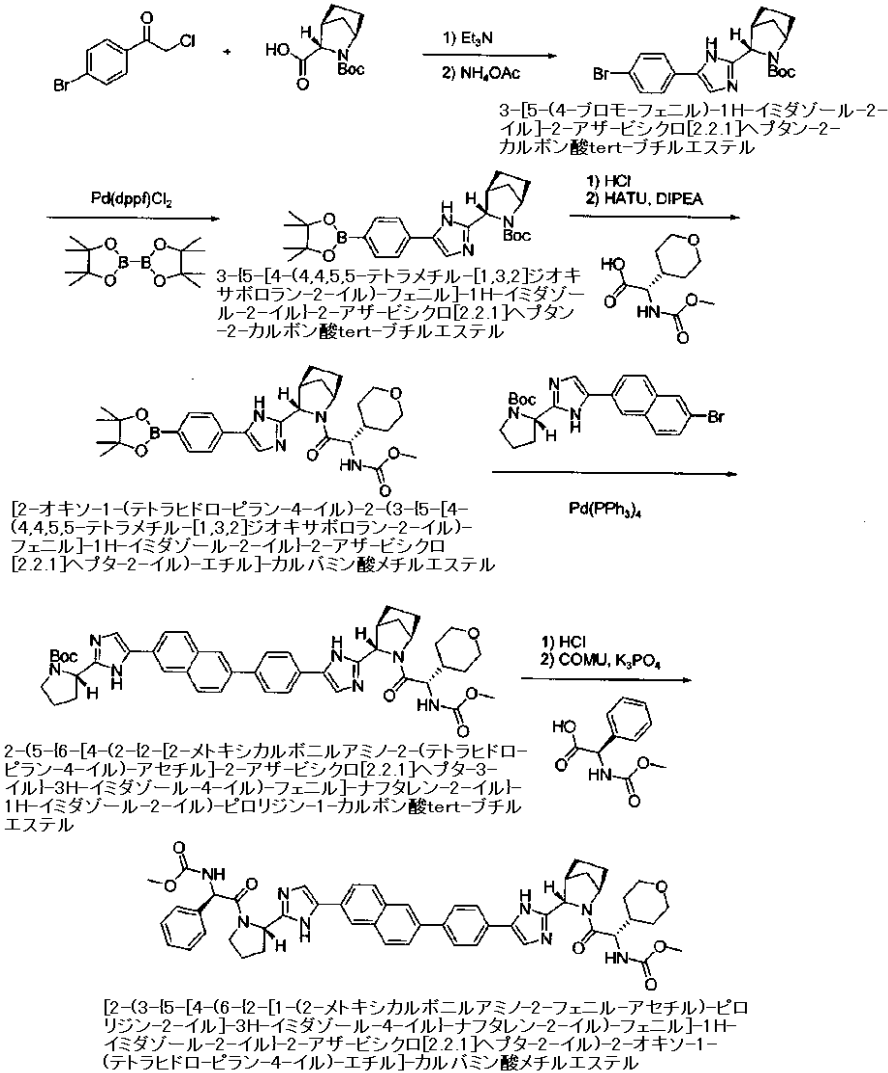
40

【2337】

(実施例FO)

【2338】

【化 9 9 7】



10

20

30

3 - { 5 - [4 - (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] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル。3 - { 5 - [4 - (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] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、2 - { 5 - [4 - (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] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルについての手順に従って、2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 , 3 - ジカルボン酸 2 - tert - ブチルエステルをピロリジン - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステルの代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₆H₃₆BN₃O₄: 465.28 (M⁺); Found: 466.21 (M + H⁺)。

40

【2339】

[2 - オキシ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - 2 - (3 - { 5 - [4 - (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] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2

50

ーイル)ーエチル]ーカルバミン酸メチルエステル。3ー{5ー[4ー(4, 4, 5, 5ーテトラメチルー[1, 3, 2] ジオキサボロランー2ーイル)ーフェニル]ー1Hーイミダゾールー2ーイル}ー2ーアザービシクロ[2. 2. 1] ヘプタンー2ーカルボン酸 *tert*ーブチルエステル(0. 25 g, 0. 54 mmol)のCH₂Cl₂(5 mL)およびMeOH(0. 5 mL)中の溶液に、HCl(ジオキサン中, 4M, 1. 35 mL, 5. 40 mmol)を添加した。この溶液を室温で2時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。得られた固体をCH₂Cl₂(5 mL)およびDMF(1 mL)でスラリー化させた。メトキシカルボニルアミノー(テトラヒドロピランー4ーイル)ー酢酸(0. 15 g, 0. 71 mmol)、COMU(0. 25 g, 0. 59 mmol)、およびDIPEA(0. 50 mL, 0. 59 mmol)を添加し、そして得られた溶液を室温で1時間攪拌した。この反応物をEtOAcで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。その水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, ヘキサン中10%→100%のEtOAc(10%のMeOH))により精製して、[2ーオキソー1ー(テトラヒドロピランー4ーイル)ー2ー(3ー{5ー[4ー(4, 4, 5, 5ーテトラメチルー[1, 3, 2] ジオキサボロランー2ーイル)ーフェニル]ー1Hーイミダゾールー2ーイル}ー2ーアザービシクロ[2. 2. 1] ヘプター2ーイル)ーエチル]ーカルバミン酸メチルエステル(0. 24 g, 79%)を得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₃₀H₄₁BN₄O₆: 564. 31 (M⁺); Found: 565. 40 (M+H⁺)。 10

【2340】

2ー(5ー{6ー[4ー(2ー{2ー[2ーメトキシカルボニルアミノー2ー(テトラヒドロピランー4ーイル)ーアセチル]ー2ーアザービシクロ[2. 2. 1] ヘプター3ーイル}ー3Hーイミダゾールー4ーイル)ーフェニル]ーナフタレンー2ーイル}ー1Hーイミダゾールー2ーイル)ーピロリジンー1ーカルボン酸 *tert*ーブチルエステル。[2ーオキソー1ー(テトラヒドロピランー4ーイル)ー2ー(3ー{5ー[4ー(4, 4, 5, 5ーテトラメチルー[1, 3, 2] ジオキサボロランー2ーイル)ーフェニル]ー1Hーイミダゾールー2ーイル}ー2ーアザービシクロ[2. 2. 1] ヘプター2ーイル)ーエチル]ーカルバミン酸メチルエステル(0. 24 g, 0. 42 mmol)のDME(2. 5 mL)中の溶液に、2ー[5ー(6ーブromoーナフタレンー2ーイル)ー1Hーイミダゾールー2ーイル]ーピロリジンー1ーカルボン酸 *tert*ーブチルエステル(0. 19 g, 0. 43 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0. 03 g, 0. 02 mmol)および水性リン酸カリウム(2M, 0. 65 mL, 1. 3 mmol)を添加した。この溶液をアルゴンで15分間脱気し、そして80℃で18時間、攪拌しながら加熱した。この溶液を冷却し、そして濃縮した。その粗製油状物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, ヘキサン中30%→100%のEtOAc(10%のMeOH)からEtOAc中50%のMeOH)により精製して、2ー(5ー{6ー[4ー(2ー{2ー[2ーメトキシカルボニルアミノー2ー(テトラヒドロピランー4ーイル)ーアセチル]ー2ーアザービシクロ[2. 2. 1] ヘプター3ーイル}ー3Hーイミダゾールー4ーイル)ーフェニル]ーナフタレンー2ーイル}ー1Hーイミダゾールー2ーイル)ーピロリジンー1ーカルボン酸 *tert*ーブチルエステル(0. 26 g, 76%)を得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₆H₅₃N₇O₆: 799. 41 (M⁺); Found: 800. 4 (M+H⁺)。 30

【2341】

[2ー(3ー{5ー[4ー(6ー{2ー[1ー(2ーメトキシカルボニルアミノー2ーフェニルーアセチル)ーピロリジンー2ーイル]ー3Hーイミダゾールー4ーイル}ーナフタレンー2ーイル)ーフェニル]ー1Hーイミダゾールー2ーイル}ー2ーアザービシクロ[2. 2. 1] ヘプター2ーイル)ー2ーオキソー1ー(テトラヒドロピランー4ーイル)ーエチル]ーカルバミン酸メチルエステル。2ー(5ー{6ー[4ー(2ー{2ー[2ーメトキシカルボニルアミノー2ー(テトラヒドロピランー4ーイル)ーアセチル 40

10

20

30

40

50

ル] - 2 - アザービシクロ [2. 2. 1] ヘプタ - 3 - イル} - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - フェニル] - ナフタレン - 2 - イル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (0. 26 g, 0. 32 mmol) の CH_2Cl_2 (3. 5 mL) および MeOH (0. 2 mL) 中の溶液に、 HCl (ジオキサン中, 4 M, 1. 6 mL, 6. 4 mmol) を添加した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌し、そして濃縮した。得られた固体を CH_2Cl_2 (3. 5 mL) および DMF (0. 5 mL) でスラリー化させた。メトキシカルボニルアミノ - フェニル - 酢酸 (0. 08 g, 0. 39 mmol) および DIPEA (0. 250 mL, 1. 43 mmol) を添加し、そしてその溶液を 0°C (外部, 氷浴) まで冷却した。 COMU (0. 16 g, 0. 36 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 0°C で 3 時間攪拌した。この溶液を CH_2Cl_2 で希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。その水層を CH_2Cl_2 で逆抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物を分取 HPLC (H_2O (0. 1% の TFA) 中 *Gemini*, 15% → 60% の MeCN) により精製した。合わせた画分を、水層が残るまで濃縮した。少量の MeOH を添加してこの溶液を不均質にし、その後、これを飽和重炭酸ナトリウムで塩基性化した。得られた沈殿物を濾過し、 H_2O で洗浄し、そして減圧中で乾燥させて、[2 - (3 - {5 - [4 - (6 - {2 - [1 - (2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル} - ナフタレン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル} - 2 - アザービシクロ [2. 2. 1] ヘプタ - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (テトラヒドロピラン - 4 - イル) - エチル] - カルバミン酸メチルエステル (0. 21 g, 72%) を得た。 $\text{LCMS} - \text{ESI}^+$: *calc'd for* $\text{C}_{51}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_7$: 890. 41 (M^+); *Found*: 891. 95 ($\text{M} + \text{H}^+$)。

10

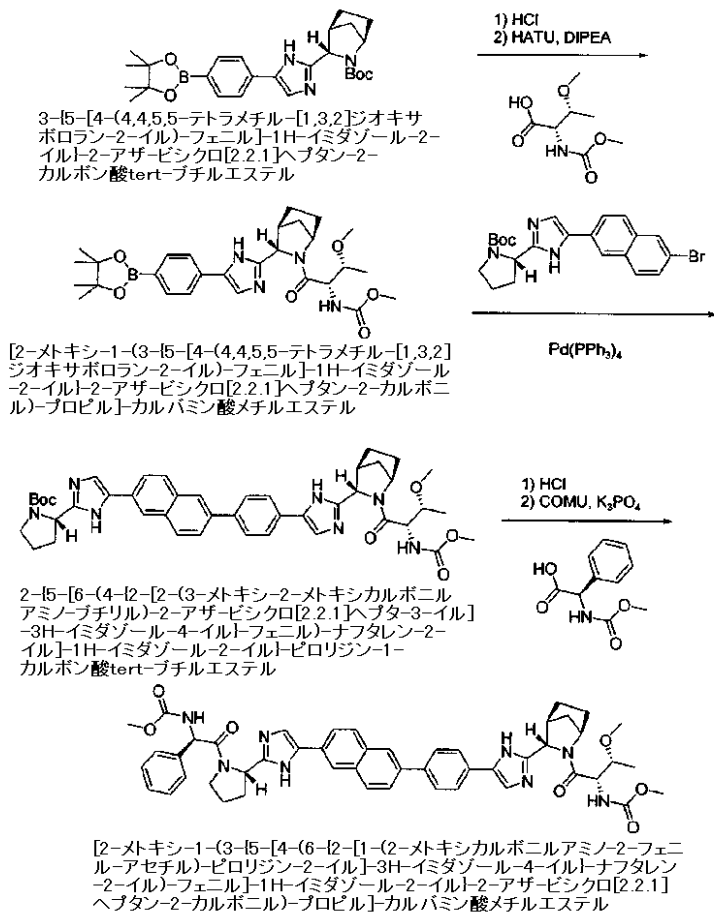
20

【2342】

(実施例 F P)

【2343】

【化 9 9 8】



10

20

30

40

[2-メトキシ-1-(3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。[2-メトキシ-1-(3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、3-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸をメトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロピラン-4-イル)-酢酸の代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₂N₈O₇: 864.40 (M⁺); Found: 865.87 (M+H⁺)。

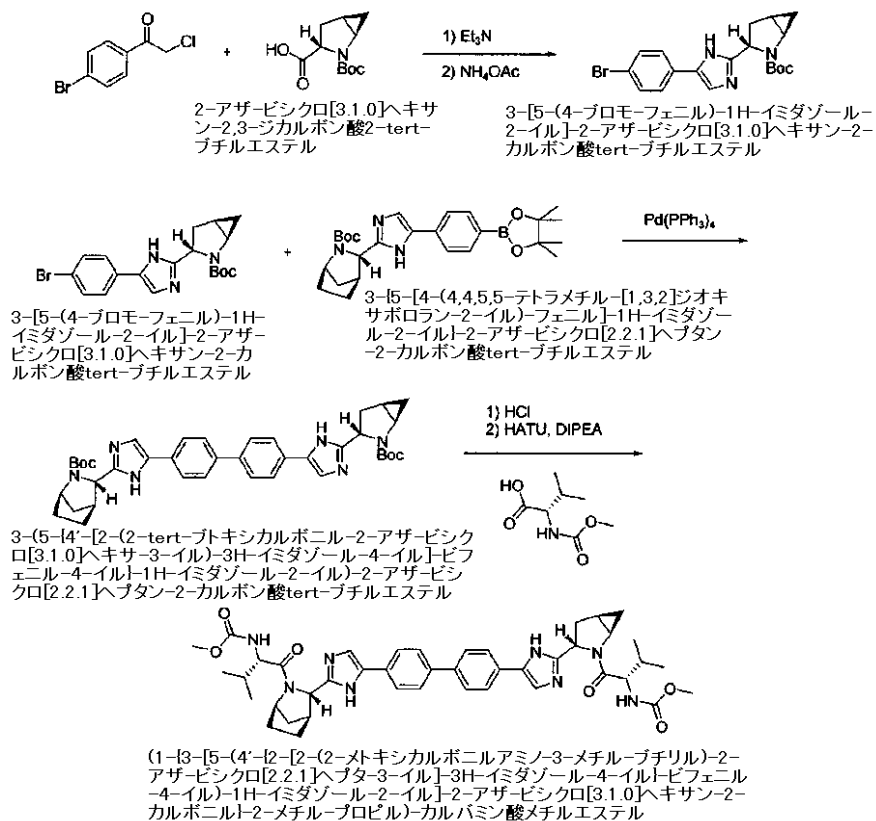
【2344】

(実施例 FQ)

【2345】

50

【化 9 9 9】



10

20

30

40

50

3-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル。3-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.16g, 60%)を、2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルについての手順に従って、2-アザ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2, 3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステルをピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルの代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₉H₂₂BrN₃O₂: 403.09 (M⁺); Found: 404.76 (M+H⁺)。

【2346】

3-(5-{4'-[2-(2-tert-ブトキシカルボニル-2-アザ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル。3-{5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.19g, 0.41mmol)のDME(2.0mL)中の溶液に、3-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.16g, 0.41mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.05g, 0.04mmol)および水性リン酸カリウム(2M, 0.60mL, 1.2mmol)を添加した。この溶液をアルゴンで15分間脱気し、そして80℃で18時間、攪拌しながら加熱した。この溶液を冷却し、EtOAcで希釈し、そして濾過した。その

濾液を H_2O およびブラインで洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , ヘキサン中30%→100%のEtOAc (10%のMeOH) からEtOAc中80%のMeOH) により精製した。所望の画分を濃縮し、そして濾過した固体と合わせて、3-(5-{4'-[2-(2-tert-ブトキシカルボニル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.17 g, 62%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for $C_{39}H_{46}N_6O_4$: 662.36 (M⁺); Found: 663.39 (M+H⁺)。 10

【2347】

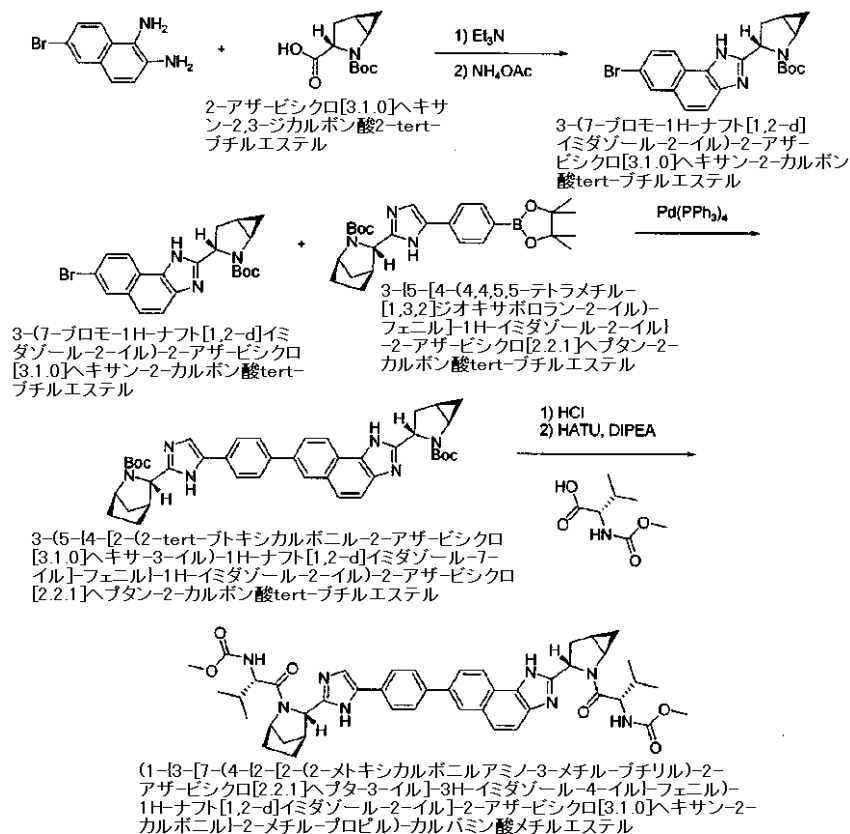
(1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル。3-(5-{4'-[2-(2-tert-ブトキシカルボニル-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.17 g, 0.25 mmol) の CH_2Cl_2 (3.0 mL) およびMeOH (0.5 mL) 中の溶液に、HCl (ジオキサン中, 4 M, 2.0 mL, 8.0 mmol) を添加した。この溶液を室温で2.5時間、次いで50℃ (外部, 油浴) で1時間攪拌した。この溶液を冷却し、そして濃縮した。得られた固体を CH_2Cl_2 (3.0 mL) およびDMF (0.5 mL) でスラリー化させた。2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸 (0.12 g, 0.56 mmol)、HATU (0.21 g, 0.54 mmol)、およびDIPA (0.4 mL, 2.29 mmol) を添加した。この溶液を室温で1時間攪拌し、そして濃縮した。その粗製油状物を分取HPLC (Gemini, H_2O (0.1%のTFA) 中15%→50%のMeCN) により精製した。合わせた画分を、水層が残るまで濃縮した。少量のMeOHを添加してこの溶液を不均質にし、その後、これを飽和重炭酸ナトリウムで塩基性化した。得られた沈殿物を濾過し、 H_2O で洗浄し、そして減圧中で乾燥させて、(1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル (0.13 g, 64%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for $C_{43}H_{52}N_8O_6$: 776.40 (M⁺); Found: 777.64 (M+H⁺)。 20 30

【2348】

(実施例FR)

【2349】 40

【化1000】



10

20

3-(7-ブロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル。2-アザ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,3-ジカルボン酸tert-ブチルエステル(0.08g, 0.34mmol)のCH₂Cl₂(3.5mL)中の溶液に、6-
 30
 ブロモ-ナフトレン-1,2-ジアミン(0.09g, 0.041mmol)、HATU(0.16g, 0.43mmol)、およびDIPEA(0.3mL, 1.72mmol)を添加した。得られた溶液を室温で1.5時間攪拌し、そしてEtOAcで希釈した。その有機層をH₂Oおよびブラインで洗浄した。その水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして分離した。その粗製油状物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, ヘキサン中10%→100%のEtOAc(2%のMeOH))により精製して、油状物を得、これをAcOH(7.0mL)に溶解させた。この溶液を40℃(外部, 油浴)で2時間攪拌した。この溶液をEtOAcで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウムおよびNaOH(2N)でゆっくりと塩基性化した。その有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, ヘキサン中10%→100%のEtOAc(2%のMeOH))により精製して、3-(7-ブロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ピシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.15g, 97%)を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₁H₂₂BrN₃O₂: 427.09 (M⁺); Found: 428.35 (M+H⁺)。

30

40

【2350】

(1-{3-[7-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]

50

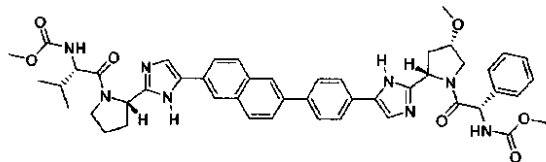
-2-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル。(1-{3-[7-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.13g, 45%)を、(1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、3-(7-ブロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボニル酸tert-ブチルエステルを3-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボニル酸tert-ブチルエステルの代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₅H₅₂N₈O₆: 800.40 (M⁺); Found: 801.73 (M+H⁺)。

【2351】

(実施例FS)

【2352】

【化1001】



[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-methoxy-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenylacetate)-piperidine-2-yl]-3H-imidazole-4-yl]-phenyl)-naphthalene-2-yl]-1H-imidazole-2-yl}-piperidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl)-carbamate methyl ester

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-methoxy-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenylacetate)-piperidine-2-yl]-3H-imidazole-4-yl]-phenyl)-naphthalene-2-yl]-1H-imidazole-2-yl}-piperidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl)-carbamate methyl ester。[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-methoxy-1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenylacetate)-piperidine-2-yl]-3H-imidazole-4-yl]-phenyl)-naphthalene-2-yl]-1H-imidazole-2-yl}-piperidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl)-carbamate methyl esterを、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-phenylpropionate)-piperidine-2-yl]-3H-imidazole-4-yl]-phenyl)-naphthalene-2-yl]-1H-imidazole-2-yl}-piperidine-1-carbonyl)-2-methyl-propyl)-carbamate methyl esterについての手順に従って、4-methoxy-piperidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl esterをpiperidine-1,2-dicarboxylic acid 1-tert-butyl esterの代わりに使用し、そしてメトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸を2-methoxycarbonylamino-2-phenylpropionic acidの代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₈H₅₂N₈O₇: 852.40 (M⁺); Found: 853.43 (M+H⁺)。

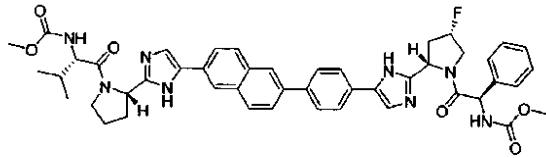
【2353】

50

(実施例 F T)

【2354】

【化1002】



[1-(2-[5-[6-(4-[2-[4-フルオロ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

10

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-フルオロ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。 [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-フルオロ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、 [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、4-フルオロ-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステルをピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステルの代わりに使用し、そしてメトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸を2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオン酸の代わりに使用して調製した。 LCMS-ESI⁺ : calc'd for C₄₇H₄₉FN₈O₆ : 840.38 (M⁺) ; Found : 841.45 (M+H⁺)。]

20

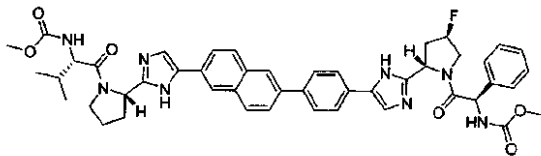
30

【2355】

(実施例 F U)

【2356】

【化1003】



[1-(2-[5-[6-(4-[2-[4-フルオロ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

40

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-フルオロ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。 [1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-フルオロ-1-(2-メトキシカルボニル

50

ルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、4-フルオロ-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルをピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルの代わりに使用し、そしてメトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸を2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオン酸の代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₄₉FN₈O₆: 840.38 (M⁺); Found: 842.1 (M+H⁺)。

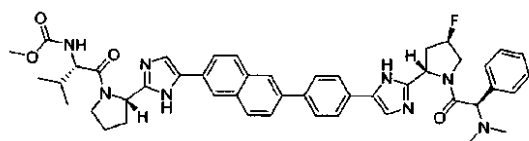
10

【2357】

(実施例 FV)

【2358】

【化1004】



20

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-フルオロ-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-フルオロ-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-フルオロ-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、4-フルオロ-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルをピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルの代わりに使用し、そしてジメチルアミノ-フェニル-酢酸を2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオン酸の代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₁FN₈O₄: 810.40 (M⁺); Found: 811.4 (M+H⁺)。

30

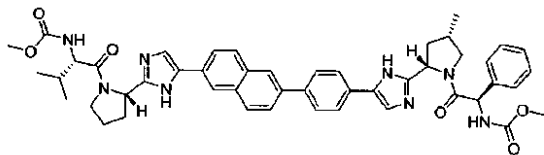
40

【2359】

(実施例 FW)

【2360】

【化 1 0 0 5】



[1-(2-[5-[6-(4-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

10

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-メチル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、4-メチル-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステルをピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステルの代わりに使用し、そしてメトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸を2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオン酸の代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₈H₅₂N₈O₆: 836.40 (M⁺); Found: 837.70 (M+H⁺)。

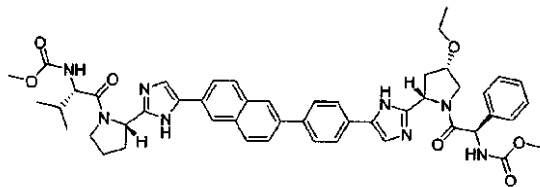
20

【2361】

(実施例 F X)

【2362】

【化 1 0 0 6】



[1-(2-[5-[6-(4-[2-[4-エトキシ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

30

40

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-エトキシ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-エトキシ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-

50

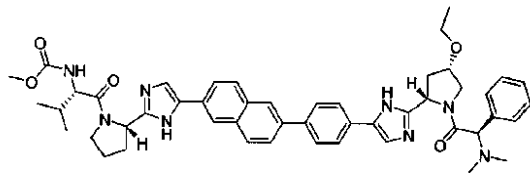
4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオンイル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、4-エトキシ-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステルをピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステルの代わりに使用し、そしてメトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸を2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオン酸の代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₉H₅₄N₈O₇: 866.41 (M⁺); Found: 867.35 (M+H⁺)。

【2363】

(実施例 F Y)

【2364】

【化1007】



[1-(2-[5-[6-(4-[2-[1-(2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-エトキシ-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

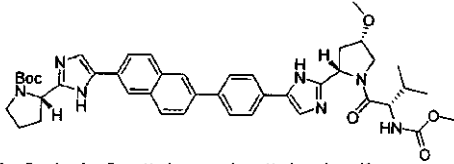
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-エトキシ-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-ジメチルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-エトキシ-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオンイル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、4-エトキシ-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステルをピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステルの代わりに使用し、そしてジメチルアミノ-フェニル-酢酸を2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオン酸の代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₉H₅₆N₈O₅: 836.44 (M⁺); Found: 837.80 (M+H⁺)。

【2365】

(実施例 F Z)

【2366】

【化 1 0 0 8】



2-[5-[6-[4-[2-[4-メトキシ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

10

2- { 5- [6- (4- { 2- [4-メトキシ-1- (2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル) -ピロリジン-2-イル] - 3H-イミダゾール-4-イル} -フェニル) -ナフタレン-2-イル] - 1H-イミダゾール-2-イル} -ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル。2- { 5- [6- (4- { 2- [4-メトキシ-1- (2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル) -ピロリジン-2-イル] - 3H-イミダゾール-4-イル} -フェニル) -ナフタレン-2-イル] - 1H-イミダゾール-2-イル} -ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、2- { 5- [6- (4- { 2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル) -ピロリジン-2-イル] - 3H-イミダゾール-4-イル} -フェニル) -ナフタレン-2-イル] - 1H-イミダゾール-2-イル} -ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルについての手順に従って、4-メトキシ-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルをピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルの代わりに使用して調製した。

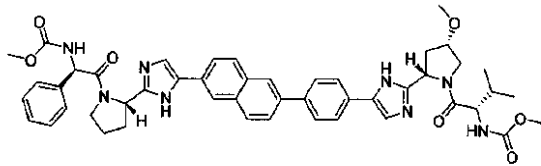
20

【2 3 6 7】

(実施例GA)

【2 3 6 8】

【化 1 0 0 9】



[1-(4-メトキシ-2-[5-[4-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

30

[1- (4-メトキシ-2- { 5- [4- (6- { 2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル) -ピロリジン-2-イル] - 3H-イミダゾール-4-イル} -ナフタレン-2-イル) -フェニル] - 1H-イミダゾール-2-イル} -ピロリジン-1-カルボニル) - 2-メチル-プロピル] -カルバミン酸メチルエステル。[1- (4-メトキシ-2- { 5- [4- (6- { 2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル) -ピロリジン-2-イル] - 3H-イミダゾール-4-イル} -ナフタレン-2-イル) -フェニル] - 1H-イミダゾール-2-イル} -ピロリジン-1-カルボニル) - 2-メチル-プロピル] -カルバミン酸メチルエステルを、[1- (2- { 5- [6- (4- { 2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオニル) -ピロリジン-2-イル] - 3H-イミダゾール-4-イル} -フェニル) -ナフタレン-2-イル] - 1H-イミダゾール-2-イル} -ピロリジ

40

50

ン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、2-{5-[6-(4-{2-[4-メトキシ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに使用し、そしてメトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸を2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオン酸の代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₂N₈O₇: 852.40 (M⁺); Found: 853.46 (M+H⁺)。

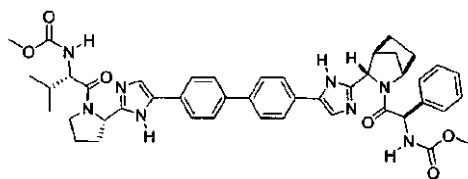
10

【2369】

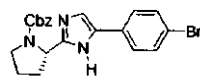
(実施例 G B)

【2370】

【化1010】



(S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((1R,3S,4S)-2-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル



(S)-2-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

20

(S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((1R,3S,4S)-2-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: 表題化合物を、{2-[4,4-ジフルオロ-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニル-エチル}-カルバミン酸メチルエステルについて記載されたように、(S)-2-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルを(S)-2-(5-(6-プロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルの代わりに使用し、そして2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステルを4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステルの代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₅H₅₁N₈O₆: 799.4; observed [M+1]⁺: 799.4。

30

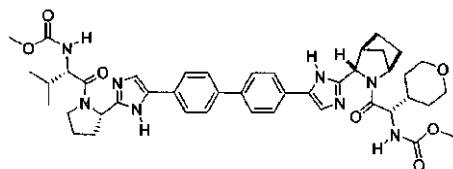
40

【2371】

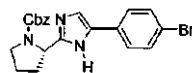
(実施例 G C)

【2372】

【化1011】



(S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル



(S)-2-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

10

(S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル：表題化合物を、{2-[4,4-ジフルオロ-2-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニル-エチル}-カルバミン酸メチルエステルについて記載されたように、(S)-2-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルを(S)-2-(5-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルの代わりに使用し、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステルを4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルの代わりに使用し、そしてメトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酢酸をメトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸の代わりに使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₄H₅₅N₈O₇: 807.4; observed [M+1]⁺: 807.4。

20

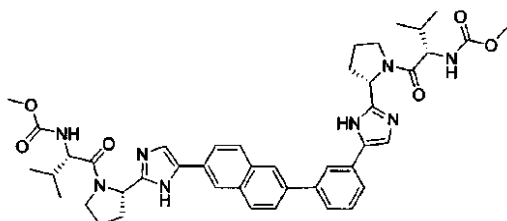
30

【2373】

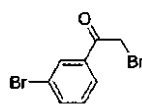
(実施例GD)

【2374】

【化1012】



(S)-1-((S)-2-(5-(6-(3-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル



2-ブロモ-1-(3-ブロモフェニル)エタノン

40

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(3-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H

50

ーイミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル:表題化合物を、[2-(3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステルについて記載されたように、2-ブロモ-1-(3-ブロモフェニル)エタノンを1-(4-ブロモフェニル)-2-クロロ-エタノンの代わりに使用し、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルを2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステルの代わりに使用し、そして(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸をメトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酢酸の代わりに使用して調製した。

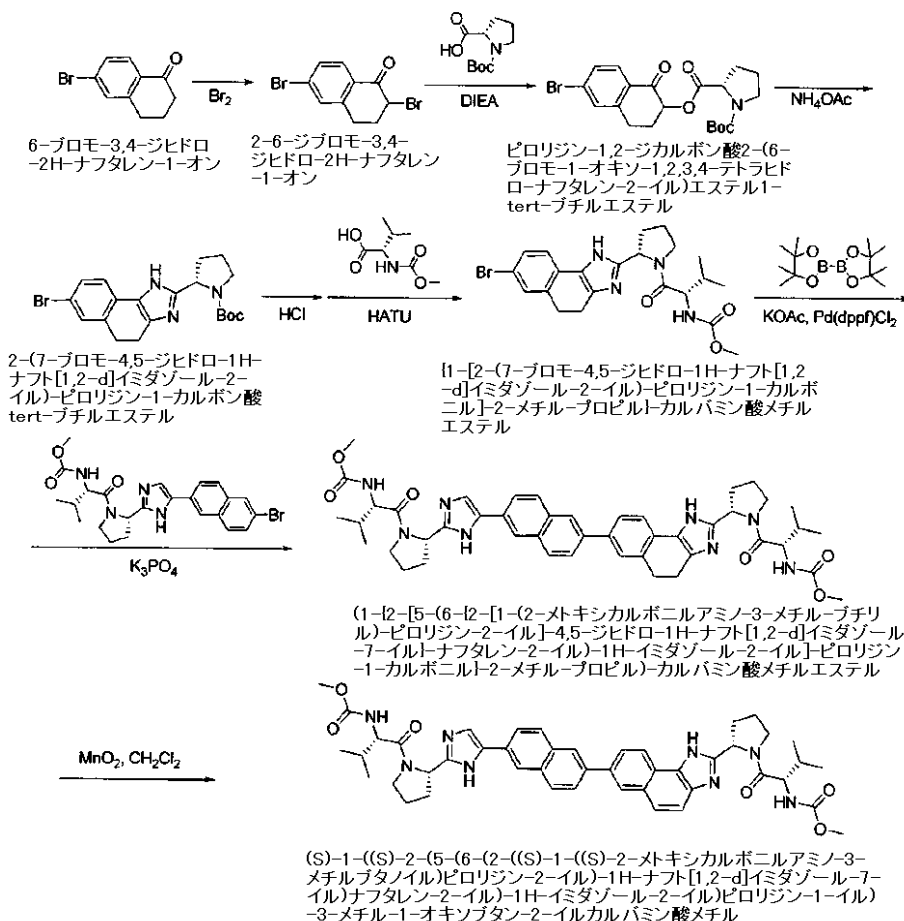
LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₄H₅₃N₈O₆: 789.4; observed [M+1]⁺: 789.6。

【2375】

(実施例GE)

【2376】

【化1013】



2-6-ジブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン: 6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン(2.0g)をエーテル(80mL)に溶解させ、そしてBr₂(455μl)を0℃で30分間かけて添加した。エーテル(80

mL)で希釈した後に、この反応混合物を10%の Na_2SO_3 、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄した。その溶媒を除去した後に、その粗製物質をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【2377】

ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸2-(6-ブロモ-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)エステル1-tert-ブチルエステル：粗製2-6-ジブロモ-3, 4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オンおよびピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(3.15g)を MeCN (80mL)に溶解させ、そして DIEA (2.55mL)を添加した。この混合物を65℃で一晩攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。この混合物を1Nの HCl 、 NaHCO_3 およびブラインで洗浄した。その溶媒を除去した後に、その残渣を、10%~40%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を集め、そしてその溶媒を減圧下で除去して、ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸2-(6-ブロモ-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)エステル1-tert-ブチルエステル(1.54g, 2工程で40%)を得た。

【2378】

2-(7-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸2-(6-ブロモ-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)エステル1-tert-ブチルエステル(1.54g)および酢酸アンモニウム(2.71g)をトルエン(35mL)に懸濁させた。この反応混合物を110℃で一晩攪拌し、そして減圧下でエバポレートし、そして得られた残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解させた。その有機相を飽和重炭酸ナトリウム(1×150mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。その溶媒を除去した後に、得られた油状物を、60%~90%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を集め、そしてその溶媒を減圧下で除去して、2-(7-ブロモ-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.05g, 71%)を淡褐色固体として得た。 $\text{MS (ESI)} m/z$ 418.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【2379】

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルのために使用した方法に従って調製した： $\text{MS (ESI)} m/z$ 815.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【2380】

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソ-ブタン-2-イルカルバミン酸メチル： CH_2Cl_2 (1mL)中の(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(13.0mg, 0.016mmol)に、

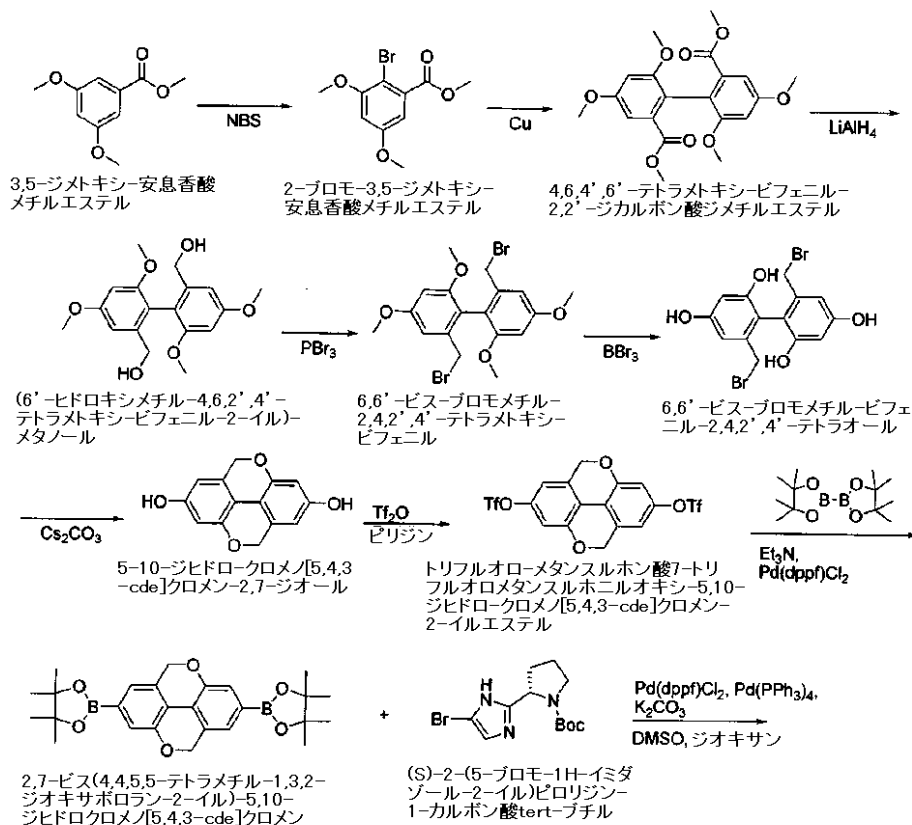
MnO₂ (2.8 mg, 0.032 mmol) を添加した。この反応物を一晩攪拌し、次いでさらなる MnO₂ (1.4 mg, 0.016 mmol) を添加した。3 時間攪拌した後、この反応物を Whatman 0.45 μm PTFE フィルタで濾過した。その濾液を濃縮し、次いで分取逆相 HPLC (Gemini, 10%~45% の ACN/H₂O + 0.1% の TFA) により精製して、(S)-1-((S)-2-(5-(6-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (6.3 mg, 48%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₆H₅₃N₈O₆: 813.4; observed [M+1]⁺: 813.4。

【2381】

(実施例 GF)

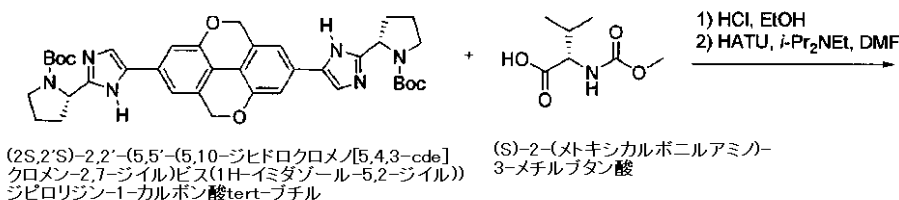
【2382】

【化1014】

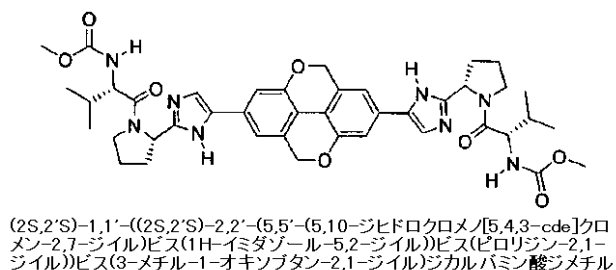


【2383】

【化 1015】



10



20

2-ブロモ-3,5-ジメトキシ安息香酸メチルエステル：3,5-ジメトキシ安息香酸メチルエステル（4.0 g）をMeCN（28 mL）に溶解させ、そしてNBS（4.4 g）を0℃で添加した。室温で3時間攪拌した後に、飽和Na₂SO₃（15 mL）を添加した。この混合物を減圧下でエバポレートし、そしてエーテル（1×, 500 mL）で抽出した。その溶媒を除去した後に、その粗製物質を、10%～40%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を集め、そしてその溶媒を減圧下で除去して、2-ブロモ-3,5-ジメトキシ安息香酸メチルエステル（5.2 g, 93%）を透明な油状物として得た。

【2384】

30

4,6,4',6'-テトラメトキシビフェニル-2,2'-ジカルボン酸ジメチルエステル：2-ブロモ-3,5-ジメトキシ安息香酸メチルエステル（5.2 g）をDMF（16 mL）に溶解させ、そしてCu粉末（2.4 g）を添加した。150℃で3日間攪拌した後に、この混合物を濾過し、そして減圧下でエバポレートした。その粗製物質を、30%～60%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を集め、そしてその溶媒を減圧下で除去して、4,6,4',6'-テトラメトキシビフェニル-2,2'-ジカルボン酸ジメチルエステル（2.5 g, 68%）を透明な油状物として得た。

【2385】

40

(6'-ヒドロキシメチル-4,6,2',4'-テトラメトキシビフェニル-2-イル)-メタノール：4,6,4',6'-テトラメトキシビフェニル-2,2'-ジカルボン酸ジメチルエステル（2.5 g）をTHF（96 mL）に溶解させ、そしてTHF中1MのLiAlH₄（9.6 mL）を添加した。室温で一晩攪拌した後に、この混合物を水でクエンチし、そして2NのHCl（24 mL）を添加した。この混合物を減圧下でエバポレートし、そしてDCM（300 mL）と水（200 mL）とで分配した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そしてDCMで結晶化させて、(6'-ヒドロキシメチル-4,6,2',4'-テトラメトキシビフェニル-2-イル)-メタノール（1.7 g, 77%）を淡青白色の三斜晶系結晶として得た。

【2386】

50

6,6'-ビス-2-ブロモメチル-4,4',2',4'-テトラメトキシビフェニル：(6'-ヒドロキシメチル-4,6,2',4'-テトラメトキシビフェニル-2-イル)-メタノール（779 mg）をDCM（5.8 mL）に溶解させ、そしてPBr₃（

527 μ L) を0℃でゆっくりと添加した。0℃で30分間、そして室温で1時間攪拌した後に、H₂O (40 mL) を添加した。この混合物をエーテル (1×, 50 mL) で抽出した。その溶媒を除去した後に、その粗製物質を、10%~40%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を集め、そしてその溶媒を減圧下で除去して、6, 6'-ビス-プロモメチル-2, 4, 2', 4'-テトラメトキシ-ビフェニル (700 mg, 65%) を濃厚な油状物として得た。

【2387】

6, 6'-ビス-プロモメチル-ビフェニル-2, 4, 2', 4'-テトラオール: 6, 6'-ビス-プロモメチル-2, 4, 2', 4'-テトラメトキシ-ビフェニル (685 mg) をDCM (3.0 mL) に溶解させ、そしてDCM中1MのBBr₃ (16.4 mL) をゆっくりと添加した。2日間攪拌した後に、この混合物を氷上に注ぎ、そして濃縮した。その粗製物質をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【2388】

5-10-ジヒドロクロメノ [5, 4, 3-cde] クロメン-2, 7-ジオール: 粗製の6, 6'-ビス-プロモメチル-ビフェニル-2, 4, 2', 4'-テトラオールをDMF (30 mL) に溶解させ、そしてCs₂CO₃ (1.9 g) を添加した。室温で1時間攪拌した後に、この混合物を1NのHCl (100 mL) と酢酸エチル (100 mL) とで分配し、そして酢酸エチル (3×, 100 mL) で抽出した。その溶媒を除去した後に、その粗製物質を、10%~15%のメタノールおよびDCMの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を集め、そしてその溶媒を減圧下で除去して、5-10-ジヒドロクロメノ [5, 4, 3-cde] クロメン-2, 7-ジオール (301 mg, 84%) を白色固体として得た。

【2389】

トリフルオロメタンスルホン酸7-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-5, 10-ジヒドロクロメノ [5, 4, 3-cde] クロメン-2-イルエステル: 5-10-ジヒドロクロメノ [5, 4, 3-cde] クロメン-2, 7-ジオール (290 mg) をDCM (12 mL) に溶解させ、そしてTf₂O (1.2 mL) およびピリジン (969 μ L) を添加した。室温で一晩攪拌した後に、この混合物を2NのHCl (50 mL) とDCM (50 mL) とで分配し、そして2NのHCl (2×50 mL) および飽和重炭酸ナトリウム (1×50 mL) で洗浄した。その溶媒を除去した後に、得られた油状物を、0%~30%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を集め、そしてその溶媒を減圧下で除去して、トリフルオロメタンスルホン酸7-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-5, 10-ジヒドロクロメノ [5, 4, 3-cde] クロメン-2-イルエステル (472 mg, 78%) をオフホワイトの固体として得た。

【2390】

2, 7-ビス (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ [5, 4, 3-cde] クロメン:

トリフルオロメタンスルホン酸7-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-5, 10-ジヒドロクロメノ [5, 4, 3-cde] クロメン-2-イルエステル (5.18 g, 10.2 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (10.39 g, 41 mmol) およびトリエチルアミン (7.11 mL, 51 mmol) の1, 4-ジオキサン (100 mL) 中の溶液を、アルゴンで15分間脱気した。この溶液にPdCl₂ (dppf) (1.49 g, 2.04 mmol) を添加し、そしてこの反応物を90℃で一晩加熱した。この混合物を室温まで冷却し、そして濃縮した。この粗製の固体をMeOHに懸濁させ、そして30分間攪拌し、濾過し、そしてメタノールで徹底的にすすいで、2, 7-ビス (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ [5, 4, 3-cde] クロメン (3.21 g, 68%) を黄色固体として得た。

10

20

30

40

50

【2391】

(2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

2, 7-ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン(1.50g, 3.25mmol)、(S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(3.60g, 11.4mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(751mg, 0.65mmol)、PdCl₂(dppf)(476mg, 0.65mmol)、2Mの水性炭酸カリウム(9.8mL, 19.2mmol)、DMSO(33mL)および1, 4-ジオキサン(33mL)の混合物を、アルゴンで15分間脱気した。次いで、この反応物を110℃で2時間加熱した。完了したら、この反応物を室温まで冷却し、次いで飽和NaHCO₃溶液に注いだ。この溶液をEtOAcで2回抽出し、次いでその有機相をブラインで洗浄した。得られた粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(0%~10%のMeOH/EtOAc)により精製して、(2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.58mg, 68%)を得た。

10

【2392】

20

(2S, 2'S)-1, 1'-(2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル:(2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(90mg, 0.13mmol)、濃HCl(1.0mL)およびエタノール(2mL)の溶液を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そして高真空に一晩置いた。この粗製アミンをジメチルホルムアミド(2.2mL)に溶解させた。この溶液に(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(58mg, 0.33mmol)、HATU(104mg, 0.27mmol)および4-メチルモルホリン(0.075mL, 0.65mmol)を添加した。この反応物を室温で2時間攪拌した。完了したら、この反応をギ酸でクエンチし、次いで分取逆相HPLC(Gemini, 10%~45%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により精製して、(2S, 2'S)-1, 1'-(2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル(64mg, 62%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₂H₅₁N₈O₈: 795.4; observed [M+1]⁺: 795.8。

30

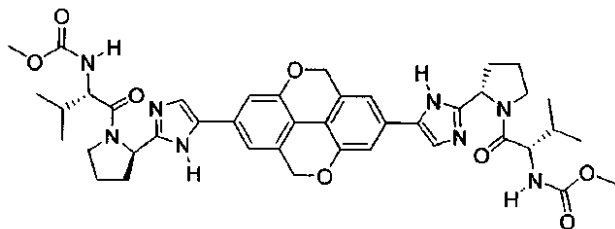
40

【2393】

(実施例GF-2)

【2394】

【化 1 0 1 6】



(2S,2'S)-1,1'-(2R,2'S)-2,2'-(5,5'-(5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル)ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル

10

(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2R, 2'S) - 2, 2' - (5, 5' - (5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル：表題化合物を、(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (5, 5' - (5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチルにおいてと同様に、ラセミ体の2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに使用して調製した。そのジアステレオマー生成物を分取逆相HPLC(Gemini, 10%~45%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により分離した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₂H₅₁N₈O₈: 795.4; observed [M+1]⁺: 795.8。

20

【2395】

(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2R, 2'R) - 2, 2' - (5, 5' - (5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル：表題化合物を、(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (5, 5' - (5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチルにおいてと同様に、ラセミ体の2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに使用して調製した。そのジアステレオマー生成物を分取逆相HPLC(Gemini, 10%~45%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により分離した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₂H₅₁N₈O₈: 795.4; observed [M+1]⁺: 795.8。

30

40

【2396】

(実施例G)

【2397】

Boc-L-プロリン OH + 2-ブロモ-1-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-エタノン $\xrightarrow[\text{ACN}]{\text{TEA}}$

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-2-オキソエチル]エステル1-tert-ブチルエステル

$\xrightarrow[\text{Tol. 還流}]{\text{NH}_4\text{OAc}}$

2-[5-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

$\xrightarrow[\text{2) HATU, K}_2\text{PO}_4, \text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{1) HCl, ジオキサン, MeOH}}$

(1-[2-[5-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-3-メチル-4-アミノベンゾイル)-L-プロリン酸メチルエステル

4-メチレン-2-[5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

$\xrightarrow[\text{DME, 80 } ^\circ\text{C}]{\text{Pd(PPh}_3)_4, \text{K}_3\text{PO}_4}$

2-[5-[4-(6-[2-[1-(2-メチル-3-メチル-4-アミノ-3-メチル-4-ヒドロキシ-2-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチル-3-メチル-4-アミノベンゾイル)-L-プロリン酸 tert-ブチルエステル

【 2 3 9 8 】

【 2 3 9 9 】

(1- {2- [5- (6-ブロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: 2- [5- (6-ブロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (6.4 g, 14.4 mmol) にジオキサン中の HCl (36 mL, 144 mmol) を添加した。この懸濁物を室温で3時間攪拌した。LCMSにより確認して完了したら、この反応物を濃縮乾固させ、そしてその粗製生成物 (推定 14.4 mmol) をジクロロメタンに懸濁させた。2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸 (3.8 g, 21.7 mmol) および固体のリン酸カリウム (28.94 mmol) をこのスラリーに添加した。HATU

(6.88 g, 18.08 mL)を添加し、そしてこの反応物を室温で18時間攪拌した。完了したら、この粗製反応物を半融ガラス漏斗で濾過した。この分離物を減圧中で濃縮し、そして順相シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中20%～70%の酢酸エチル（10%のMeOHを含む））により精製して、(1-{2-[5-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(7.14 g, 収率>90%)を濃厚な油状物として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₄H₂₇BrN₄O₃: 498.13 (M⁺); Found: 499.96 (M+H⁺)。

【2400】

4-メチレン-2-{5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: この化合物を、[2-メチル-1-(2-{5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順と同じ手順を使用して、4-メチレン-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルを使用して作製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₅H₃₄BN₃O₄: 451.26 (M⁺); Found: 452.33 (M+H⁺)。

【2401】

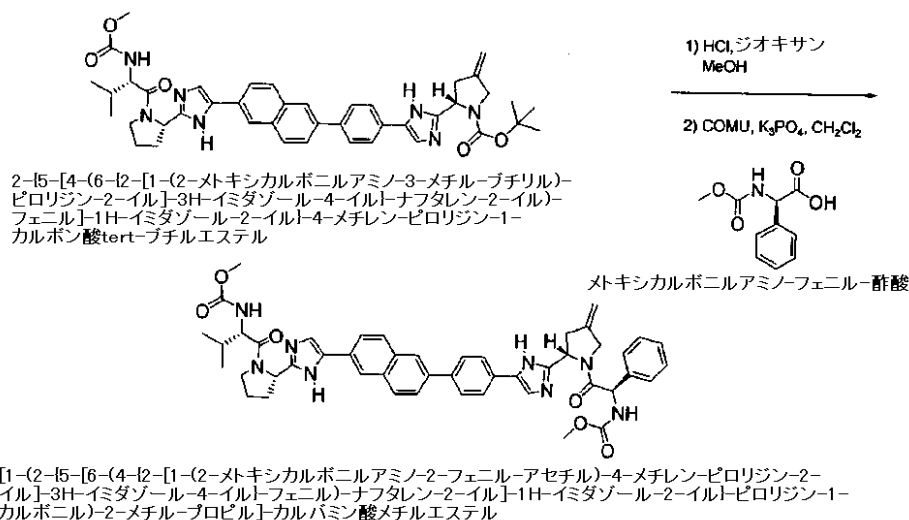
2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 4-メチレン-2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-3カルボン酸tert-ブチルエステル(0.20 g, 0.443 mmol)、(1-{2-[5-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.170 g, 0.341 mmol)およびリン酸カリウム(2M, 0.51 mL, 1.023 mmol)を1,2-ジメトキシエタン(3.4 mL)に懸濁させ、そしてアルゴンガスを30分間スパージした。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0.039 g, 0.034 mmol)を添加し、そしてこの反応混合物にキャップをし、そして予熱した外部油浴およびJChem温度制御器を用いて80℃で加熱した。完了したら、この反応物をケイ藻土で濾過し、酢酸エチルで洗浄し、酢酸エチルで希釈し、重炭酸塩(bicarb)で洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製生成物を逆相HPLC(10%～40%のアセトニトリル:水; 0.1%のギ酸改質剤)により精製し、そして凍結乾燥させて、2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.032 g, 収率12%)を白色固体として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₃H₄₉N₇O₅: 743.38 (M⁺); Found: 744.31 (M+H⁺)。

【2402】

(実施例GH)

【2403】

【化 1 0 1 8】



10

20

30

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-メチレン-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：この化合物を、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順と同じ手順を使用して、2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.032g, 0.043mmol)を使用して作製し、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-メチレン-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.002g, 収率5.6%)を白色固体として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₀N₈O₆: 834.39 (M⁺); Found: 835.80 (M+H⁺)。

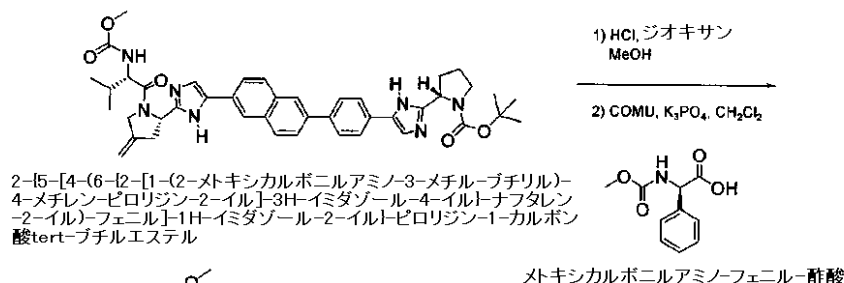
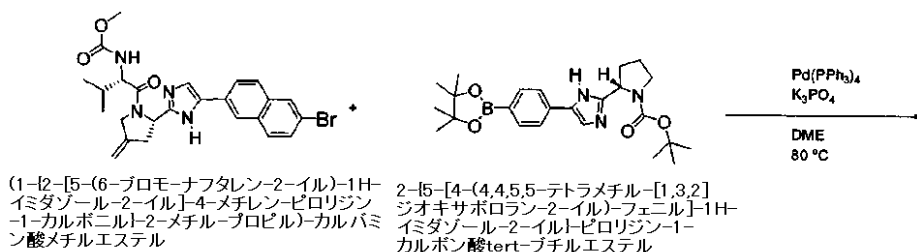
【2404】

(実施例GI)

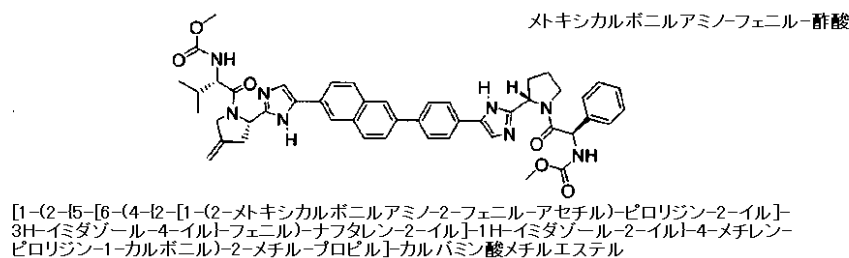
【2405】

40

【化 1019】



10



20

(1-{2-[5-(6-ブロモナフタレン-2-イル)]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル：この化合物を、2-[5-(6-ブロモナフタレン-2-イル)]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを作製するために使用した手順と同じ手順を使用して、4-メチレン-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(3.81g, 16.76mmol)を使用して作製し、(1-{2-[5-(6-ブロモナフタレン-2-イル)]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(5.76g, 収率83%)を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₅H₂₇BrN₄O₃: 510.13 (M⁺); Found: 511.63 (M+H⁺)。

30

【2406】

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-4-メチレン-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル：この化合物を、2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを作製するために使用した方法と同じ方法を使用して、(1-{2-[5-(6-ブロモナフタレン-2-イル)]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.200g, 0.391mmol)および2-{5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.

40

50

2.23 g, 0.508 mmol) を使用して合成し、2- {5- [4- (6- {2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-4-メチレン-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.040 g, 0.054 mmol) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₃H₄₉N₇O₅: 743.38 (M⁺); Found: 744.73 (M+H⁺)。

【2407】

[1- (2- {5- [6- (4- {2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、[1- (2- {5- [6- (4- {2- [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順と同じ手順を使用して作製し、[1- (2- {5- [6- (4- {2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (0.005 g, 収率 2%) を白色固体として得た。

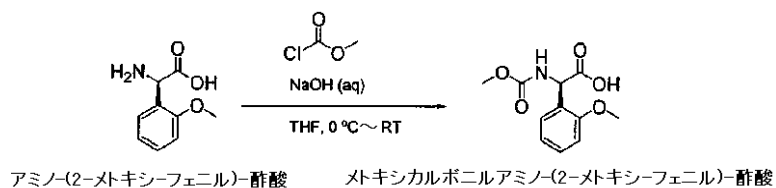
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₀N₈O₆: 834.39 (M⁺); Found: 835.32 (M+H⁺)。

【2408】

(実施例 GJ)

【2409】

【化1020】



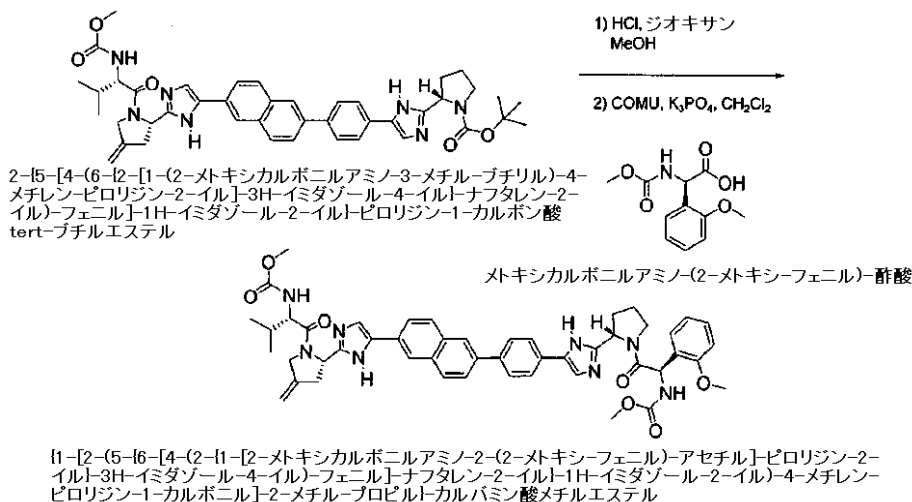
メトキシカルボニルアミノ-(2-メトキシフェニル)-酢酸: メトキシカルボニルアミノ-(2-メトキシフェニル)-酢酸を、(2-フルオロフェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸を調製するために使用した手順を使用して、アミノ-(2-メトキシフェニル)-酢酸を使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₁H₁₃NO₅: 239.08 (M⁺); Found: 239.94 (M+H⁺)。

【2410】

(実施例 GK)

【2411】

【化 1 0 2 1】



10

20

30

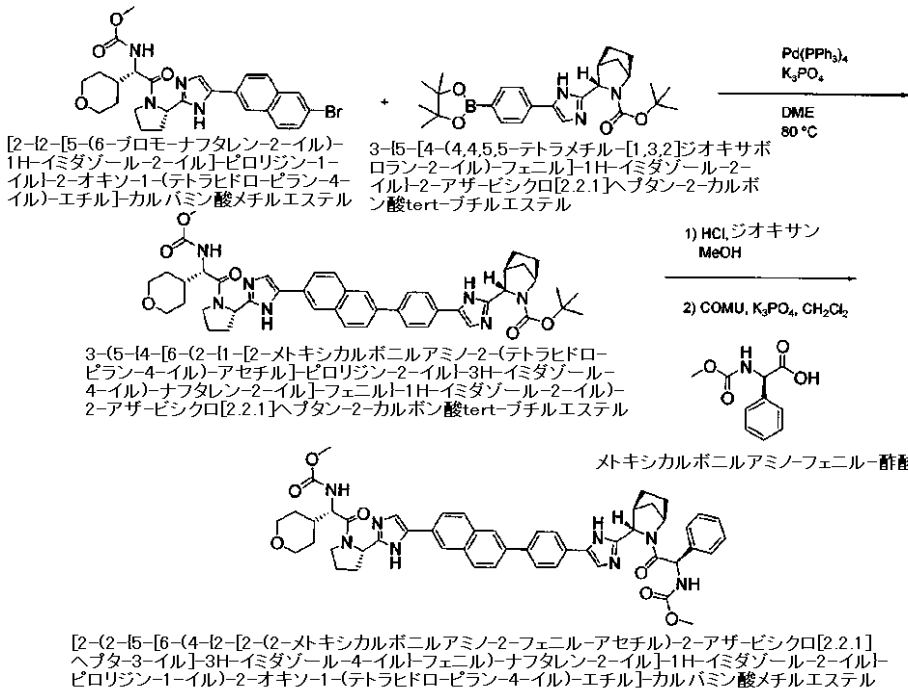
{ 1 - [2 - (5 - { 6 - [4 - (2 - { 1 - [2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - (2 - メトキシフェニル) - アセチル] - ピロリジン - 2 - イル } - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - フェニル] - ナフタレン - 2 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチレン - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル } - カルバミン酸メチルエステル : この化合物を、 [1 - (2 - { 5 - [6 - (4 - { 2 - [1 - (2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル } - フェニル) - ナフタレン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - 4 - メチレン - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチル - プロピル] - カルバミン酸メチルエステルを合成するために使用した方法と同じ方法を使用して、メトキシカルボニルアミノ - (2 - メトキシフェニル) - 酢酸 (0 . 0 2 0 g , 0 . 0 8 2 mmol) を使用して合成し、 { 1 - [2 - (5 - { 6 - [4 - (2 - { 1 - [2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - (2 - メトキシフェニル) - アセチル] - ピロリジン - 2 - イル } - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - フェニル] - ナフタレン - 2 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチレン - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル } - カルバミン酸メチルエステル (0 . 0 1 1 g , 収率 2 3 %) を白色固体として得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₉H₅₂N₈O₇: 864.40 (M⁺); Found: 865.35 (M+H⁺)。

【2 4 1 2】

(実施例 GL)

【2 4 1 3】

【化 1 0 2 2】



10

20

[2-{2-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル：この化合物を、(1-{2-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを合成するために使用した手順と同じ手順を使用して、2-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.469 g, 1.13 mmol) から、メトキシカルボニルアミノ- (テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酢酸 (0.295 g, 1.356 mmol) を使用して合成した。[2-{2-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル (0.264 g, 収率43%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₆H₂₉BrN₄O₄: 540.14 (M⁺); Found: 542.08 (M+H⁺)。

30

【2414】

3-{5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル：この化合物を、[2-メチル-1-(2-{5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルと同じ手順を使用して、2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステルを使用して合成した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₆H₃₆BN₃O₄: 465.28 (M⁺); Found: 466.41 (M+H⁺)。

40

【2415】

3-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-

50

ル-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:この化合物を、2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを作製するために使用した手順と同じ手順を使用して、[2-{2-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル(0.150g, 0.277mmol)および3-{5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.155g, 0.332mmol)を使用して合成し、3-(5-{4-[6-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.106g, 収率48%)を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₃FN₇O₆: 799.41 (M⁺); Found: 800.85 (M+H⁺)。

10

【2416】

20

[2-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル:この化合物を、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-4-メチレン-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順と同じ手順を使用して合成し、表題化合物(0.070g, 収率59%)を白色固体として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₁H₅₄N₈O₇: 890.41 (M⁺); Found: 891.47 (M+H⁺)。

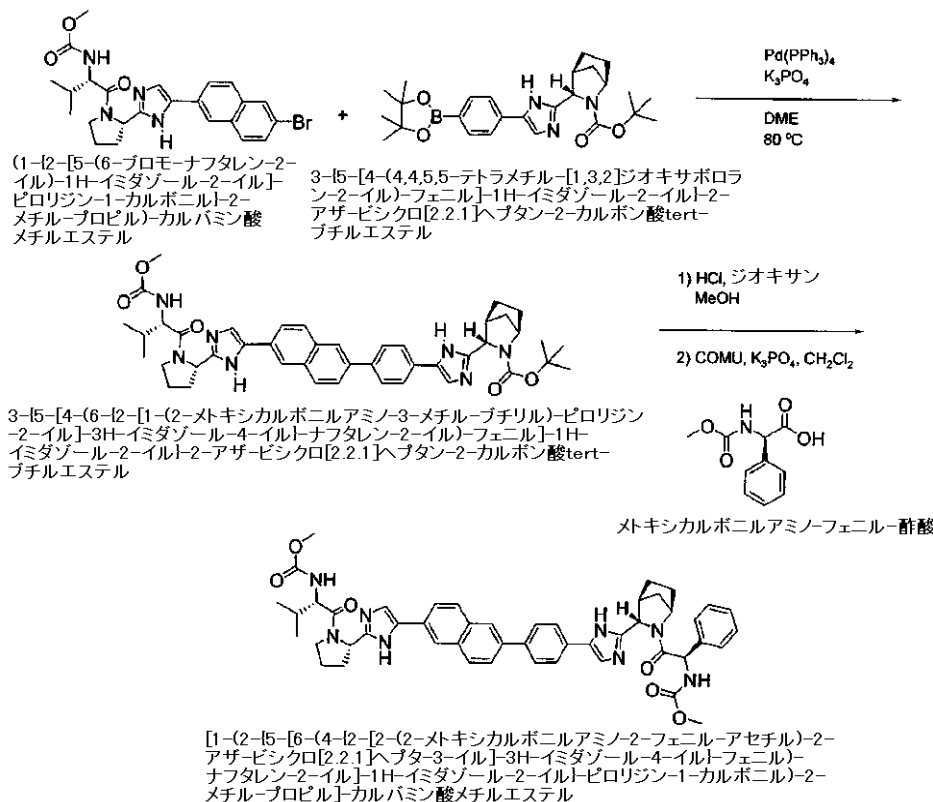
30

【2417】

(実施例GM)

【2418】

【化 1 0 2 3】



10

20

30

40

50

3 - { 5 - [4 - (6 - { 2 - [1 - (2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル } - ナフタレン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル : この化合物を、2 - { 5 - [4 - (6 - { 2 - [1 - (2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル } - ナフタレン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - 4 - メチレン - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを合成するために使用した手順を使用して、(1 - { 2 - [5 - (6 - ブロモナフタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - ピロリジン - 1 - カルボニル } - 2 - メチル - プロピル) - カルバミン酸メチルエステル (0 . 2 0 0 g , 0 . 4 0 0 m m o l) および 3 - { 5 - [4 - (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] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0 . 2 2 4 g , 0 . 4 8 1 m m o l) を使用して合成し、3 - { 5 - [4 - (6 - { 2 - [1 - (2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル - ブチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル } - ナフタレン - 2 - イル) - フェニル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0 . 1 9 2 g , 収率 6 3 %) を得た。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₁N₇O₅: 757.40 (M⁺); Found: 758.78 (M+H⁺)。

【2419】

[1 - (2 - { 5 - [6 - (4 - { 2 - [2 - (2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニル - アセチル) - 2 - アザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 3 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル } - フェニル) - ナフタレン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチル - プロピル] - カルバミン酸

メチルエステル：この化合物を、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを合成するために使用した手順を使用して、メトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸(0.079g, 0.380mmol)を使用して合成し、表題化合物(0.100g, 収率46.6%)を白色固体として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₂N₈O₆: 848.40 (M⁺); Found: 849.50 (M+H⁺)。

【2420】

(実施例GN)

【2421】

【化1024】

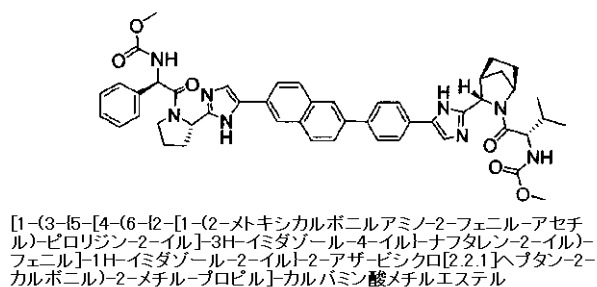
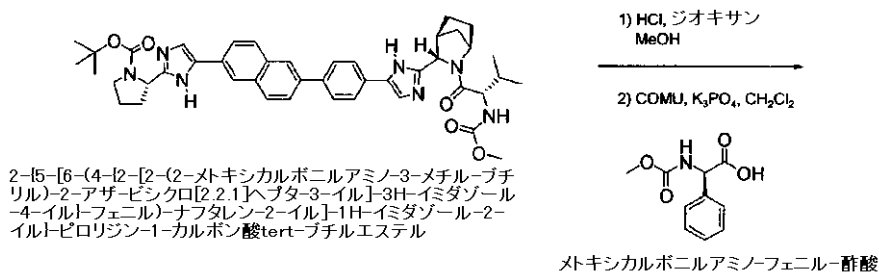
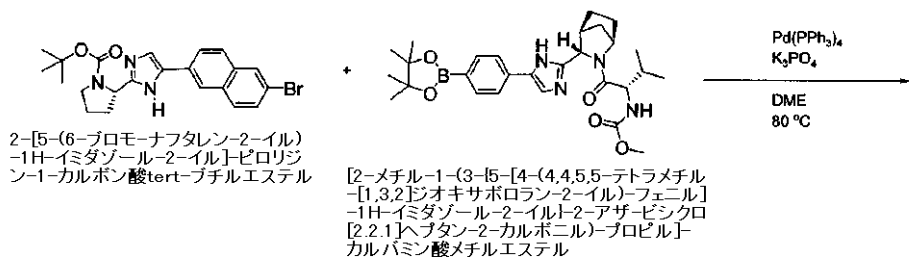
10

20

30

40

50



[2-メチル-1-(3-{5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：この化合物を、[2-メチル-1-(2-{5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順を使用して、2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステルを使用して合成した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₈H₃₉BN₄O₅: 522.30 (M⁺); Found: 523.31 (M+H⁺)。

【2422】

2- {5- [6- (4- {2- [2- (2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブチリル)-2-アザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: この化合物を、2- {5- [4- (6- {2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを作製するために使用した手順を使用して、2- [5- (6-プロモ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0. 200 g, 0. 452 mmol) および [2-メチル-1- (3- {5- [4- (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]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (0. 283 g, 0. 543 mmol) を使用して合成し、2- {5- [6- (4- {2- [2- (2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブチリル)-2-アザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0. 242 g, 収率 71%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₁N₇O₅: 757. 40 (M⁺); Found: 758. 50 (M+H⁺)。 10

【2423】

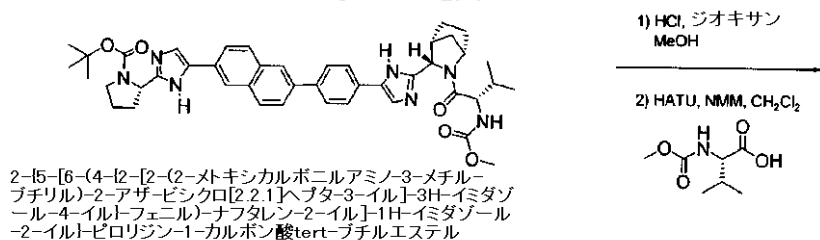
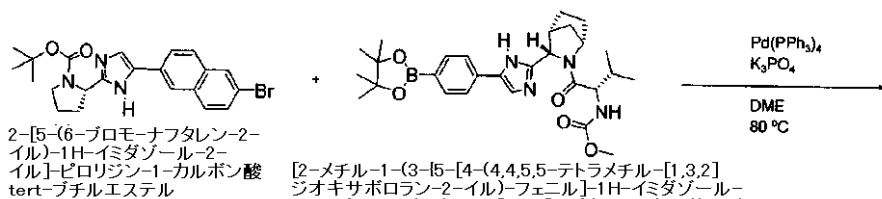
[1- (3- {5- [4- (6- {2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、[1- (2- {5- [6- (4- {2- [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順を使用して、メトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸 (0. 100 g, 0. 479 mmol) を使用して合成し、表題化合物 (0. 124 g, 収率 46%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₂N₈O₆: 848. 40 (M⁺); Found: 849. 97 (M+H⁺)。 30

【2424】

(実施例 G O)

【2425】

【化 1 0 2 5】



[1-(2-[5-(6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

10

20

[2-メチル-1-(3-{5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：この化合物を、[2-メチル-1-(2-{5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順を使用して、2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステルを使用して合成した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₈H₃₉BN₄O₅: 522.30 (M⁺); Found: 523.31 (M+H⁺)。

30

【2 4 2 6】

2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル：この化合物を、2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを作製するために使用した手順を使用して、2-[5-(6-ブromoナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.124 g, 0.279 mmol) および [2-メチル-1-(3-{5-[4-(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]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (0.219 g, 0.419 mmol) を使用して合成し、2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2

40

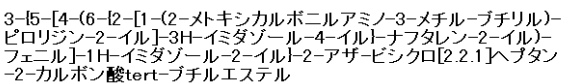
50

【 2 4 2 7 】

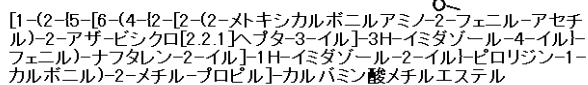
【 2 4 2 8 】

【 2 4 2 9 】

【化 1 0 2 6】



メトキシカルボニルアミノフェニル-酢酸



2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ [2.

2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル：この化合物を、2- {5- [4- (6- {2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル] -3H-イミダゾール-4-イル} -ナフタレン-2-イル)-フェニル] -1H-イミダゾール-2-イル} -4-メチレン-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを作製するために使用した手順を使用して、(1- {2- [5- (6-ブromo-ナフタレン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル] -ピロリジン-1-カルボニル} -2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル (0.161 g, 0.322 mmol) および 3- {5- [4- (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] -1H-イミダゾール-2-イル} -2-アザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.195 g, 0.419 mmol) を使用して合成し、3- {5- [4- (6- {2- [1- (2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル] -3H-イミダゾール-4-イル} -ナフタレン-2-イル)-フェニル] -1H-イミダゾール-2-イル} -2-アザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.133 g, 収率 46%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₁N₇O₅: 757.40 (M⁺); Found: 758.26 (M+H⁺)。

10

【2430】

[1- (2- {5- [6- (4- {2- [2- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル) -2-アザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-3-イル] -3H-イミダゾール-4-イル} -フェニル) -ナフタレン-2-イル] -1H-イミダゾール-2-イル} -ピロリジン-1-カルボニル) -2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：この化合物を、[1- (2- {5- [6- (4- {2- [1- (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル) -ピロリジン-2-イル] -3H-イミダゾール-4-イル} -フェニル) -ナフタレン-2-イル] -1H-イミダゾール-2-イル} -ピロリジン-1-カルボニル) -2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順を使用して、メトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸 (0.047 g, 0.224 mmol) を使用して合成し、[1- (2- {5- [6- (4- {2- [2- (2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル) -2-アザ-ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタ-3-イル] -3H-イミダゾール-4-イル} -フェニル) -ナフタレン-2-イル] -1H-イミダゾール-2-イル} -ピロリジン-1-カルボニル) -2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (0.044 g, 収率 34.8%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₂N₈O₆: 848.40 (M⁺); Found: 849.96 (M+H⁺)。

20

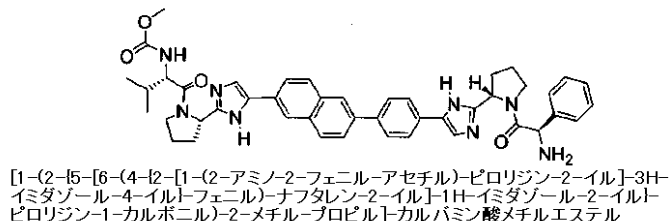
30

【2431】

(実施例 GQ)

【2432】

10



30

40

50

ミノーフエニル酢酸を添加した。固体のリン酸カリウム (0.318 g, 1.5 mmol) を添加し、そしてこの懸濁物を 0 °C (外部, 氷/水浴) まで冷却した。COMU を 0 °C で添加し、そしてこのスラリーを 0 °C で 1 時間攪拌した。完了したら、この粗製反応混合物をシリンジフィルタで濾過し、そして濃縮した。得られたスラリーを DMF で希釈し、そして逆相 HPLC (10% ~ 40% のアセトニトリル: 水; 0.1% のギ酸改質剤) により精製し、そして凍結乾燥させて、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチルプロピル]-カルバミン酸メチルエステル (0.305 g, 61%) を白色固体として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₀H₅₆N₈O₆: 864.43 (M⁺); Found: 865.77 (M+H⁺)。 10

【2434】

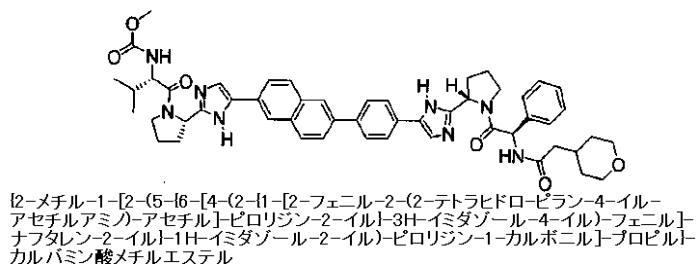
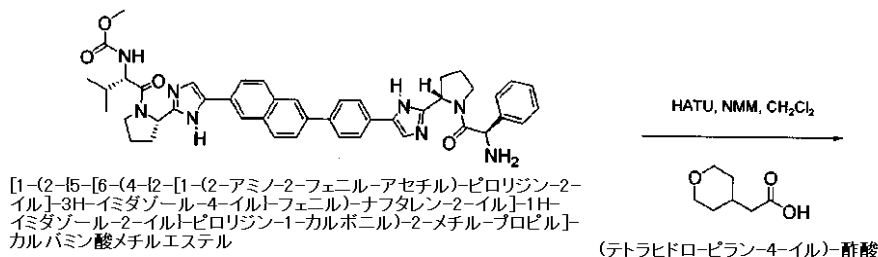
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-アミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチルプロピル]-カルバミン酸メチルエステル: [1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチルプロピル]-カルバミン酸メチルエステル (0.211 g, 0.244 mmol) を DCM (2.439 mL) に溶解させた。ジオキサン中の HCl (4 N, 0.610 mL, 2.44 mmol) を室温で添加し、そして得られた溶液をおよそ 1 時間攪拌した。完了したら、この反応物を減圧中で濃縮して、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-アミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチルプロピル]-カルバミン酸メチルエステルを白色固体 (推定 0.244 mmol) として得、これをさらに精製せずに、引き続き反応において使用した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₅H₄₈N₈O₄: 764.43 (M⁺); Found: 765.31 (M+H⁺)。 20 30

【2435】

(実施例 GR)

【2436】

【化1028】



ニル-2-(2-テトラヒドロピラン-4-イル-アセチルアミノ)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順を使用して、ジメチルアミノ-酢酸(0.018g, 0.172mmol)を使用して調製し、{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(2-ジメチルアミノ-アセチルアミノ)-2-フェニル-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(0.106g, >99%)を白色固体として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₅N₉O₅: 849.43 (M⁺); Found: 850.60 (M+H⁺)。

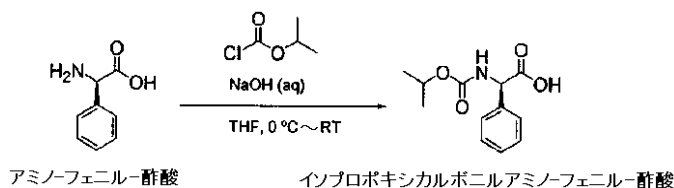
10

【2439】

(実施例GT)

【2440】

【化1030】



20

イソプロポキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸: アミノ-フェニル-酢酸(0.505g, 2.44mmol)をTHF(7mL)に溶解させ、そして外部の氷/ブライン浴中で0℃まで冷却した。水性水酸化ナトリウム(12.5M, 0.47mL, 5.856mmol)およびクロロギ酸イソプロピル(0.23mL, 2.948mmol)を0℃で添加した。この添加が完了したら、この溶液を氷浴から外し、そして室温まで温め、そして攪拌した。18時間後、この粗製反応混合物を、1NのHClでpH1に調整し、そしてジエチルエーテルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮して、イソプロポキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸をオフホワイトの固体として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₂H₁₅NO₄: 237.10 (M⁺); Found: 238.05 (M+H⁺)。

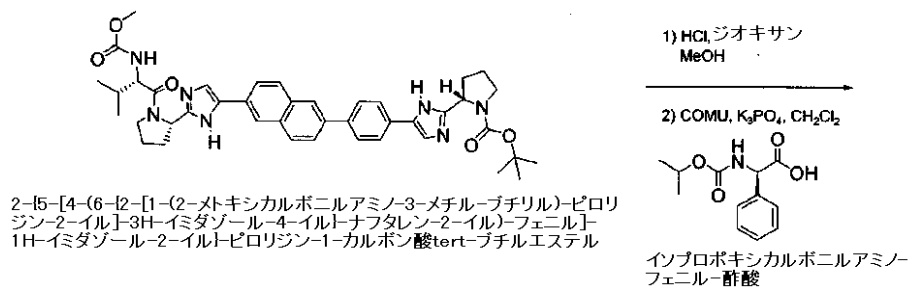
30

【2441】

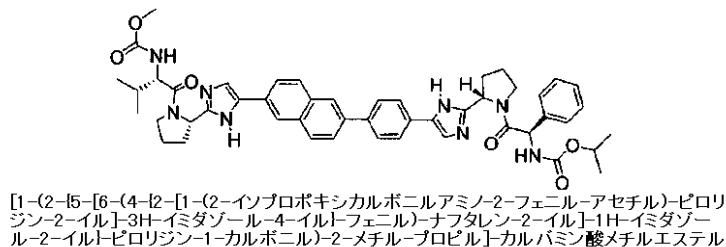
(実施例GU)

【2442】

【化 1 0 3 1】



10



[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-イソプロポキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：この化合物を、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順を使用して、イソプロポキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸 (0.066 g, 0.281 mmol) を使用して調製し、{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(2-フルオロフェニル)-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル (0.025 g, 16%) を白色固体として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for $C_{49}H_{54}N_8O_6$: 850.42 (M^+); Found: 851.83 ($M+H^+$)。]

20

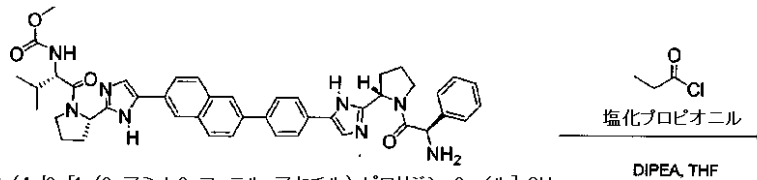
30

【2 4 4 3】

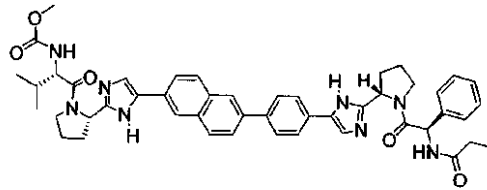
(実施例 G V)

【2 4 4 4】

【化 1 0 3 2】



[1-(2-[5-[6-(4-[2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル



[2-メチル-1-(2-[5-[6-(4-[2-[1-(2-フェニル-2-プロピオニルアミノ-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

10

[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-フェニル-2-プロ
ピオニルアミノ-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル
}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジ
ン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：[1-(2-{5-
[6-(4-{2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-
イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-
イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]
-カルバミン酸メチルエステル (0.05 g, 0.057 mmol) を THF (0.57
2 mL) に懸濁させた。DIPEA (0.050 mL, 0.286 mmol) を添加する
と、このスラリーは部分的に透明になった。塩化プロピオニル (0.005 mL, 0.0
57 mmol) を室温で添加し、そしてこの反応物を室温で一晩攪拌した。完了したら、
この反応を少量のギ酸でクエンチし、そして逆相 HPLC (10%~45% のアセトニ
トリル：水；0.1% のギ酸改質剤) により精製し、そして凍結乾燥させて、[2-メチル
-1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-フェニル-2-プロピオニルアミノ
-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)
-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボ
ニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (0.008 g, 17%) を白色固体
として得た。LCMS-ESI⁺：calc'd for C₄₈H₅₂N₈O₅：
820.41 (M⁺)；Found：821.51 (M+H⁺)。

20

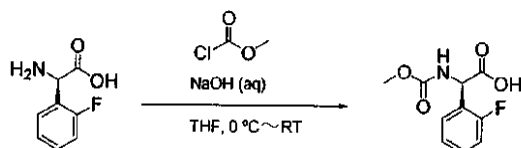
30

【2445】

(実施例 GW)

【2446】

【化 1 0 3 3】



アミノ-(2-フルオロ-フェニル)-酢酸

(2-フルオロ-フェニル)-メトキシ
カルボニルアミノ-酢酸

40

50

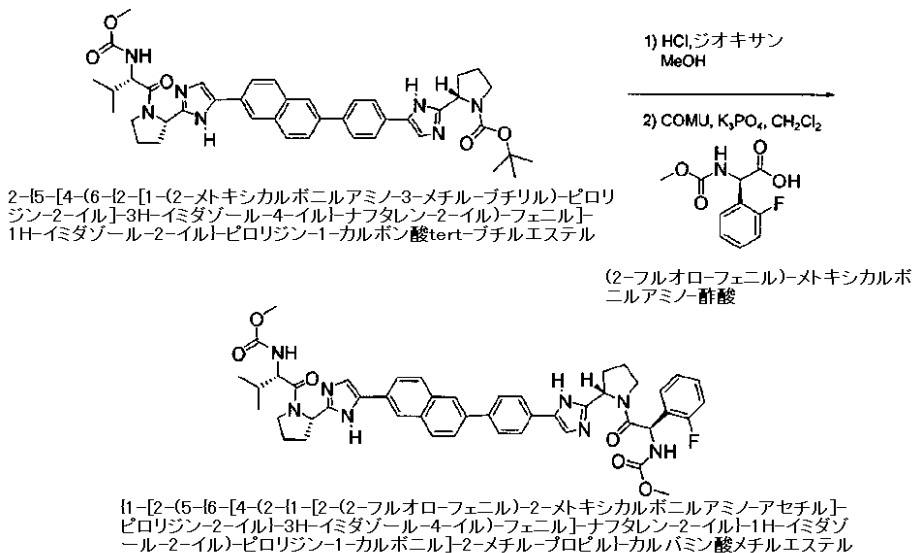
(2-フルオロフェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸：アミノ-(2-フルオロフェニル)-酢酸 (0.5 g, 2.44 mmol) を THF (7 mL) に溶解させ、そして外部の水/ブライン浴中で 0℃ まで冷却した。水性水酸化ナトリウム (12.5 M, 0.47 mL, 5.856 mmol) およびクロロギ酸メチル (0.23 mL, 2.948 mmol) を 0℃ で添加した。この添加が完了したら、この溶液を氷浴から外し、そして室温まで温め、そして攪拌した。18 時間後、この粗製反応混合物を、1 N の HCl で pH 1 に調整し、そしてジエチルエーテルで 2 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮して、(2-フルオロフェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸をオフホワイトの固体として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₀H₁₀FN₂O₄: 227.06 (M⁺); Found: 228.17 (M+H⁺)。 10

【2447】

(実施例 GX)

【2448】

【化1034】



20

30

{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(2-フルオロフェニル)-2-メトキシカルボニルアミノアセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順を使用して、(2-フルオロフェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸 (0.061 g, 0.269 mmol) を使用して調製し、{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(2-フルオロフェニル)-2-メトキシカルボニルアミノアセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル (0.012 g, 8%) を白色固体として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₄₉FN₈O₆: 840.38 (M⁺); Found: 841.4 (M+H⁺)。 40

50

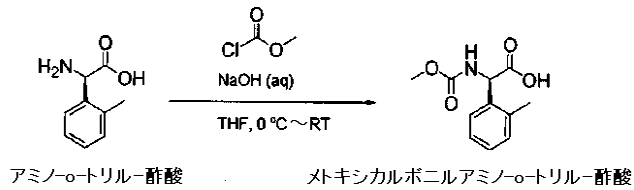
841.86 (M+H⁺)。

【2449】

(実施例GY)

【2450】

【化1035】



10

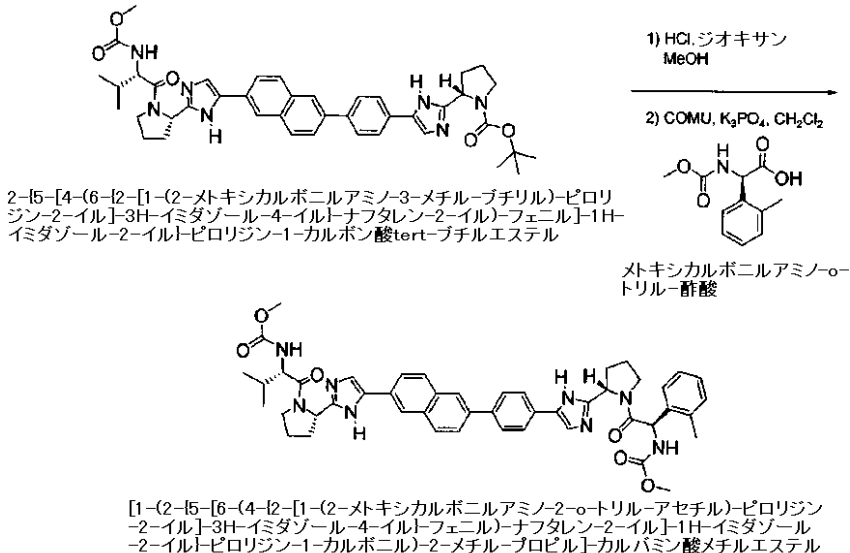
メトキシカルボニルアミノ-*o*-トリル-酢酸：メトキシカルボニルアミノ-*o*-トリル-酢酸を、(2-フルオロフェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸を調製するために使用した手順を使用して、アミノ-*o*-トリル-酢酸を使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₁H₁₃NO₄: 223.08 (M⁺); Found: 223.94 (M+H⁺)。

【2451】

(実施例GZ)

【2452】

【化1036】



30

40

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-*o*-トリル-アセチル)]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：この化合物を、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順を使用して、メトキシカルボニルアミノ-*o*-トリル-酢酸

50

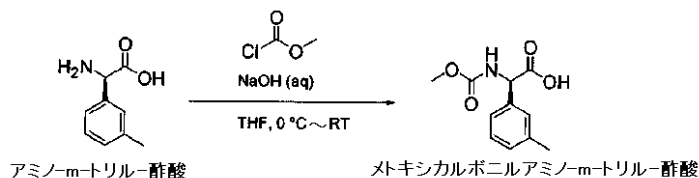
(0.072 g, 0.332 mmol) を使用して調製し、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-オトリル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (0.047 g, 31.4%) を白色固体として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₂N₈O₆: 836.40 (M⁺); Found: 837.86 (M+H⁺)。

【2453】

(実施例 H A)

【2454】

【化1037】



10

20

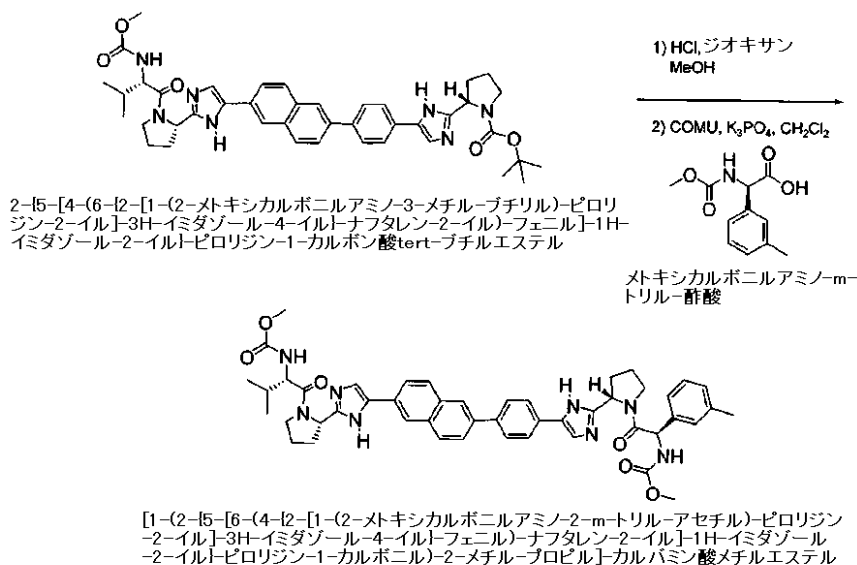
メトキシカルボニルアミノ-m-トリル-酢酸: メトキシカルボニルアミノ-m-トリル-酢酸を、(2-フルオロフェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸を調製するために使用した手順を使用して、アミノ-m-トリル-酢酸を使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₁H₁₃NO₄: 223.08 (M⁺); Found: 223.90 (M+H⁺)。

【2455】

(実施例 H B)

【2456】

【化1038】



30

40

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-m-トリル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-

50

1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：この化合物を、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順を使用して、メトキシカルボニルアミノ-m-トリル-酢酸 (0.046 g, 0.206 mmol) を使用して調製し、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-m-トリル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (0.039 g, 34%) を白色固体として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₂N₈O₆: 836.40 (M⁺); Found: 837.91 (M+H⁺)。

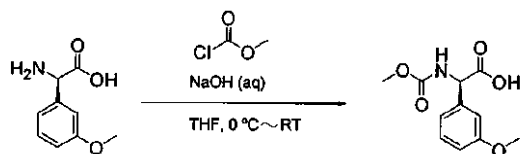
10

【2457】

(実施例HC)

【2458】

【化1039】



20

アミノ-(3-メトキシ-フェニル)-酢酸 メトキシカルボニルアミノ-(3-メトキシ-フェニル)-酢酸

メトキシカルボニルアミノ-(3-メトキシ-フェニル)-酢酸：メトキシカルボニルアミノ-(3-メトキシ-フェニル)-酢酸を、(2-フルオロ-フェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸を調製するために使用した手順を使用して、アミノ-(3-メトキシ-フェニル)-酢酸を使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₁H₁₃NO₅: 239.08 (M⁺); Found: 239.94 (M+H⁺)。

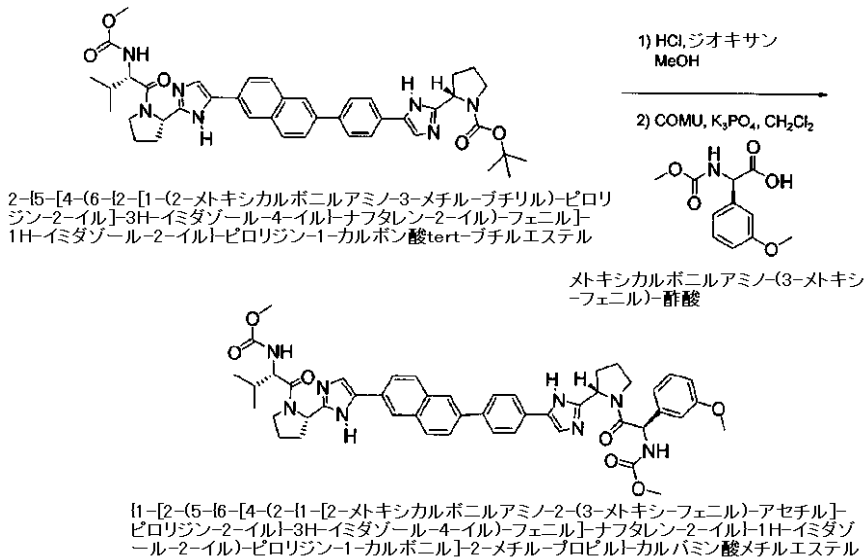
30

【2459】

(実施例HD)

【2460】

【化1040】



10

{ 1 - [2 - (5 - { 6 - [4 - (2 - { 1 - [2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - アセチル] - ピロリジン - 2 - イル } - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - フェニル] - ナフタレン - 2 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル } - カルバミン酸メチルエステル : この化合物を、 [1 - (2 - { 5 - [6 - (4 - { 2 - [1 - (2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3 H - イミダゾール - 4 - イル } - フェニル) - ナフタレン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } - ピロリジン - 1 - カルボニル) - 2 - メチル - プロピル] - カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順を使用して、メトキシカルボニルアミノ - (3 - メトキシ - フェニル) - 酢酸 (0 . 0 4 9 g , 0 . 2 0 6 mmol) を使用して調製し、 { 1 - [2 - (5 - { 6 - [4 - (2 - { 1 - [2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - アセチル] - ピロリジン - 2 - イル } - 3 H - イミダゾール - 4 - イル) - フェニル] - ナフタレン - 2 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル } - カルバミン酸メチルエステル (0 . 0 0 6 g , 5 %) を白色固体として得た。

20

30

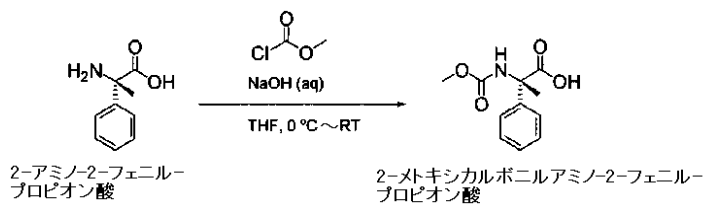
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₂N₈O₇: 852.40 (M⁺); Found: 853.33 (M+H⁺)。

【2461】

(実施例H E)

【2462】

【化1041】



40

2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオン酸: 2-メトキシカルボニ

50

ルアミノ-2-フェニル-プロピオン酸を、(2-フルオロ-フェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸を調製するために使用した手順を使用して、2-アミノ-2-フェニル-プロピオン酸を使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₁H₁₃NO₄: 223.08 (M⁺); Found: 223.96 (M+H⁺)。

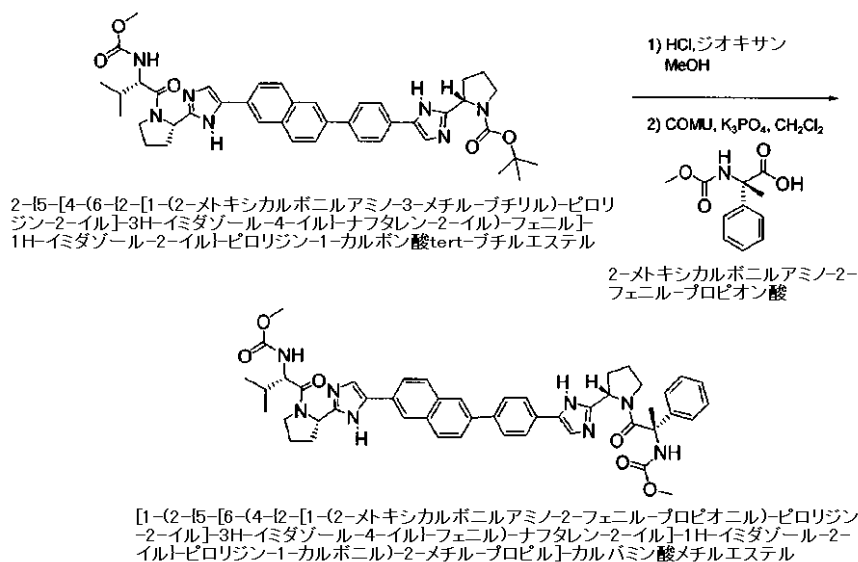
【2463】

(実施例HF)

【2464】

【化1042】

10



20

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-フェニル-プロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順を使用して、2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-プロピオン酸(0.068g, 0.308mmol)を使用して調製し、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-methoxycarbonylamino-2-フェニル-プロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.035g, 20%)を白色固体として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₂N₈O₆: 836.40 (M⁺); Found: 837.92 (M+H⁺)。

30

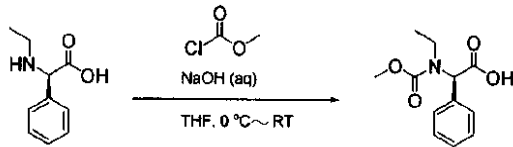
40

【2465】

(実施例HG)

【2466】

【化 1 0 4 3】



エチルアミノ-フェニル-酢酸

(エチル-メトキシカルボニル-アミノ)-フェニル-酢酸

10

(エチル-メトキシカルボニル-アミノ)-フェニル-酢酸：(エチル-メトキシカルボニル-アミノ)-フェニル-酢酸を、(2-フルオロ-フェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸を調製するために使用した手順を使用して、エチルアミノ-フェニル-酢酸を使用して調製した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₂H₁₅NO₄: 237.10 (M⁺); Found: 238.03 (M+H⁺)。

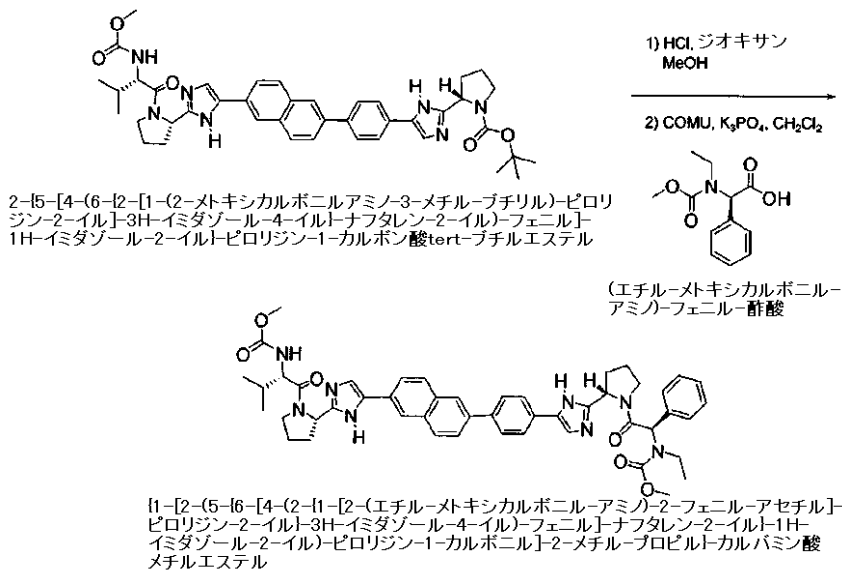
【2 4 6 7】

(実施例 HH)

【2 4 6 8】

【化 1 0 4 4】

20



30

{ 1 - [2 - (5 - { 6 - [4 - (2 - { 1 - [2 - (エチル-メトキシカルボニル-アミノ)-2-フェニル-アセチル]-ピロリジン-2-イル} - 3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル：この化合物を、[1 - (2 - { 5 - [6 - (4 - { 2 - [1 - (2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順を使用して、(エチル-メトキシカルボニル-アミノ)-フェニル-酢酸 (0.097 g, 0.410 mmol) を使用して調製し、{ 1 - [2 - (5 - { 6 - [4 - (2 - { 1 - [2 - (エチル-メトキシカルボニル-アミノ)-2-フェニル-アセチル]-ピロリジン-2-イル} - 3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル)-ピロ

40

50

リジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル (0.120 g, 52%) を白色固体として得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₉H₅₄N₈O₆: 840.38 (M⁺); Found: 851.91 (M+H⁺)。

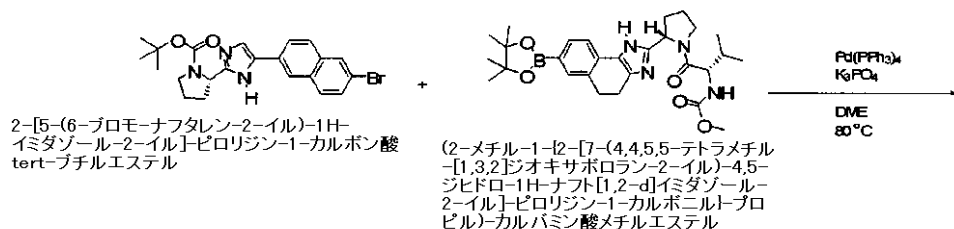
【2469】

(実施例 H I)

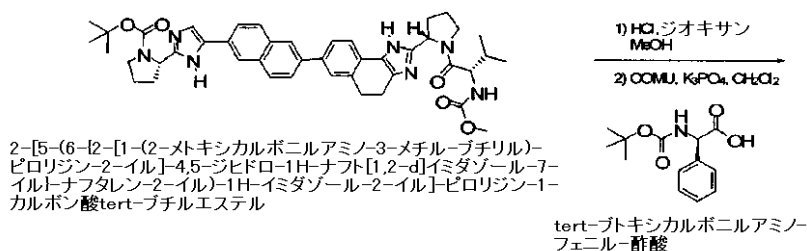
【2470】

【化1045】

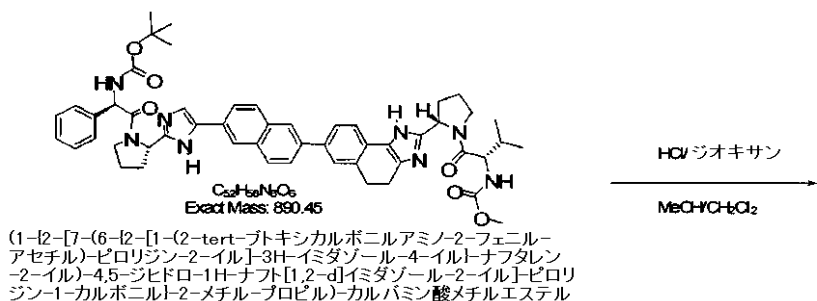
10



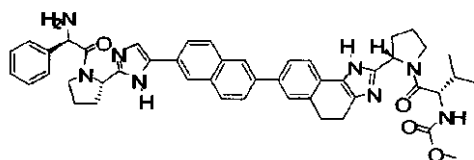
20



30



40



(1-[2-[7-(6-[2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

50

2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: この化合物を、2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを作製するために使用した手順を使用して、2-[5-(6-ブ

モ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.641g, 1.449mmol)および(2-メチル-1-{2-[7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(1.06g, 2.029mmol)を使用して合成し、2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.812g, 収率74%)を固体として得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₄H₅₁N₇O₅: 757.40 (M⁺); Found: 758.75 (M+H⁺)。

10

【2471】

(1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順を使用して、2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.400g, 0.528mmol)を使用して合成し、(1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.180g, 収率38%)を得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₅₂H₅₈N₈O₆: 890.45 (M⁺); Found: 891.88 (M+H⁺)。

20

30

【2472】

(1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順を使用して、(1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.180g, 0.202mmol)を使用して合成し、表題化合物(0.160, 収率>99%)を得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₇H₅₀N₈O₄: 790.40 (M⁺); Found: 791.39 (M+H⁺)。

40

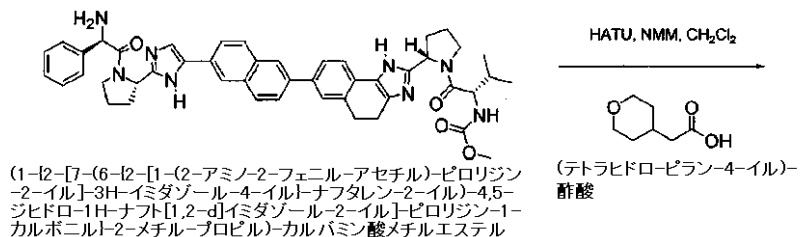
50

【2473】

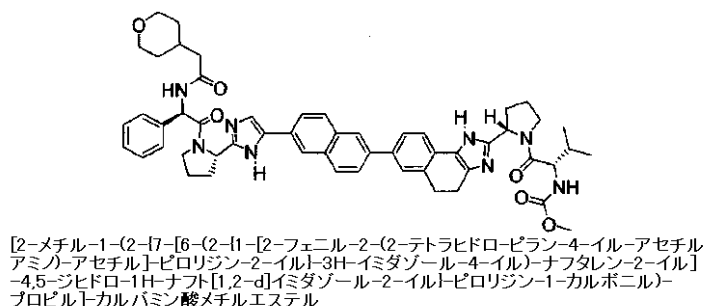
(実施例 H J)

【2474】

【化1046】



10



20

[2-メチル-1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-フェニル-2-(2-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル-アミノ]-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、{2-メチル-1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-フェニル-2-(2-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル-アミノ]-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順と同じ手順を使用して、(1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.020g, 0.022mmol)を使用して調製し、[2-メチル-1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-フェニル-2-(2-テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル-アミノ]-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.003g, 収率15%)を得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₅₄H₆₀N₈O₆: 916.46 (M⁺); Found: 917.44 (M+H⁺)。

30

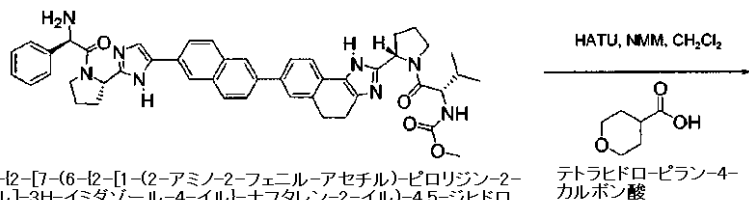
40

【2475】

(実施例 H K)

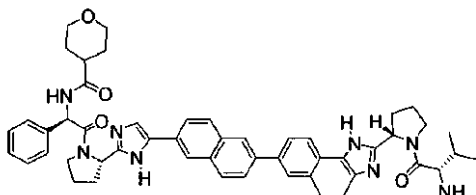
【2476】

【化 1 0 4 7】



(1-[2-[7-(6-[2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

テトラヒドロ-ピラン-4-カルボン酸



12-メチル-1-[2-[7-[6-[2-[1-[2-フェニル-2-[(テトラヒドロ-ピラン-4-カルボニル)-アミノ]-アセチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

10

20

{ 2-メチル-1-[2-(7-{ 6-[2-(1-{ 2-フェニル-2-[(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)-アミノ]-アセチル}-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、{ 2-メチル-1-[2-(5-{ 6-[4-(2-{ 1-[2-フェニル-2-(2-テトラヒドロピラン-4-イル)-アセチルアミノ]-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順と同じ手順を使用して、(1-{ 2-[7-(6-{ 2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル (0. 046 g, 0. 051 mmol) を使用して調製し、{ 2-メチル-1-[2-(7-{ 6-[2-(1-{ 2-フェニル-2-[(テトラヒドロピラン-4-カルボニル)-アミノ]-アセチル]-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル (0. 061 g, 収率>99%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₃H₅₈N₈O₆: 902. 45 (M⁺); Found: 904. 02 (M+H⁺)。

30

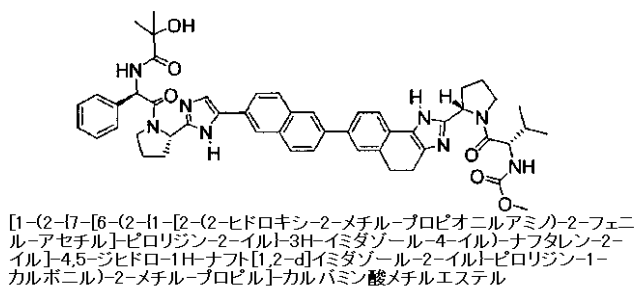
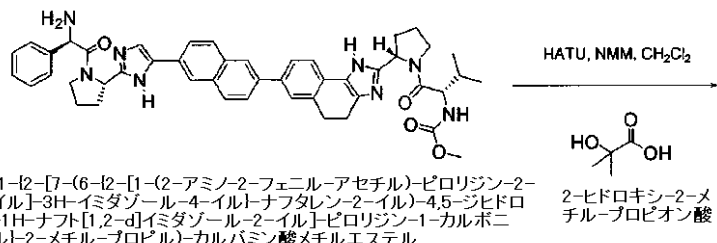
40

【2477】

(実施例 H L)

【2478】

【化 1 0 4 8】



10

[1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-2-フェニル-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：この化合物を、{2-メチル-1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-フェニル-2-(2-テトラヒドロピラン-4-イル-アセチルアミノ)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順と同じ手順を使用して、(1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.048g, 0.053mmol)を使用して調製し、[1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-2-フェニル-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.0145g, 収率31%)を得た。LCMS-ESI⁺：calc'd for C₅₁H₅₆N₈O₆：876.43 (M⁺)；Found：878.01 (M+H⁺)。

20

30

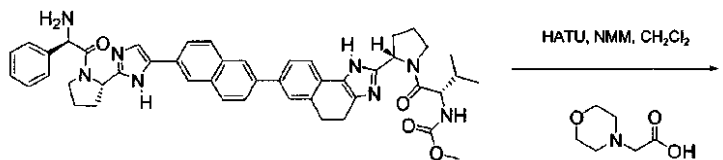
40

【2479】

(実施例HM)

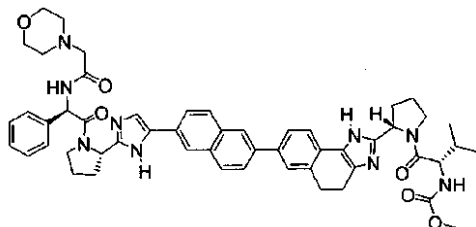
【2480】

【化 1049】



(1-[2-[7-[6-[2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

モルホリン-4-イル-酢酸



[2-メチル-1-(2-[7-[6-(2-[1-[2-(2-モルホリン-4-イル-アセチルアミノ)-2-フェニル-アセチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

10

20

30

40

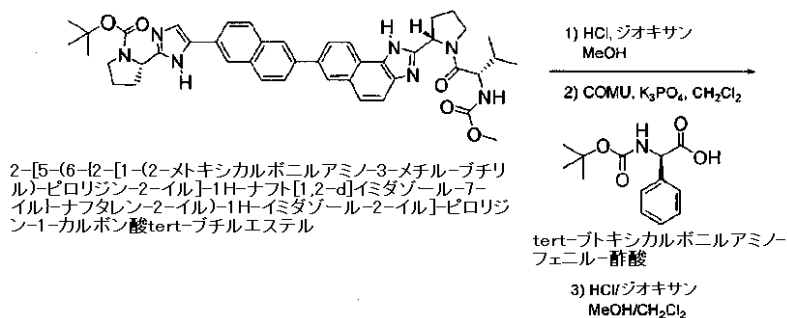
[2-メチル-1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(2-モルホリン-4-イル-アセチルアミノ)-2-フェニル-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：この化合物を、{2-メチル-1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-フェニル-2-(2-テトラヒドロピラン-4-イル-アセチルアミノ)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順と同じ手順を使用して、(1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.043g, 0.050mmol)を使用して調製し、[2-メチル-1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(2-モルホリン-4-イル-アセチルアミノ)-2-フェニル-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.021g, 収率45%)を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₃H₅₉N₉O₆: 917.46 (M⁺); Found: 918.54 (M+H⁺)。

【2481】

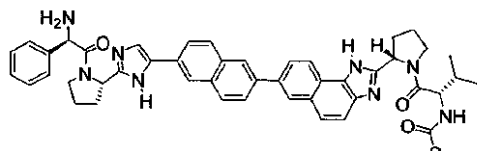
(実施例HN)

【2482】

【化1050】



10



(1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル

(1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.590g, 0.78mmol)から、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルから作製するために使用した3工程の手順を使用して合成し、表題化合物(0.277mmol, 3工程にわたり収率35%)を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₄₈N₈O₄: 788.38 (M⁺); Found: 790.1 (M+H⁺)。

20

30

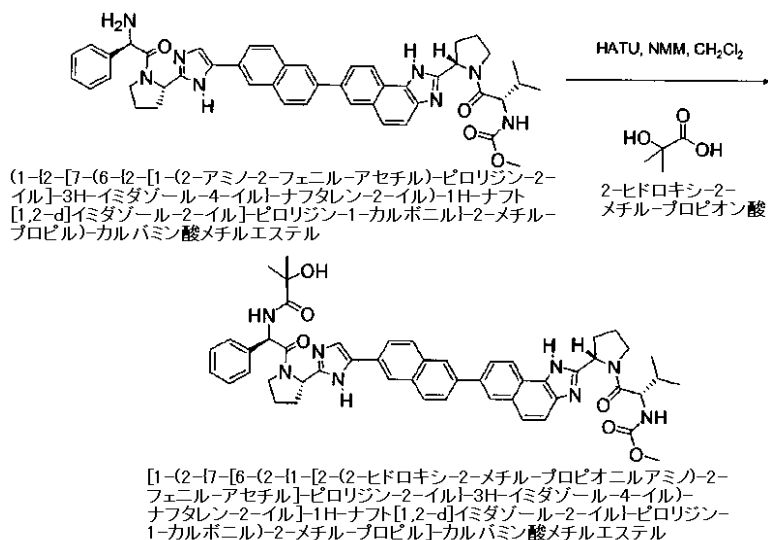
【2483】

(実施例H O)

【2484】

40

【化 1051】



10

[1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-2-フェニル-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル：この化合物を、{2-メチル-1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-フェニル-2-(2-テトラヒドロピラン-4-イル-アセチルアミノ)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順と同じ手順を使用して、(1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.247g, 0.227mmol)を使用して調製し、[1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピオニルアミノ)-2-フェニル-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.074g, 収率31%)を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₁H₅₄N₈O₆: 874.42 (M⁺); Found: 875.5 (M+H⁺)。

20

30

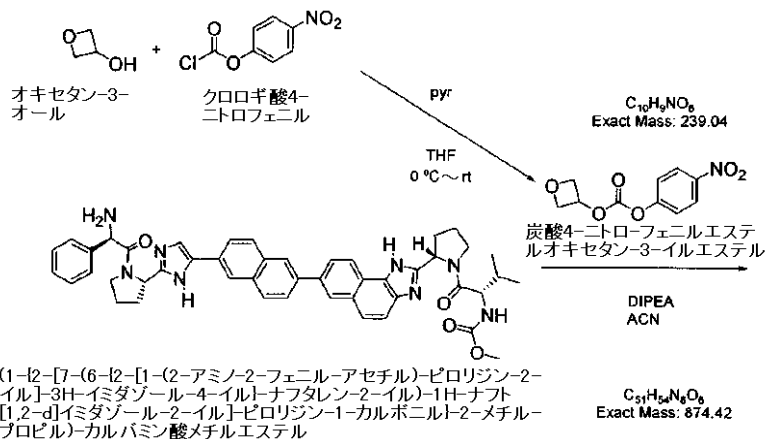
40

【2485】

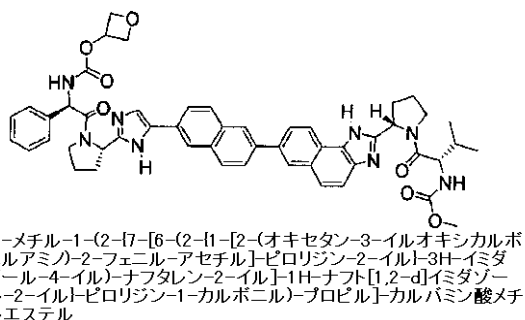
(実施例HP)

【2486】

【化 1052】



10



20

炭酸4-ニトロフェニルエステルオキシタン-3-イルエステル：オキシタン-3-オール（0.100 g, 1.35 mmol）およびピロリジン（0.13 mL, 1.62 mmol）のTHF（2.5 mL）中の溶液を外部氷浴を用いて攪拌しながら、0℃まで冷却した。クロロギ酸4-ニトロフェニル（0.299 g, 1.485 mmol）のTHF（2 mL）中の溶液を0℃で添加し、そしてこの溶液を室温まで温めた。この粗製反応物を順相シリカゲルクロマトグラフィー（0%～100%の酢酸エチル：ヘキサン）により精製して、炭酸4-ニトロフェニルエステルオキシタン-3-イルエステルを得た。LCMS-ESI⁺：calc'd for C₁₀H₉NO₆：239.04（M⁺）；Found：239.97（M+H⁺）。

30

【2487】

[2-メチル-1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(オキシタン-3-イルオキシカルボニルアミノ)-2-フェニル-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル：(1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル（0.200 g, 0.22 mmol）をアセトニトリル（2.2 mL）に溶解させた。DIPEA（0.155 mL, 0.8905 mmol）および炭酸4-ニトロフェニルエステルオキシタン-3-イルエステル（0.059 g, 0.244 mmol）を添加し、そしてこの溶液を約3時間攪拌した。完了したら、この粗製生成物を逆相HPLC（10%～50%のアセトニトリル：水；0.1%のギ酸改質剤）により精製し、そして凍結乾燥させて、[2-メチル-1-(2-{7-[6-(2-{1-[2-(オキシタン-3-イルオキシカルボニルアミノ)-2-フェニル-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール

40

50

－4－イル）－ナフタレン－2－イル］－1H－ナフト〔1, 2－d〕イミダゾール－2－イル}－ピロリジン－1－カルボニル}－プロピル}－カルバミン酸メチルエステル（0.61g, 収率31%）を得た。LCMS－ESI⁺: calc'd for C₅₁H₅₂N₈O₇: 888.40 (M⁺); Found: 889.86 (M⁺+H⁺)。

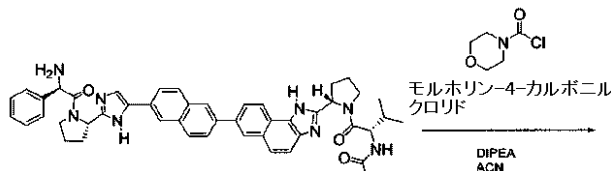
【2488】

（実施例HQ）

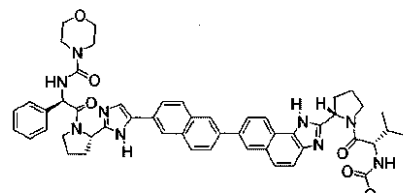
【2489】

【化1053】

10



(1-[2-[7-(6-[2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト〔1,2-d〕イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル



20

[2-メチル-1-[2-(7-[6-[2-(1-[2-[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト〔1,2-d〕イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

{2-メチル-1-[2-(7-{6-[2-(1-{2-[[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-2-フェニル-アセチル}-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-1H-ナフト〔1, 2-d〕イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-フェニル-2-プロピオニルアミノ-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順と同じ手順を使用して、(1-{2-[7-(6-{2-[1-(2-アミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト〔1, 2-d〕イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル（0.200g, 0.222mmol）を使用して合成し、{2-メチル-1-[2-(7-{6-[2-(1-{2-[[(モルホリン-4-カルボニル)-アミノ]-2-フェニル-アセチル}-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-1H-ナフト〔1, 2-d〕イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル（0.036g, 収率18%）を得た。LCMS－ESI⁺: calc'd for C₅₂H₅₅N₉O₆: 901.43 (M⁺); Found: 902.60 (M⁺+H⁺)。

30

40

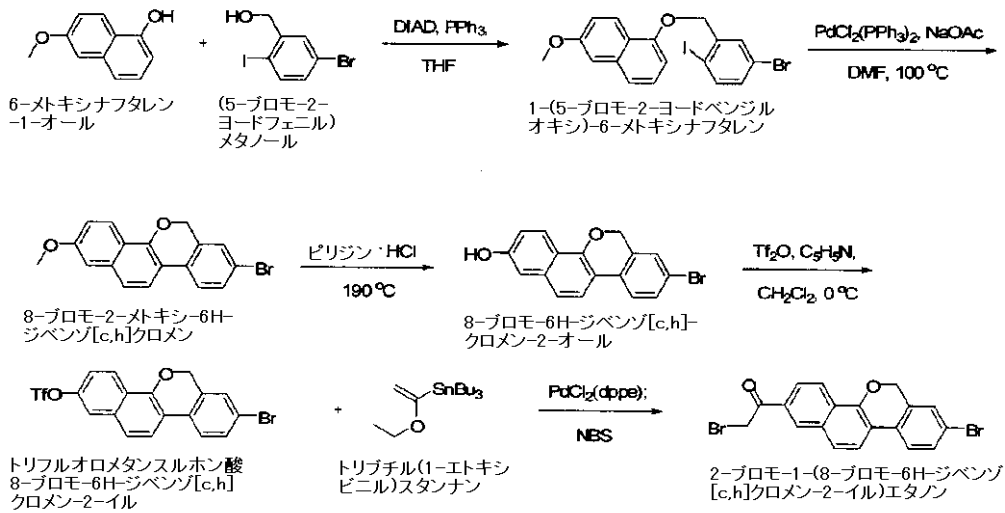
【2490】

（実施例HR）

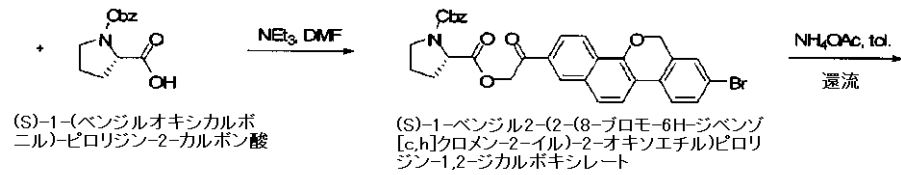
【2491】

50

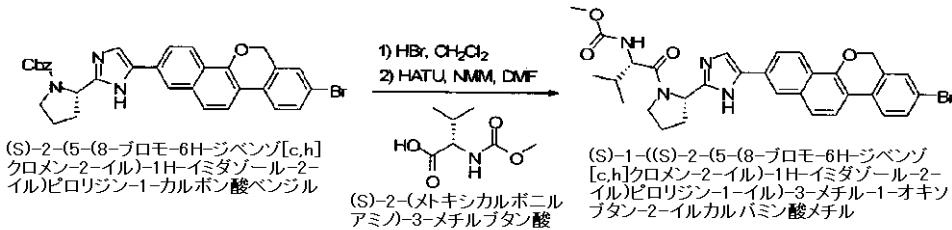
【化1054】



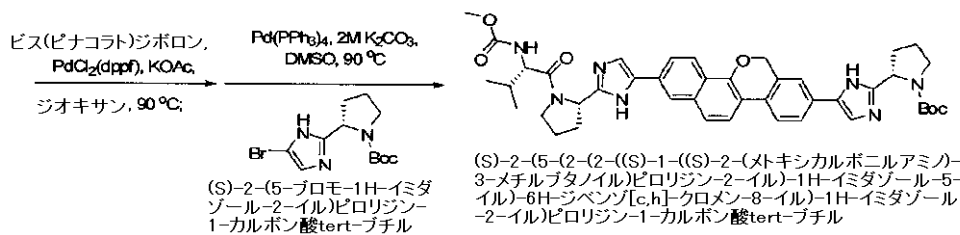
10



20

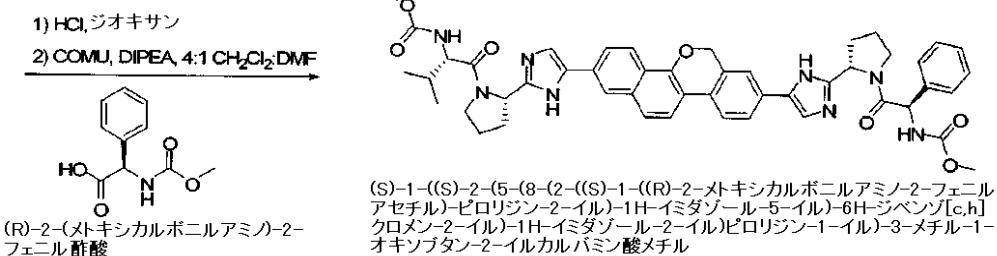


30



【2492】

【化1055】



40

キシナフタレン-1-オール (4.45 g, 25.6 mmol)、(5-ブロモ-2-ヨードフェニル)メタノール (8.0 g, 25.6 mmol) およびトリフェニルホスフィン (7.4 g, 28.2 mmol) のテトラヒドロフラン (128 mL) 中の溶液に、0℃で、アジドカルボン酸ジイソプロピル (5.54 mL, 28.2 mmol) を添加した。この反応物を室温まで一晩温めた。15時間後、さらなるトリフェニルホスフィン (1.3 g, 5 mmol) およびアジドカルボン酸ジイソプロピル (0.99 mL, 5 mmol) を添加し、そしてこの反応物を室温で攪拌した。24時間後、この反応物を濃縮し、そしてCH₂Cl₂ およびヘキサンから再結晶して、1-(5-ブロモ-2-ヨードベンジルオキシ)-6-メトキシナフタレン (7.82 g, 65%) を得た。その母液をフラッシュカラムクロマトグラフィーによりさらに精製して、さらなる生成物 (790 mg, 6.5%) を得た。

10

【2493】

8-ブロモ-2-メトキシ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン: 1-(5-ブロモ-2-ヨードベンジルオキシ)-6-メトキシナフタレン (5.0 g, 10.7 mmol) および酢酸ナトリウム (2.64 g, 32.1 mmol) のジメチルホルムアミド (100 mL) 中の混合物を、アルゴンの気流で15分間脱気した。PdCl₂(PPh₃)₂ を添加し、そしてこの反応物を110℃で加熱した。16時間後、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、8-ブロモ-2-メトキシ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン (1.29 g, 35%) を得た。

20

【2494】

8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]-クロメン-2-オール: ピリジン塩酸塩 (4.4 g, 37.8 mmol) を190℃で加熱した。8-ブロモ-2-メトキシ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン (1.29 g, 3.8 mmol) を添加し、そしてこの反応物を190℃で攪拌した。4時間後、この反応物を室温まで冷却し、そして水で希釈した。沈殿物が形成され、これを濾過により集め、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]-クロメン-2-オール (697 mg, 56%) を得た。

【2495】

トリフルオロメタンスルホン酸8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル: 8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]-クロメン-2-オール (697 mg, 2.1 mmol) およびピリジン (0.23 mL, 2.8 mmol) のジクロロメタン (25 mL) 中の溶液に、0℃で、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.39 mL, 2.3 mmol) を添加した。2時間攪拌した後に、この反応物を1MのHCl水溶液に注いだ。その有機相を分離し、そしてその水相をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、トリフルオロメタンスルホン酸8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル (889 mg, 91%) を得た。

30

【2496】

2-ブロモ-1-(8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル)エタノン: トリフルオロメタンスルホン酸8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル (780 mg, 1.7 mmol) およびトリブチル(1-エトキシビニル)スタンナン (0.86 mL, 2.6 mmol) のジメチルホルムアミド中の溶液を、アルゴンの気流で15分間脱気した。PdCl₂(dppf) (50 mg, 0.086 mmol) を添加し、そしてこの反応物を室温で攪拌した。30時間後、水 (1 mL) およびN-ブロモスクシンイミド (756 mg, 4.2 mmol) をこの反応物に順番に添加した。室温で2.5時間攪拌した後に、この反応物をジクロロメタンで希釈した。その有機物を5%のLiCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液、およびブラインで洗浄した。その有機層を乾燥 (Na₂SO₄) および濃縮した後に、その粗製物質をジクロロメタンおよびヘキサンから再結晶して、2-ブロモ-1-(8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメ

40

50

ン-2-イル) エタノン (518 mg, 57%) を得た。

【2497】

(S)-1-ベンジル2-(2-(8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート: 2-ブロモ-1-(8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル)エタノン (518 mg, 1.2 mmol) と (S)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-ピロリジン-2-カルボン酸 (449 mg, 1.8 mmol) とのジメチルホルムアミド (12 mL) 中混合物に、トリエチルアミン (0.25 mL, 1.8 mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後に、この反応物を5%のLiCl水溶液で希釈した。その水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機物を1MのHCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。その有機層を乾燥 (Na₂SO₄) および濃縮した後に、その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-1-ベンジル2-(2-(8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (620 mg, 86%) を得た。

10

【2498】

(S)-2-(5-(8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル: (S)-1-ベンジル2-(2-(8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (641 mg, 1.1 mmol) および酢酸アンモニウム (823 mg, 10.7 mmol) のトルエン (11 mL) 中の混合物を激しく還流させた。8時間後、この反応物を室温まで冷却し、そして水に注いだ。その水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(5-(8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (541 mg, 87%) を得た。

20

【2499】

(S)-1-((S)-2-(5-(8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: (S)-2-(5-(8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (485 mg, 0.84 mmol)、臭化水素 (酢酸中33%, 1 mL) およびジクロロメタン (2 mL) の溶液を室温で1時間攪拌した。この反応物を濃縮し、トルエンに懸濁させ、1分間超音波処理し、そして再度濃縮した。得られた残渣をメタノールに懸濁させ、1分間超音波処理し、そして濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁させ、そしてその固体を濾過により集めた。この粗製アミンをジメチルホルムアミド (7 mL) に溶解させた。この溶液に、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (192 mg, 1.1 mmol)、HATU (418 mg, 1.1 mmol) およびN-メチルモルホリン (0.24 mL, 2.2 mmol) を添加した。この反応物を室温で1時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。その有機層を5%のLiCl水溶液、飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、次いで乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-1-((S)-2-(5-(8-ブロモ-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (466 mg, 92%) を得た。

30

40

【2500】

(S)-2-(5-(2-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c, h]-クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-

50

イル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル: (S)-1-((S)-2-(5-(8-ブromo-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (466 mg, 0.77 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (235 mg, 0.93 mmol) および酢酸カリウム (227 mg, 2.3 mmol) のジオキサン (4 mL) 中の混合物を、アルゴンの気流で15分間脱気した。この混合物に PdCl₂(dppf) (56 mg, 0.08 mmol) を添加し、そしてこの反応物を90℃で加熱した。14時間後、この混合物を室温まで冷却した。この反応物に (S)-2-(5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (341 mg, 1.1 mmol)、2 M の炭酸カリウム水溶液 (1.54 mL, 3.1 mmol) および DMSO (3.9 mL) を添加した。この反応物を、アルゴンの気流で15分間脱気した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (89 mg, 0.08 mmol) を添加し、そしてこの反応物を90℃で加熱した。4.5時間後、この反応物を水に注いだ。その水相を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(5-(2-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (145 mg, 25%) を得た。

10

20

【2501】

(S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: (S)-2-(5-(2-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (80 mg, 0.10 mmol)、ジオキサン (1 mL)、メタノール (1 mL)、およびジオキサン中 4 M の HCl (0.07 mL, 0.28 mmol) の溶液を室温で攪拌した。24時間後、この反応物を徹底的に濃縮した。

30

【2502】

得られた残渣を4:1のジクロロメタン:ジメチルホルムアミドの溶液 (2.5 mL) に溶解させた。この溶液に (R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (27 mg, 0.13 mmol) および COMU (64 mg, 0.15 mmol) を添加し、そしてこの反応物を0℃まで冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (0.035 mL, 0.20 mmol) を添加し、そしてこの反応物を0℃で1時間攪拌した。この反応をギ酸 (0.05 mL) の添加によりクエンチし、そして徹底的に濃縮した。得られた残渣を分取逆相 HPLC (Gemini, 10%~60%の ACN/H₂O+0.1%の HCO₂H)、引き続き2回目の分取逆相 HPLC (Gemini, 10%~60%の ACN/H₂O+0.1%の TFA) により精製して、(S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (47 mg, 52%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₈H₅₀N₈O₇: 850.96; observed [M+1]⁺: 851.91。

40

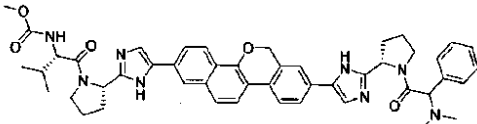
【2503】

(実施例 HS)

50

【2504】

【化1056】



(2S)-1-((2S)-2-(5-(8-(2-((2S)-1-(2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

10

(2S)-1-((2S)-2-(5-(8-(2-((2S)-1-(2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル：この化合物を、(S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルと類似の様式で、2回目のアミドカップリングにおいて(R)-2-(ジメチルアミノ)-2-フェニル酢酸を(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸の代わりに使用して作製した。LCMS-ESI⁺ : calculated for C₄₈H₅₂N₈O₅ : 820.41 ; observed [M+1]⁺ : 821.25。

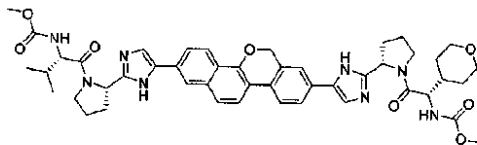
20

【2505】

(実施例HT)

【2506】

【化1057】



(S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

30

(S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル：この化合物を、(S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルと類似の様式で、2回目のアミドカップリングにおいて(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸を(R)-2-(メトキシ

40

50

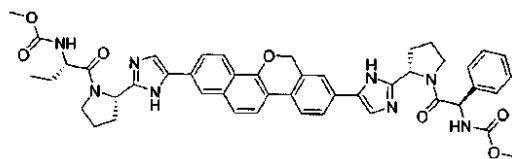
カルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸の代わりに使用して作製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₇H₅₄N₈O₈: 858.98; observed [M+1]⁺: 860.02。

【2507】

(実施例HU)

【2508】

【化1058】



10

(S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

(S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: この化合物を、(S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルと類似の様式で、最初のアミドカップリングにおいて(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸の代わりに使用して作製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₇H₄₈N₈O₇: 836.93; observed [M+1]⁺: 837.63。

20

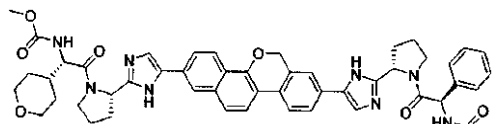
30

【2509】

(実施例HV)

【2510】

【化1059】



(S)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル

40

(S)-2-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル: この化合物を、(S)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェ

50

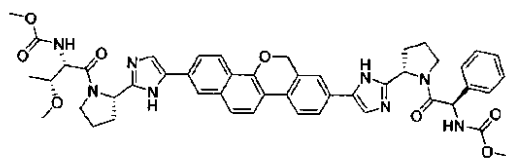
ニルアセチル) - ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 6 H - ジベンゾ [c, h] クロメン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルと類似の様式で、最初のアミドカップリングにおいて (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) 酢酸を (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸の代わり使用して作製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₅₀H₅₂N₈O₈: 893.00; observed [M+1]⁺: 894.07。

【2511】

(実施例 HW)

【2512】

【化1060】



(2S,3R)-1-((S)-2-(5-(8-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

10

20

(2S, 3R) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (8 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 6 H - ジベンゾ [c, h] クロメン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル:

この化合物を、(S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (8 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニルアセチル) - ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 6 H - ジベンゾ [c, h] クロメン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルと類似の様式で、最初のアミドカップリングにおいて (2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸を (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸の代わり使用して作製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₈H₅₀N₈O₈: 866.96; observed [M+1]⁺: 867.96。

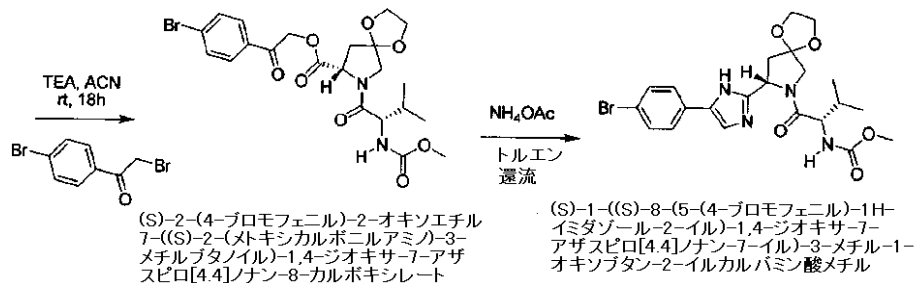
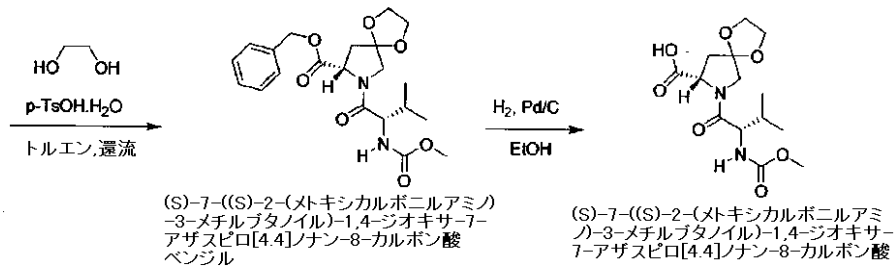
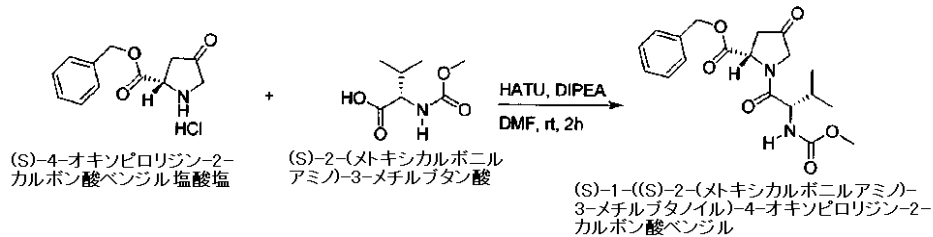
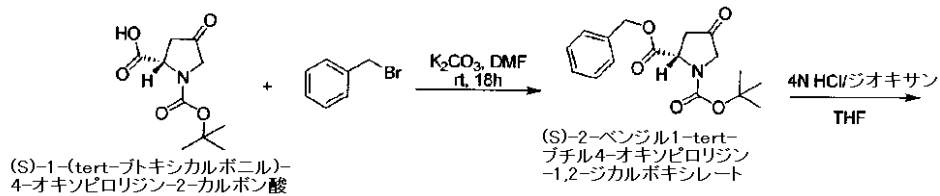
【2513】

(実施例 HX)

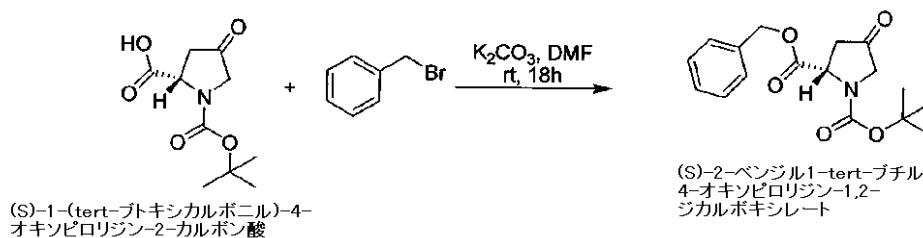
【2514】

30

【化1061】



(S)-2-ベンジル1-tert-ブチル4-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート



(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸 (2.85 g, 12.43 mmol) と炭酸カリウム (4.33 g, 24.87 mmol) との混合物の、無水N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 中の攪拌溶液に、臭化ベンジル (4.25 g, 24.87 mmol) を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。

【2515】

得られた粗製混合物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機層を10%の炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして揮発性物

10

20

30

40

50

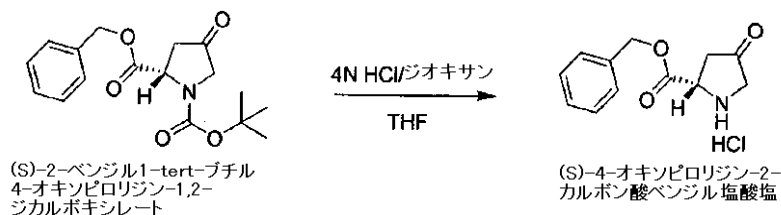
質を減圧中で除去した。その残渣を順相カラムで精製した（2.82 g, 71%）。

【2516】

(S)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル塩酸塩

【2517】

【化1063】



10

(S)-2-ベンジル1-tert-ブチル4-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート（2.82 g, 8.8 mmol）の無水テトラヒドロフラン（44 mL）中の攪拌溶液に、1,4-ジオキサン中4NのHCl（9.3 mL）を室温で添加した。この混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、その生成物をトルエンと一緒に3回、ロータリーエバポレーターで乾固させて、過剰な酸を全て除去し、そして高真空で一晩さらに乾燥させ、そしてそのまま次の工程で使用した。定量的収率。

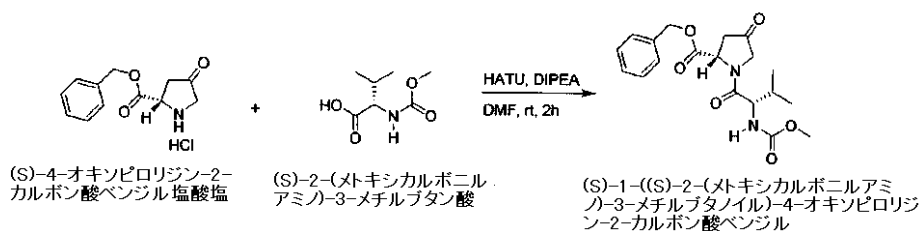
20

【2518】

(S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル

【2519】

【化1064】



30

(S)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル塩酸塩（1.92 g, 8.8 mmol）、酸（この場合は、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸）（1.84 g, 10.56 mmol）およびHATU（5.02 g, 13.2 mmol）を丸底フラスコに量り取り、そして無水DMF（44 mL）に溶解させた。この混合物にDIPEA（6.82 g, 52.8 mmol）を室温で添加し、そしてこの混合物を2時間攪拌した。この粗製混合物をEtOAcで希釈し、そしてそれぞれブライン、10%のNa₂CO₃およびブラインで再度洗浄し、そしてこの混合物をMgSO₄で乾燥させ、濾過後、この混合物をロータリーエバポレーターで濃縮して体積を減少させた。次いで、この残渣を順相クロマトグラフィーで精製した。（2.45 g, 74%）。

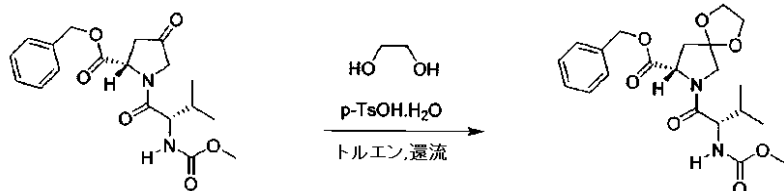
40

【2520】

(S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボン酸ベンジル

【2521】

【化1065】



(S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル

(S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボン酸ベンジル

10

(S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル (2.45 g, 6.51 mmol) を丸底フラスコ内で、無水トルエン (200 mL) に溶解させ、そして p-トルエンスルホン酸一水和物 (124 mg, 0.1 mmol) およびエチレングリコール (808 mg, 13.02 mmol) を添加し、そしてこの混合物を、生成する副生成物の水を Dean-Stark 装置で除去しながら、18 時間還流させた。次いで、この粗製混合物を酢酸エチルで希釈し、そしてそれぞれ、10% のクエン酸、飽和塩化アンモニウム、10% の炭酸ナトリウム、そして最後にブラインで洗浄した。その有機層を合わせ、そして硫酸マグネシウムで乾燥させ、そしてロータリーエバポレーターで濃縮して体積を減少させた。次いで、その粗製残渣を、5% の MeOH / DCM を用いる 順相カラムクロマトグラフィーで精製した。(2.3 g, 84%)。

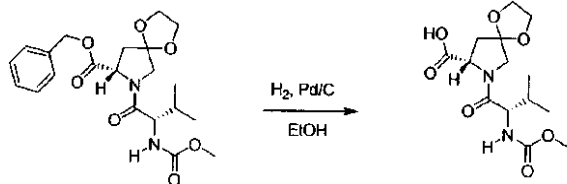
20

【2522】

(S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボン酸

【2523】

【化1066】



(S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボン酸ベンジル

(S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボン酸

30

(S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボン酸ベンジル (2.3 g, 5.47 mmol) をエチルアルコール (55 mL) に溶解させ、そしてアルゴン下で、丸底フラスコに 10% の Pd/C (585 mg, 0.55 mmol) を入れた。次いで、このフラスコをゴムセプタムで密封し、そしてその空気を真空中で除去し、そしてバルーンからの H₂ で置き換えた。このプロセスを 3 回繰り返す、そしてこの混合物を H₂ 雰囲気下で 18 時間攪拌した。次いで、得られた混合物をセライトプラグに通し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮して体積を減少させた。(1.76 g, 98%)。

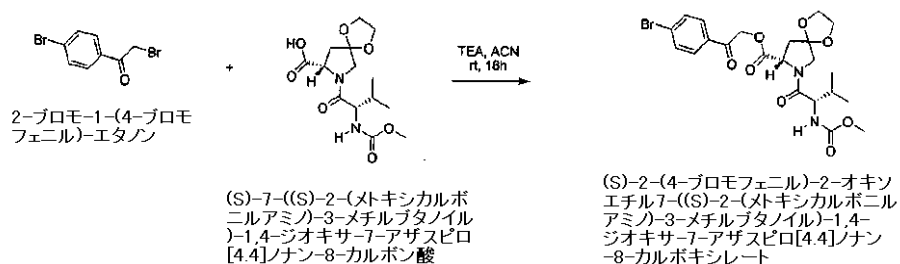
40

【2524】

(S)-2-(4-プロモフェニル)-2-オキソエチル 7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[

50

4. 4] ノナン-8-カルボキシレート
 【2525】
 【化1067】



10

表題化合物を、(S)-2-(4-ブロモフェニル)-2-オキソエチル 5-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボキシレートを調製するために使用した方法に従って調製した。(2.07 g, 74%)。

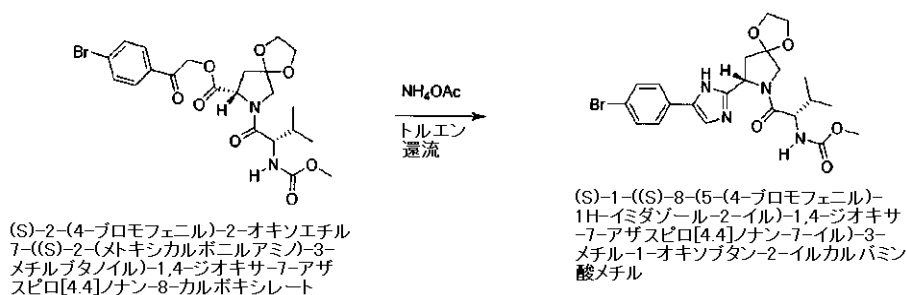
【2526】

(S)-1-((S)-8-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

20

【2527】

【化1068】



30

表題化合物を、(S)-1-((S)-6-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを調製するために使用した方法に従って調製した(1.64 g, 82.2%)。

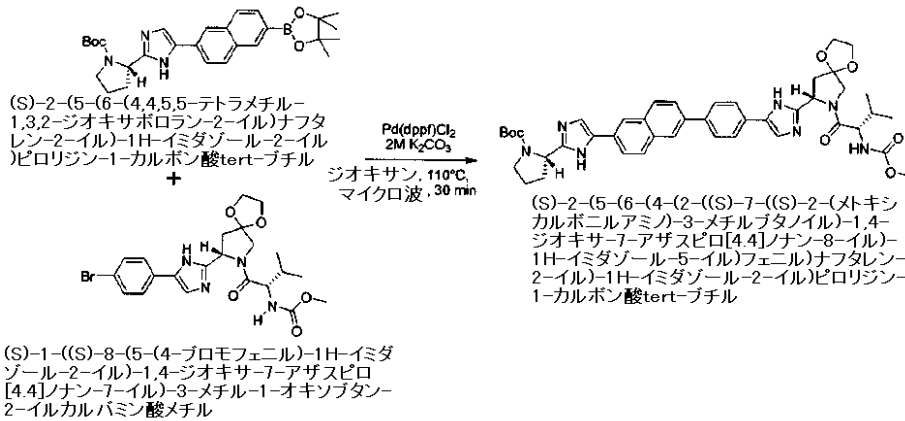
40

【2528】

(実施例HY)

【2529】

【化1069】



10

(S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: (S)-2-(5-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (150 mg, 0.296 mmol) および (S)-1-((S)-8-(5-(4-プロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (174 mg, 0.355 mmol) をマイクロ波容器に量り取り、そして1,4-ジオキサン (3 mL) に溶解させ続いて2 Mの炭酸カリウム (444 μ L, 0.888 mmol) およびPd(dppf)Cl₂ (21 mg, 0.03 mmol) を入れた。この混合物を2分間超音波処理し、次いで窒素ガスを3分間吹き込んで脱気した。その容器を密封し、そしてその内容物をマイクロ波で110°Cで30分間加熱した。次いで、その粗製反応混合物をEtOAcで希釈し、そしてブラインおよび飽和NaHCO₃で2回、そしてブラインでもう1回洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥させた。次いで、その粗製溶液を濾過し、そして濃縮して体積を減少させた。(233 mg, 99%)。

20

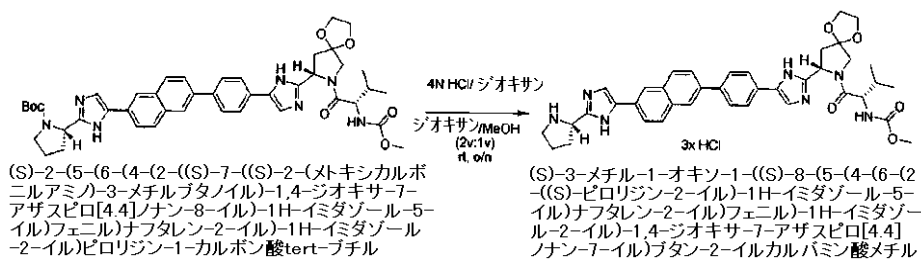
30

【2530】

(実施例H Z)

【2531】

【化1070】



40

(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-

50

(S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル：フラスコ内で、(S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(233 mg, 0.296 mmol)を1,4-ジオキサノ(6 mL)とメタノール(3 mL)との(2:1)混合物に溶解させ、そしてこの溶液に4 NのHCl/ジオキサノ(740 μ L)を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、この反応混合物を濃縮して体積を減少させ、そしてジオキサノに溶解させ、そして再度濃縮して乾固させ、そして最後に、ジエチルエーテルに懸濁させ、そして濃縮乾固させて、ベージュ色の粉末を定量的に、3 HCl 塩として得た。この生成物をそのまま次の工程で使用した。

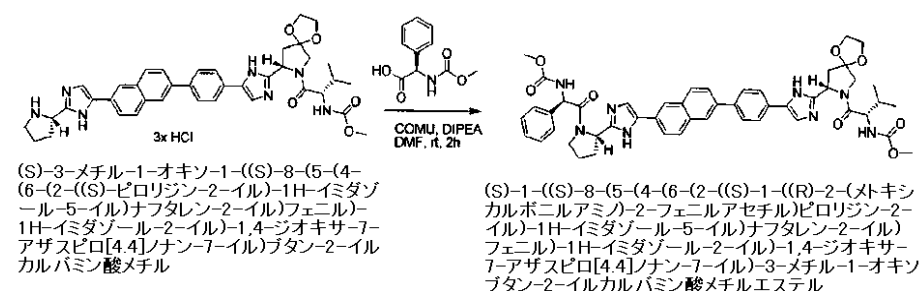
10

【2532】

(実施例 I A)

【2533】

【化1071】



20

(S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル：(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル(3 HCl 塩として)(200 mg, 0.24 mmol)、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(60 mg, 0.288 mmol)、およびCOMU(154 mg, 0.36 mmol)を全て、シンチレーションバイアルに量り取り、そして無水N,N-ジメチルホルムアミド(2.4 mL)を添加し、次いで、この混合物に、DIPEA(124 mg, 0.96 mmol)を攪拌せずに添加し、そしてこの混合物を超音波処理して、これらの反応物のすべてを、可能な限り手早く溶解させた。次いで、この混合物を室温で2時間攪拌した。この粗製混合物をEtOAcで希釈し、そしてブライン、10%のNa₂CO₃、ブラインで洗浄し、そしてその有機層をMgSO₄で乾燥させた。その濾液を濃縮して体積を減少させ、そしてその残渣を順相カラムクロマトグラフィー(5%のMeOH/DCM)により精製した。MS(ESI)m/z 881.84 [M+H]⁺. (95 mg, 45%)。

30

40

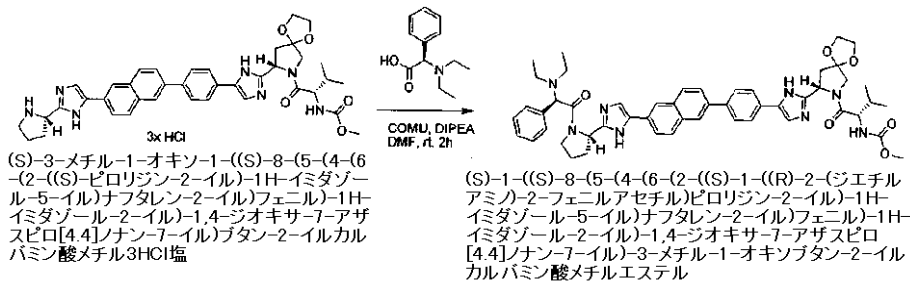
【2534】

(実施例 I B)

【2535】

50

【化 1072】



10

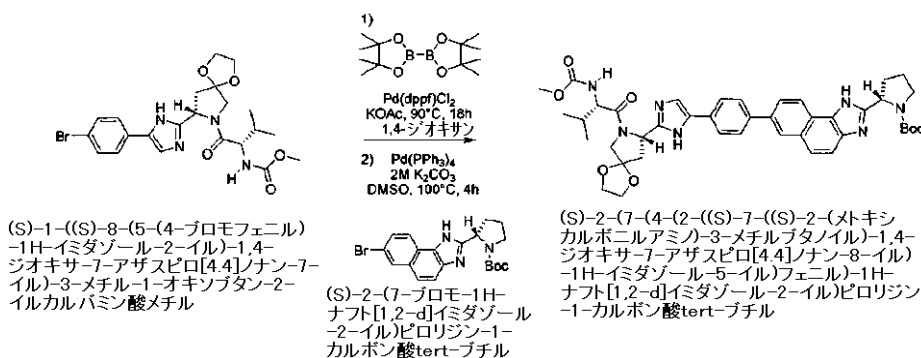
(S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3HCl塩を(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3HCl塩の代わりに使用したこと以外は(S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 879.82 [M+H]⁺. (53 mg, 50%)。

【2536】

(実施例 I C)

【2537】

【化 1073】



40

(S)-2-(7-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニル

50

アミノ)-3-メチルブタノイル)-1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ[4. 4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:(S)-1-((S)-8-(5-(4-プロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ[4. 4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(100mg, 0.197mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(51mg, 0.2mmol)、酢酸カリウム(58mg, 0.591mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(15mg, 0.02mmol)を全て、ガラス製耐圧容器に量り取り、そして無水1, 4-ジオキサン(1mL)を添加した。この混合物に窒素ガスを約5分間吹き込んだ。次いで、この容器にキャップをして密封し、そして油浴中95℃で一晩、撹拌を続けながら加熱した。この反応容器を室温まで冷却し、そして(S)-2-(7-ブromo-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(83mg, 0.29mmol)、2MのK₂CO₃(296μL)、およびPd(PPh₃)₄(23mg, 0.02mmol)を全て、1mLのDMSOまたは1, 4-ジオキサンと一緒に添加し、そしてこの混合物に窒素ガスを5分間吹き込んだ。この容器に再度キャップをして密封し、そして100℃の油浴中に4時間置いた。

10

【2538】

得られた粗製混合物を酢酸エチルで希釈し、そしてそれぞれ、ブライン、10%のNa₂CO₃、10%のクエン酸、NH₄Clの飽和溶液、およびブラインで洗浄した。次いで、その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そしてその揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去した。その残渣を順相クロマトグラフィーで精製した。(71mg, 47%)。

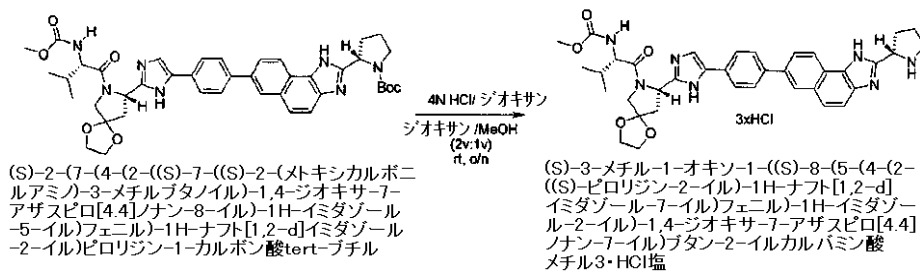
20

【2539】

(実施例ID)

【2540】

【化1074】



30

(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ[4. 4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル3·HCl塩:(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ[4. 4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチルの合成の手順と同じ手順を使用した。(75mg, 100%)。

40

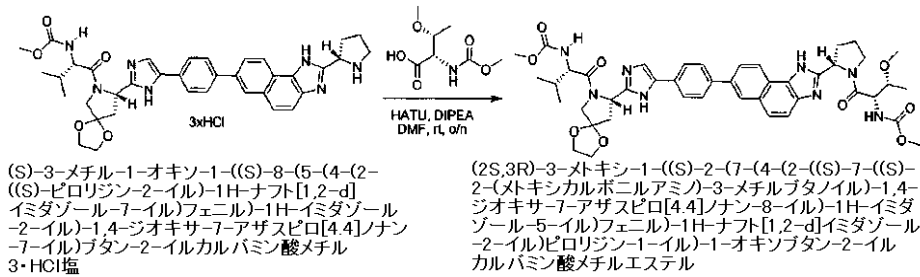
【2541】

(実施例IE)

【2542】

50

【化 1075】



10

(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - ((S) - 2 - (7 - (4 - (2 - ((S) - 7 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 8 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 8 - (5 - (4 - (2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 7 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 7 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル 3 × HCl 塩および (2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸を (S) - 4 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸ベンジル塩酸塩および (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸の代わりに使用したこと以外は (S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - オキソピロリジン - 2 - カルボン酸ベンジルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 838.73 [M+H]⁺. (45 mg, 54%)。

20

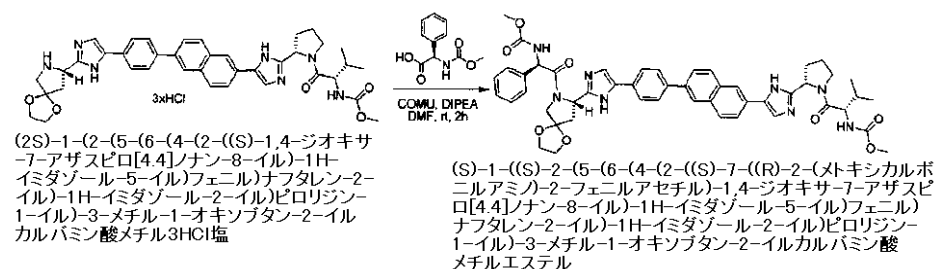
【2543】

(実施例 I F)

【2544】

30

【化 1076】



40

(S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (6 - (4 - (2 - ((S) - 7 - ((R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニルアセチル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 8 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(2S) - 1 - (2 - (5 - (6 - (4 - (2 - ((S) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4 . 4] ノナン - 8 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル -

50

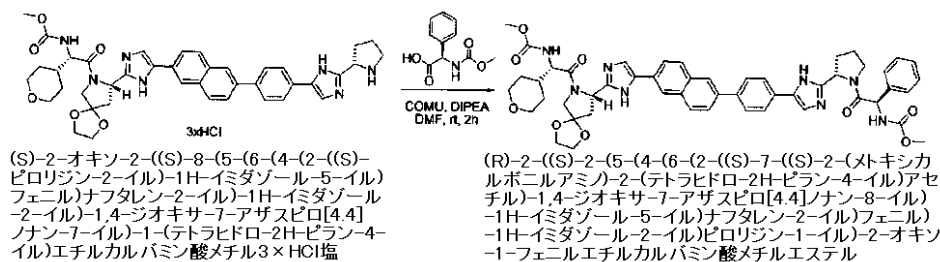
1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3×HCl 塩を (S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3HCl 塩の代わりに使用したこと以外は (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 881.91 [M+H]⁺. (137 mg, 38%)。

【2545】

(実施例 I G)

【2546】

【化1077】



(R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-2-オキソ-2-((S)-8-(5-(6-(4-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル 3×HCl 塩を (S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3×HCl 塩の代わりに使用したこと以外は (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 923.83 [M+H]⁺. (73 mg, 77%)。

【2547】

(実施例 I H)

【2548】

10

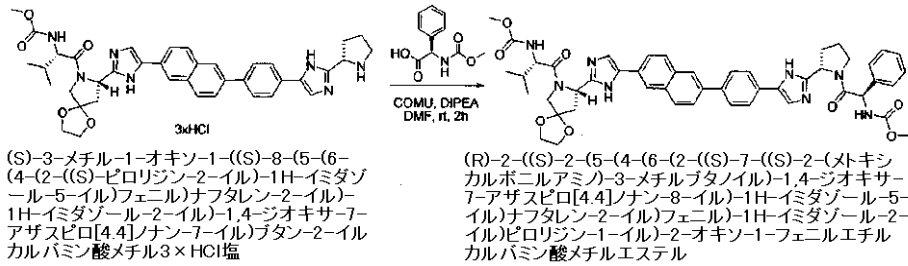
20

30

40

50

【化 1078】



10

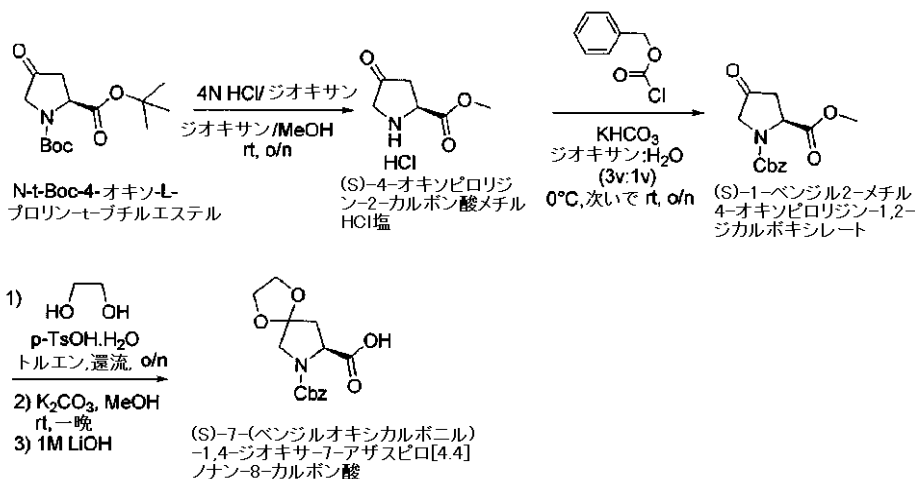
R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(6-(4-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル $\times$ HCl塩を(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(6-(4-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル $\times$ HCl塩の代わりに使用したこと以外は(S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 881.90 [M+H]⁺. (14 mg, 16%)。

【2549】

(実施例 I I)

【2550】

【化 1079】



40

50

(S)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸メチルHCl塩：

表題化合物を、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチルを調製するために使用した方法に従って、定量的収率で調製した。

【2551】

10

(S)-1-ベンジル2-メチル4-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート：

(S)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸メチルHCl塩(9.4g, 52.6mmol)を1,4-ジオキサ(210mL)に溶解させ、そして重炭酸カリウム(13.2g, 131.5mmol)のDI-水(70mL)中の溶液を0℃で添加し、続いてクロロギ酸ベンジル(15mL, 105.2mmol)をゆっくりと添加した。次いで、この混合物を室温まで温め、そしてこれを一晩攪拌した。得られた粗製混合物を、ロータリーエバポレーターで可能な限り濃縮して体積を減少させ、そしてこれをEtOAcで希釈し、そして飽和NaHCO₃および10%のクエン酸で2回、飽和NaHCO₃でもう1回、次いでブラインで洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濾過後、これをロータリーエバポレーターで濃縮して体積を減少させた。次いで、この粗製生成物を順相カラムクロマトグラフィー(15%のEtOAc/ヘキサン)で精製した。(14.6g, 100%)。

20

【2552】

(S)-7-(ベンジルオキシカルボニル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボン酸

(S)-1-ベンジル2-メチル4-オキソピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(7.96g, 28.71mmol)をトルエン(300mL)に溶解させ、そしてこれにエチレングリコール(17.82g, 287.1mmol)およびp-トルエンスルホン酸一水和物(546mg)を添加した。Dean-Stark装置を取り付けてこの混合物を入れたフラスコを油浴中120℃で一晩攪拌した。

30

【2553】

この反応が完了したら、形成した中間体は、エステル交換反応に起因して、メチルエステルではなくエチレングリコールエステルであった。この中間体をロータリーエバポレーターで濃縮して体積を減少させた。その残渣をMeOH(300mL)に溶解させ、そして固体のK₂CO₃(7.94g, 57.42mmol)の存在下室温で一晩攪拌して、このエチレングリコールエステルをメチルエステルに転換させた。LCMSおよびTLCによりメチルエステルの形成を確認したのちに、1MのLiOH(55mL)をこの混合物に添加し、次いでこれを室温で3時間攪拌した。全ての揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去し、そしてその残渣をトルエンに溶解させ、そしてロータリーエバポレーターで濃縮乾固させ、そしてこれを3回繰り返した。得られた残渣さらに、高真空ポンプで一晩乾燥させた。

40

【2554】

その残渣をDI-水に溶解させ、そしてこれにEtOAcを添加し、そしてその有機層を分離した。その有機層に所望の生成物が存在しないことを確認した。次いで、その水層を、2NのHCl(約70mL)を使用して酸性化して、そのpHを5に調整した。次いで、生成物をEtOAcで3回抽出した。その有機層を合わせてブラインで洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥させ、そして高真空ポンプでさらに乾燥させた。(5.94g, 67%)。

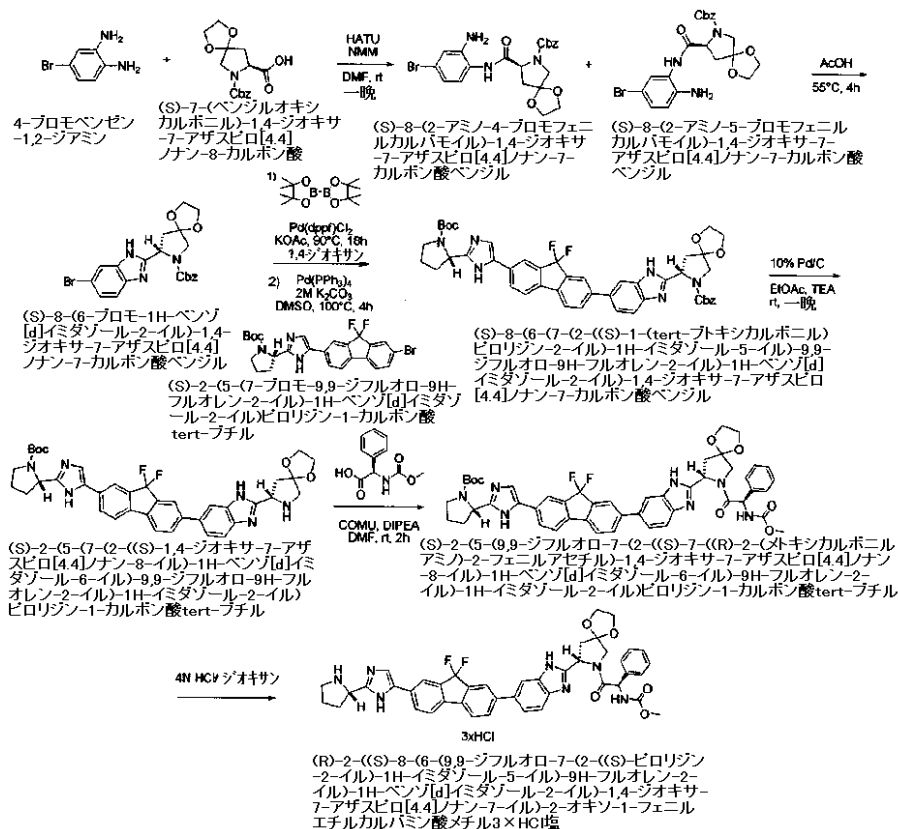
【2555】

50

(実施例 I J)

【2556】

【化1080】



10

20

50

(S)-8-(2-アミノ-4-プロモフェニルカルバモイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボン酸ベンジル:

30

表題化合物を、6-(2-アミノ-5-プロモフェニルカルバモイル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルおよび6-(2-アミノ-4-プロモフェニルカルバモイル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルを作製するために使用した方法に従って、(S)-5-(ベンジルオキシカルボニル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸を(S)-7-(ベンジルオキシカルボニル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボン酸で置き換えて、定量的な収率で調製した(357 mg, 99%)。

【2557】

(S)-8-(6-プロモ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボン酸ベンジル:

40

表題化合物を、6-(6-プロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルを作製するために使用した方法に従って調製した(276 mg, 80%)。

【2558】

(S)-8-(6-(7-(2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-カルボン酸ベンジル:

表題化合物を、(S)-2-(7-(4-(2-((S)-7-(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ

[4. 4] ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル) フェニル)-1H-ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを調製するために使用した方法に従って調製した (377mg, 77%)。

【2559】

(S)-2-(5-(7-(2-((S)-1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-8-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル)-9, 9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル:

(S)-8-(6-(7-(2-((S)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル) ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9, 9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-カルボン酸ベンジル (375mg, 0.46mmol) を酢酸エチル (10mL) に溶解させ、そしてこれにトリエチルアミン (140mg, 1.38mmol) を添加し、続いて10%のPd/C (Pearlman触媒) (196mg, 0.09mmol) を添加した。真空を適用してバルーンからの水素ガスをパージすることを3回行うことによって、このフラスコを水素ガスでパージし、そしてこの混合物を室温で一晩攪拌した。この粗製生成物を0.2ミクロンのナイロンフィルタ部材で濾過し、そしてその濾液をロータリーエバポレーターで濃縮して体積を減少させた。(229mg, 73%)。

【2560】

(S)-2-(5-(9, 9-ジフルオロ-7-(2-((S)-7-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-8-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル:

表題化合物を、(S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル) ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル) ナフタレン-2-イル) フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って調製した (47mg, 34%)。

【2561】

(R)-2-((S)-8-(6-(9, 9-ジフルオロ-7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル)-1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル 3×HCl 塩:

表題化合物を、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル) ナフタレン-2-イル) フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イル) ブタン-2-イルカルバメートを作製するために使用した方法に従って、定量的収率で調製した。

【2562】

(実施例 I K)

【2563】

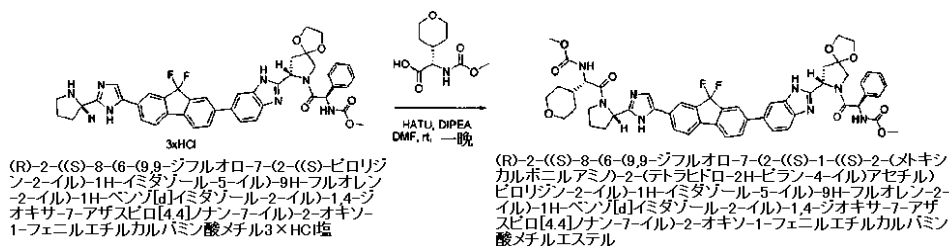
10

20

30

40

【化1081】



10

(R)-2-((S)-8-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸および(R)-2-((S)-8-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-(2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル(3HCl塩として)および(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸を、(S)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル塩酸塩および(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸の代わりに使用したこと以外は(S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS(ESI)m/z 972.29[M+H]⁺. (27.6mg, 53%)。

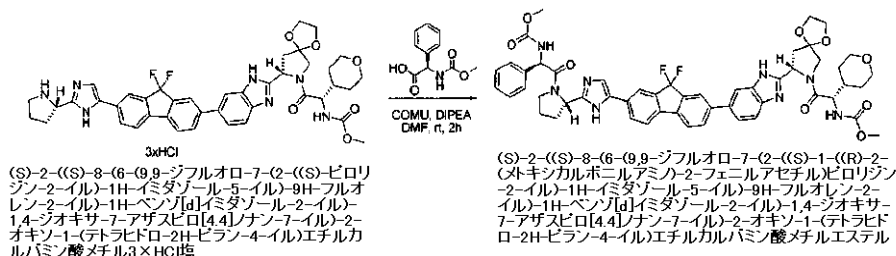
20

【2564】

(実施例 I L)

【2565】

【化1082】



40

(S)-2-((S)-8-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-2-((S)-8-(6-(9,

50

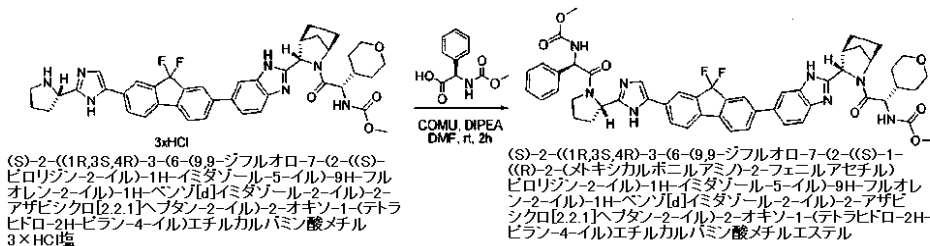
9-ジフルオロ-7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル3×HCl塩を(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル3HCl塩の代わりに使用したこと以外は(S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS(E SI)m/z 972.54[M+H]⁺. (30mg, 43%)。

【2566】

(実施例IM)

【2567】

【化1083】



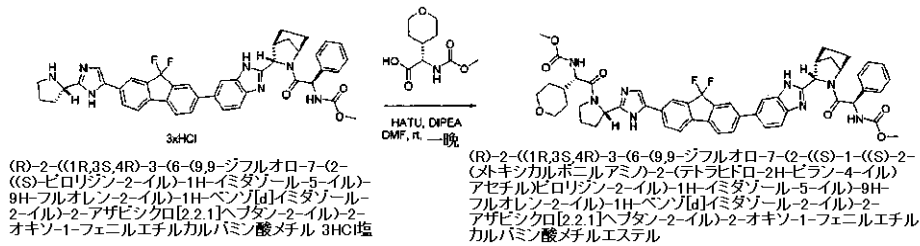
(S)-2-((1R,3S,4R)-3-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル3×HCl塩を(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル3HCl塩の代わりに使用したこと以外は(S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS(E SI)m/z 939.91[M+H]⁺. (102mg, 57%)。

【2568】

(実施例 I N)

【2569】

【化1084】



10

(R)-2-((1R,3S,4R)-3-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-(2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(R)-2-((1R,3S,4R)-3-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-(2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル 3HCl塩および(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸を(S)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル塩酸塩および(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸の代わりに使用したこと以外は(S)-1-(2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 939.92 [M+H]⁺. (34 mg, 23%)。

20

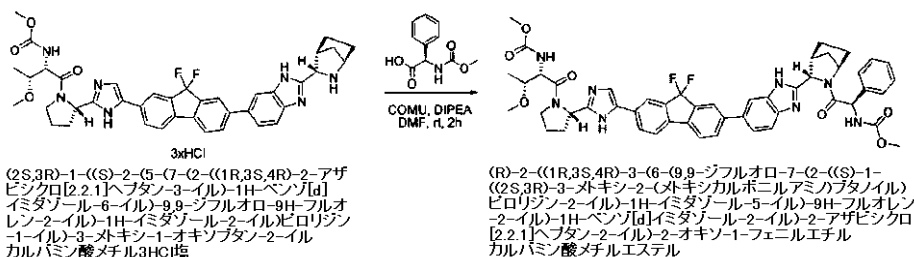
30

【2570】

(実施例 I O)

【2571】

【化1085】



40

(R)-2-((1R,3S,4R)-3-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-(2-((2S,3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル

50

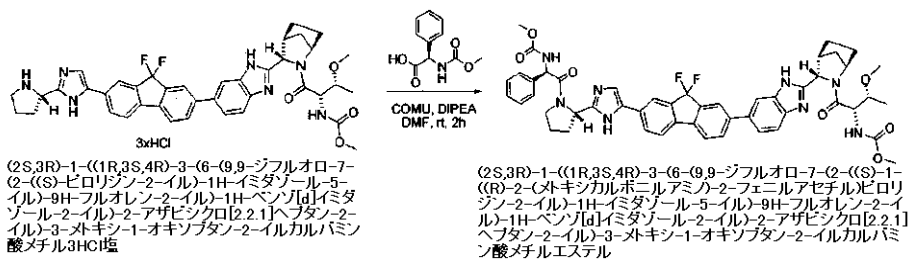
エステル：表題化合物を、(2S, 3R) - 1 - ((1R, 3S, 4R) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル) - 9, 9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル) - 3-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3HCl 塩を (S) - 3-メチル-1-オキソ-1-((S) - 8 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル) ナフタレン-2-イル) フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル) - 1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル) ブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3HCl 塩の代わりに使用したこと以外は (S) - 1 - ((S) - 8 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2-フェニルアセチル) ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル) ナフタレン-2-イル) フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル) - 1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル) - 3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 913.69 [M+H]⁺. (93mg, 57%)

【2572】

(実施例 I P)

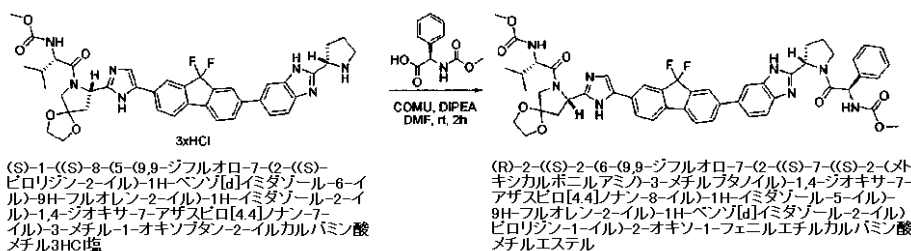
【2573】

【化1086】

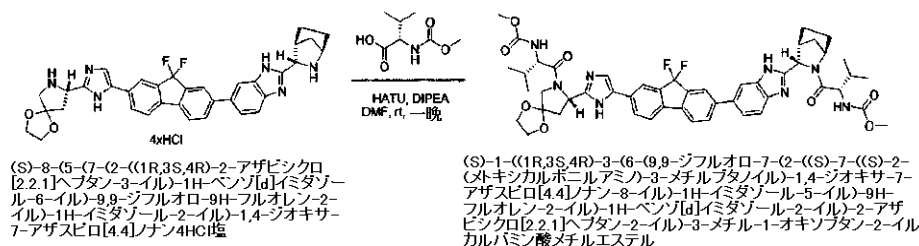


(2S, 3R) - 1 - ((1R, 3S, 4R) - 3 - (6 - (9, 9-ジフルオロ-7 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2-フェニルアセチル) ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル) - 9H-フルオレン-2-イル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) - 3-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(2S, 3R) - 1 - ((1R, 3S, 4R) - 3 - (6 - (9, 9-ジフルオロ-7 - (2 - ((S) - ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル) - 9H-フルオレン-2-イル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) - 3-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3HCl 塩を (S) - 3-メチル-1-オキソ-1-((S) - 8 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル) ナフタレン-2-イル) フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル) - 1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル) ブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3HCl 塩の代わりに使用したこと以外は (S) - 1 - ((S) - 8 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2-フェニルアセチル) ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル) ナフタレン-2-イル) フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル) - 1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル) - 3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 913.74 [M+H]⁺. (91.4

【化 1 0 8 7】



【化 1 0 8 8】



(S) - 1 - ((1 R, 3 S, 4 R) - 3 - (6 - (9, 9 - ジフルオロ - 7 - (2 -

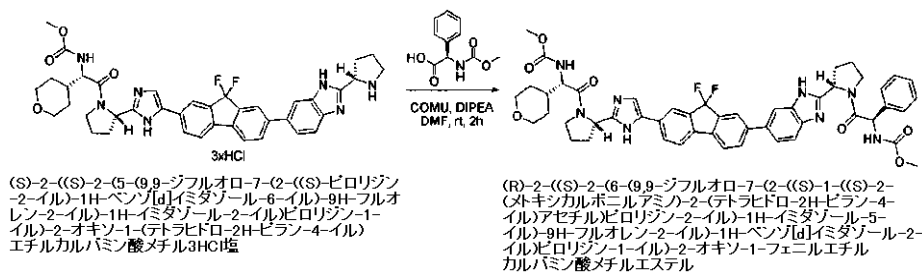
((S) - 7 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 8 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 9 H - フルオレン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステル: (S) - 8 - (5 - (7 - (2 - ((1 R, 3 S, 4 R) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) - 9, 9 - ジフルオロ - 9 H - フルオレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン 4 H C l 塩 (227 mg, 0. 375 mmol)、H A T U (456 mg, 1. 2 mmol)、および (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (171 mg, 0. 975 mmol) を全てフラスコ内に量り取り、そして無水 D M F (3. 75 mL) に溶解させ、続いて D I P E A (485 mg, 3. 75 mmol) を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌した。この粗製混合物を E t O A c で希釈し、そしてブライン、飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、そして M g S O 4 で乾燥させた。濾過および濃縮後、その残渣を最初に順相カラム (5% の M e O H / D C M) で、次いで分取 H P L C で精製した。M S (E S I) m / z 921. 89 [M + H]⁺. (72 mg, 21%)。

【2578】

(実施例 I S)

【2579】

【化1089】



(R) - 2 - ((S) - 2 - (6 - (9, 9 - ジフルオロ - 7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アセチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 9 H - フルオレン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチルカルバミン酸メチルエステル: 表題化合物を、(S) - 2 - ((S) - 2 - (5 - (9, 9 - ジフルオロ - 7 - (2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) - 9 H - フルオレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) エチルカルバミン酸メチル 3 H C l 塩を (S) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 8 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル 3 H C l 塩の代わりに使用したこと以外は (S) - 1 - ((S) - 8 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステルを調製す

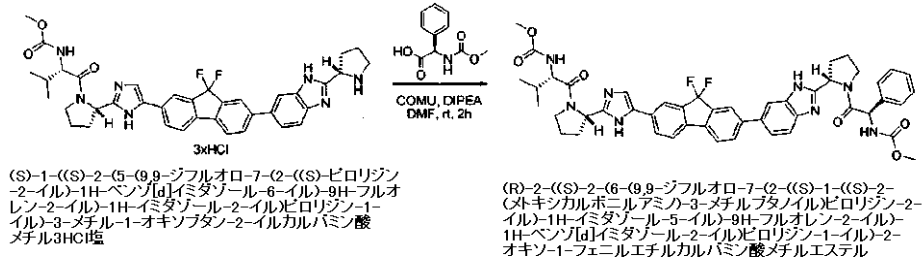
るために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 914.51 $[M+H]^+$. (86.2 mg, 53%)。

【2580】

(実施例 I T)

【2581】

【化1090】



10

(R)-2-((S)-2-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-1-((S)-2-(5-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル3HCl塩を(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル3HCl塩の代わりに使用したこと以外は(S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 872.50 $[M+H]^+$. (97.5 mg, 59%)。

20

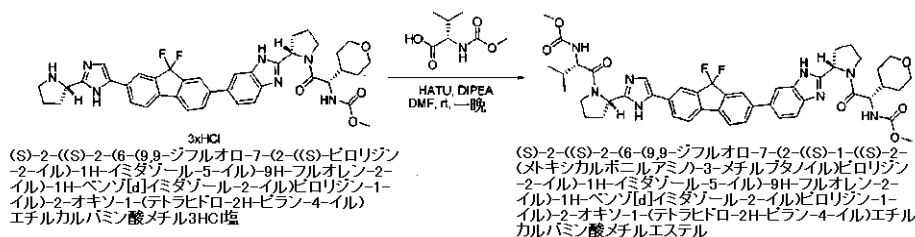
30

【2582】

(実施例 I U)

【2583】

【化1091】



40

50

(S)-2-((S)-2-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-2-((S)-2-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル3HCl塩を(S)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル塩酸塩の代わりに使用したこと以外は(S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 879.88 [M+H]⁺. (122 mg, 52%)。

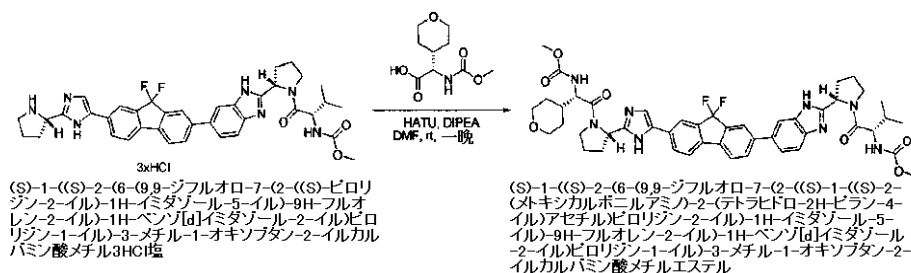
10

【2584】

(実施例 I V)

【2585】

【化1092】



20

(S)-1-((S)-2-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-1-((S)-2-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル3HCl塩および(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸を(S)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル塩酸塩および(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸の代わりに使用したこと以外は(S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 879.90 [M+H]⁺. (105.8 mg, 50%)。

30

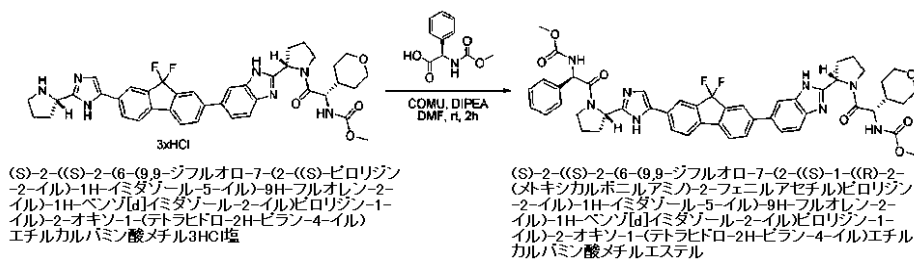
40

【2586】

(実施例 I W)

【2587】

【化1093】



10

(S)-2-((S)-2-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル3HCl塩を、(S)-2-((S)-2-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル3HCl塩を、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル3HCl塩の代わりに使用したこと以外は(S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 913.94 [M+H]⁺. (77.4 mg, 24%)。

20

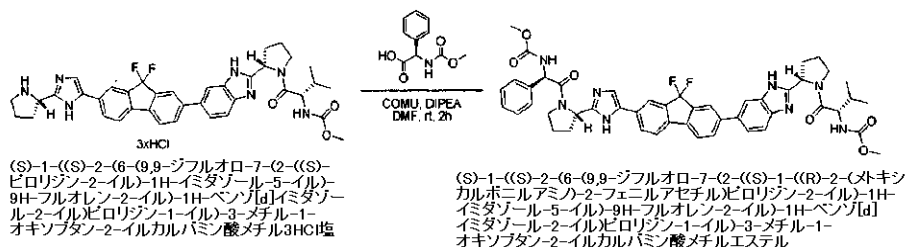
30

【2588】

(実施例IX)

【2589】

【化1094】



40

50

(S)-1-((S)-2-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-1-((S)-

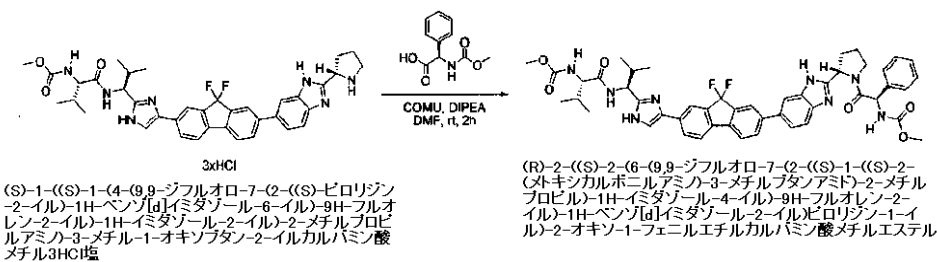
2-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3HCl 塩を (S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3HCl 塩の代わりに使用したこと以外は (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 871.95 [M+H]⁺. (174 mg, 53%)。

【2590】

(実施例 I Y)

【2591】

【化1095】



(R)-2-((S)-2-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタンアミド)-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-1-((S)-1-(4-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピルアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3HCl 塩を (S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3HCl 塩の代わりに使用したこと以外は (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 873.92 [M+H]⁺. (62 mg, 37%)。

【2592】

(実施例 I Z)

10

20

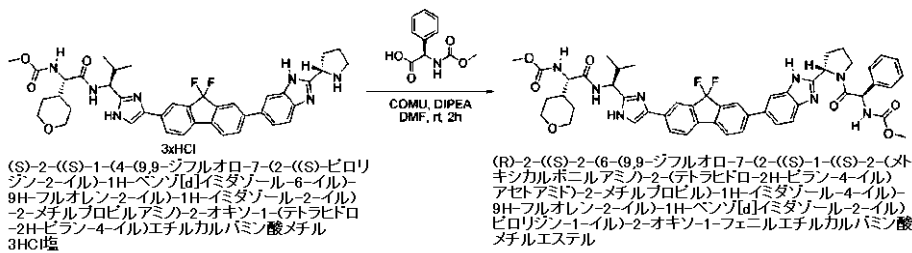
30

40

50

【2593】

【化1096】



10

(R)-2-((S)-2-(6-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド)-2-メチルプロピル)-1H-イミダゾール-4-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-2-((S)-1-(4-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルプロピルアミノ)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル 3HCl塩を(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3HCl塩の代わりに使用したこと以外は(S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 915.94 [M+H]⁺. (52 mg, 32%)。

20

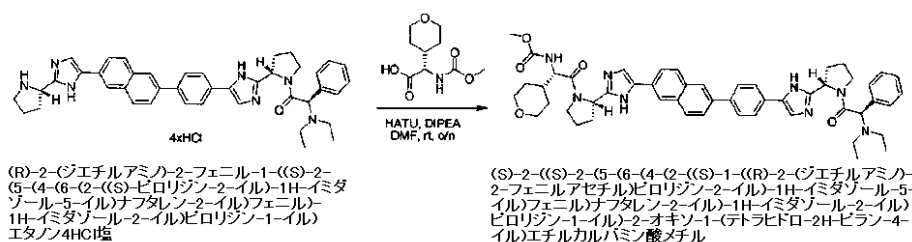
30

【2594】

(実施例 J A)

【2595】

【化1097】



40

(S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)

50

エチルカルバミン酸メチル：表題化合物を、(R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニル-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン4HCl塩および(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸を(S)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル塩酸塩および(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸の代わりに使用したこと以外は(S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 863.81 [M+H]⁺. (34 mg, 39%)。

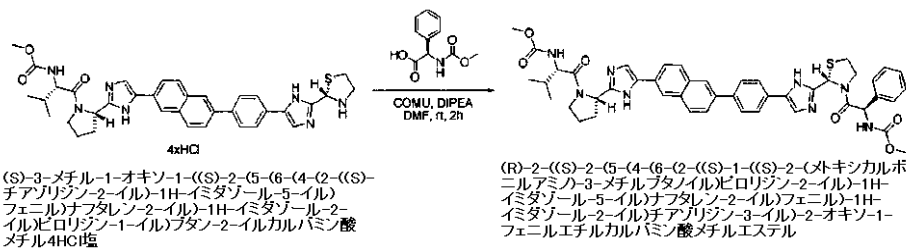
10

【2596】

(実施例JB)

【2597】

【化1098】



20

(R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)チアゾリジン-3-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-チアゾリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル4HCl塩を(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル3HCl塩の代わりに使用したこと以外は(S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 841.83 [M+H]⁺. (25 mg, 12%)。

30

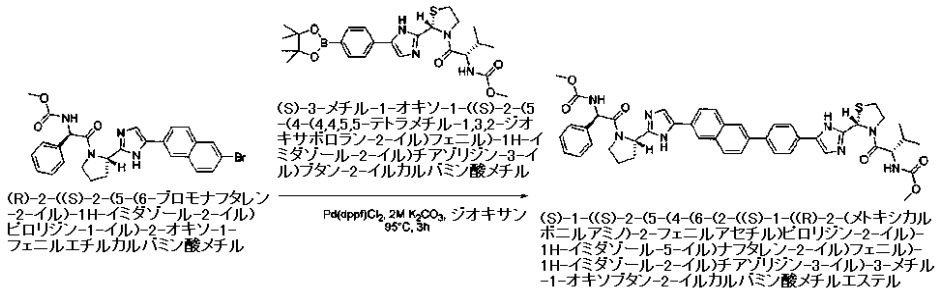
40

【2598】

(実施例JC)

【2599】

【化1099】



10

(S)-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)チアゾリジン-3-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル: (R)-2-(5-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル (155 mg, 0.29 mmol), (S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(4-(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)-1H-イミダゾール-2-イル)チアゾリジン-3-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル (195 mg, 0.37 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (43 mg, 0.058 mmol) および 2 M の K₂CO₃ (320 μL, 0.64 mmol) を全て 1, 4-ジオキサソ (1.5 mL) に溶解させ、そしてこの混合物に窒素ガスを 5 分間吹き込んだ。この容器にキャップをし、密封し、そして 95°C の油浴中に 3 時間置いた。

20

【2600】

得られた粗製混合物を酢酸エチルで希釈し、そしてそれぞれ、ブライン、10%の Na₂CO₃、10%のクエン酸、NH₄Cl の飽和溶液、およびブラインで洗浄した。次いで、その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そしてその揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去した。その残渣を順相クロマトグラフィーで精製した。(19 mg, 8%)

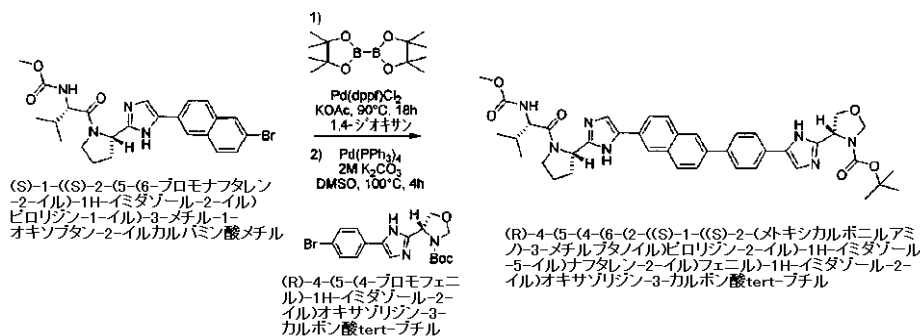
30

【2601】

(実施例 J D)

【2602】

【化1100】



40

(R)-4-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール

50

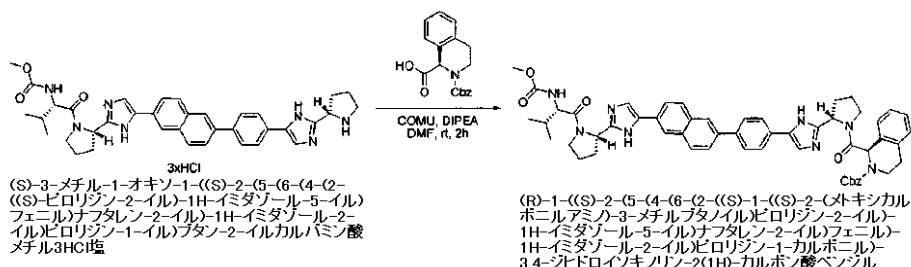
5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチル:表題化合物を、(S)-1-((S)-2-(5-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルおよび(R)-4-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルをそれぞれ(S)-1-((S)-8-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(100mg, 0.197mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロンおよび(S)-2-(7-ブロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに使用したこと以外は、(S)-2-(7-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサー7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを調製するために使用した方法に従って調製した。MS(ESI)m/z 734.91[M+H]⁺. (110mg, 45%)。

【 2 6 0 3 】

(实施例 J E)

【 2 6 0 4 】

【化 1 1 0 1】



(R) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボン酸ベンジル: 表題化合物を、(S) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - (5 - (6 - (4 - (2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル 3 HCl 塩および (R) - 2 - (ベンジルオキシカルボニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボン酸をそれぞれ (S) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 8 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル 3 HCl 塩、(R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸の代わりに使用したこと以外は (S) - 1 - ((S) - 8 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル

ミダゾール-2-イル)-1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イ 50

ミダゾール-2-イル)-1, 4-ジオキサ-7-アザスピロ [4. 4] ノナン-7-イ 50

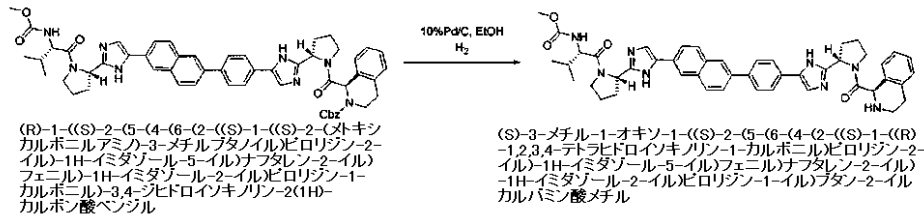
ル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 841.83 [M+H]⁺. (135 mg, 99%)。

【2605】

(実施例 J F)

【2606】

【化1102】



10

(S) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - (5 - (6 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル)ナフタレン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル)ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル: (R) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル)ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)ナフタレン - 2 - イル)フェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - カルボニル) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1H) - カルボン酸ベンジル (137 mg, 0.148 mmol) をエチルアルコール (5 mL) に溶解させ、そしてアルゴン下で、10%のPd/C (79 mg, 0.074 mmol) を丸底フラスコに入れた。次いで、このフラスコをゴムセプタムで密封し、そしてその空気を真空中で除去し、そしてバルーンからのH₂で置き換えた。このプロセスを3回繰り返し、そしてこの混合物をH₂雰囲気下で18時間攪拌した。次いで、得られた混合物をセライトプラグに通し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮して体積を減少させた。(117 mg, 99%)。

20

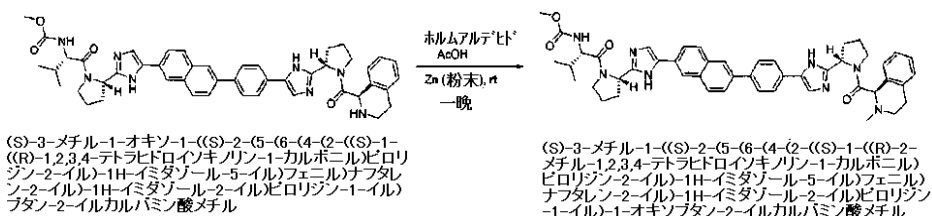
30

【2607】

(実施例 J G)

【2608】

【化1103】



40

(S) - 3 - メチル - 1 - ((S) - 2 - (5 - (6 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - メチル - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - カルボニル)ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル)ナフタレン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキソブタン - 2

50

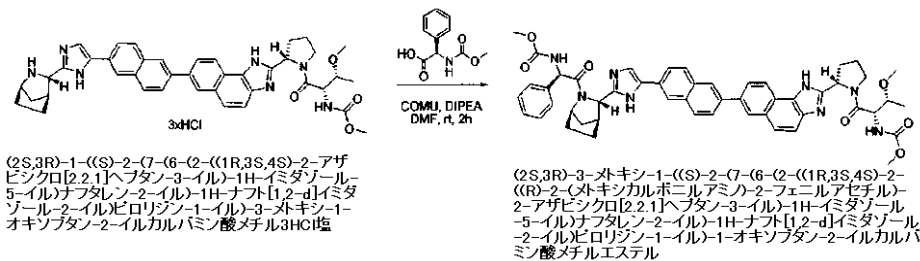
－イルカルバミン酸メチル：（S）－3－メチル－1－オキソ－1－（（S）－2－（5－（6－（4－（2－（（S）－1－（（R）－1，2，3，4－テトラヒドロイソキノリン－1－カルボニル）ピロリジン－2－イル）－1H－イミダゾール－5－イル）フェニル）ナフタレン－2－イル）－1H－イミダゾール－2－イル）ピロリジン－1－イル）ブタン－2－イルカルバミン酸メチル（135mg，0.17mmol）、酢酸（1.7mL）、亜鉛粉末（111mg，1.7mmol）、およびホルムアルデヒドを全て丸底フラスコ内で混合し、そして室温で一晩攪拌した。その粗製混合物をセライトのプラグで濾過し、そしてその濾液をロータリーエバポレーターで濃縮して乾固させた。その残渣をEtOAcに溶解させ、そして10%のNa₂CO₃およびブラインで洗浄し、そしてMgSO₄で乾燥させた。次いで、その濾液を濃縮して体積を減少させ、そしてその残渣を逆相HPLCで精製した。（13mg，10%）。MS（ESI）m/z 805.77 [M+H]⁺。

【2609】

（実施例JH）

【2610】

【化1104】



（2S，3R）－3－メトキシ－1－（（S）－2－（7－（6－（2－（（1R，3S，4S）－2－（（R）－2－（メトキシカルボニルアミノ）－2－フェニルアセチル）－2－アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－3－イル）－1H－イミダゾール－5－イル）ナフタレン－2－イル）－1H－ナフト[1，2－d]イミダゾール－2－イル）ピロリジン－1－イル）－1－オキソブタン－2－イルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、（2S，3R）－1－（（S）－2－（7－（6－（2－（（1R，3S，4S）－2－アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－3－イル）－1H－イミダゾール－5－イル）ナフタレン－2－イル）－1H－ナフト[1，2－d]イミダゾール－2－イル）ピロリジン－1－イル）－3－メトキシ－1－オキソブタン－2－イルカルバミン酸メチル3HCl塩を（S）－3－メチル－1－オキソ－1－（（S）－8－（5－（4－（6－（2－（（S）－ピロリジン－2－イル）－1H－イミダゾール－5－イル）ナフタレン－2－イル）フェニル）－1H－イミダゾール－2－イル）－1，4－ジオキサ－7－アザスピロ[4.4]ノナン－7－イル）ブタン－2－イルカルバミン酸メチル3HCl塩の代わりに使用したこと以外は（S）－1－（（S）－8－（5－（4－（6－（2－（（S）－1－（（R）－2－（メトキシカルボニルアミノ）－2－フェニルアセチル）ピロリジン－2－イル）－1H－イミダゾール－5－イル）ナフタレン－2－イル）フェニル）－1H－イミダゾール－2－イル）－1，4－ジオキサ－7－アザスピロ[4.4]ノナン－7－イル）－3－メチル－1－オキソブタン－2－イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS（ESI）m/z 889.43 [M+H]⁺。（100mg，43%）。

【2611】

（実施例JI）

【2612】

10

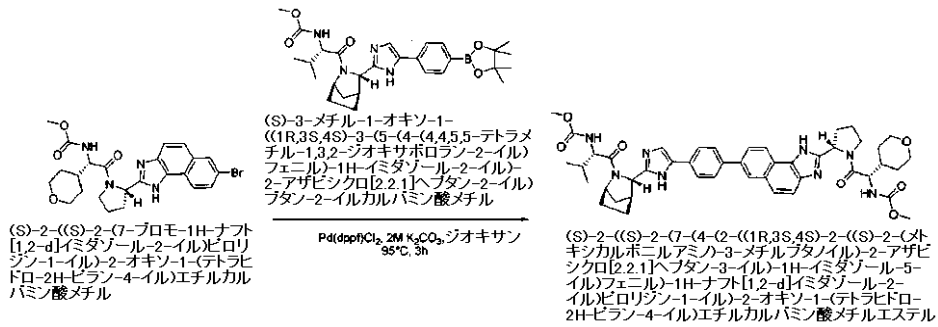
20

30

40

50

【化 1 1 0 5】



10

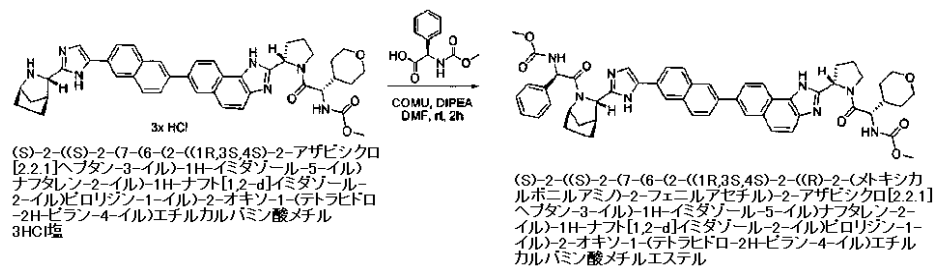
(S)-2-((S)-2-(7-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-2-((S)-2-(7-ブromo-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルおよび(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(4-(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)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチルをそれぞれ(R)-2-((S)-2-(5-(6-ブromoナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルおよび(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(4-(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)-1H-イミダゾール-2-イル)チアゾリジン-3-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチルの代わりに使用したこと以外は、(S)-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)チアゾリジン-3-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って調製した。MS (ESI) m/z 831.68 [M+H]⁺. (75 mg, 66%)。

【2613】

(実施例 J J)

【2614】

【化 1 1 0 6】



40

50

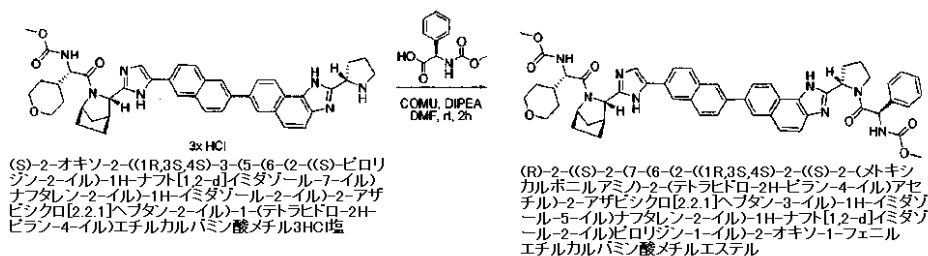
(S)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((1R, 3S, 4S)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル 3HCl 塩を (S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3HCl 塩の代わりに使用したこと以外は (S)-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 915.83 [M+H]⁺. (44 mg, 60%)。

【2615】

(実施例 J K)

【2616】

【化1107】



(R)-2-((S)-2-(7-(6-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-2-オキソ-2-((1R, 3S, 4S)-3-(5-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチル 3HCl 塩を (S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4-(6-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル 3HCl 塩の代わりに使用したこと以外は (S)-1-((

S) - 8 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 915. 83 [M+H]⁺. (59 mg, 88%)。

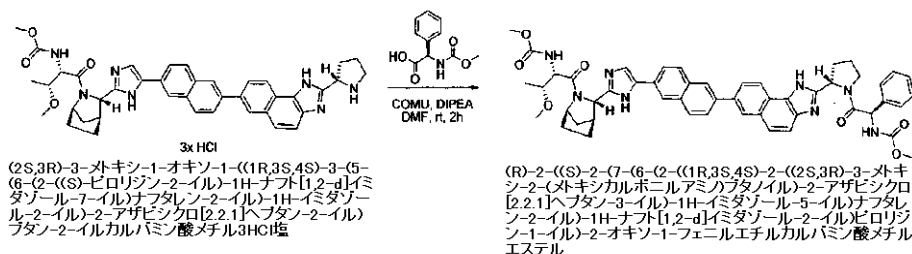
【2617】

(実施例 J L)

【2618】

【化1108】

10



20

(R) - 2 - ((S) - 2 - (7 - (6 - (2 - ((1R, 3S, 4S) - 2 - ((2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタノイル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - オキソ - 1 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (5 - (6 - (2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 7 - イル) ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル 3 H C l 塩を (S) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 8 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル 3 H C l 塩の代わりに使用したこと以外は (S) - 1 - ((S) - 8 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 1, 4 - ジオキサ - 7 - アザスピロ [4. 4] ノナン - 7 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、調製した。MS (ESI) m/z 889. 79 [M+H]⁺. (56 mg, 79%)。

30

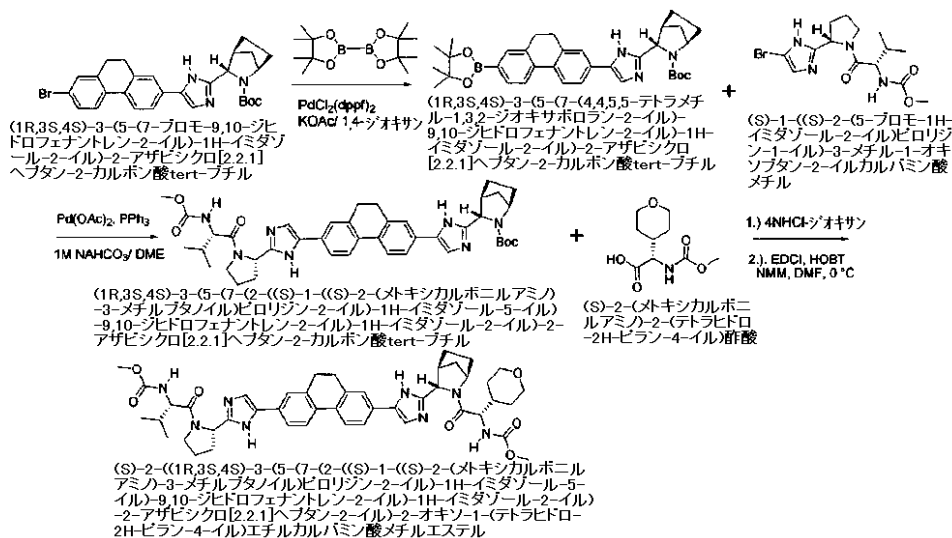
40

【2619】

(実施例 J M)

【2620】

【化 1 1 0 9】



10

(S)-2-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル: (1R,3S,4S)-3-(5-(7-ブロモ-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (235mg, 0.45mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (234mg, 0.92mmol)、酢酸カリウム (115mg, 1.17mmol)、および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (18mg, 0.02mmol) を全て、ガラス製耐圧容器に量り取り、そしてDME (4.5mL) を添加した。この混合物に窒素ガスを約5分間吹き込んだ。次いで、この容器にキャップをして密封し、そして油浴中90℃で一晩、攪拌を続けながら加熱した。この反応容器を室温まで冷却し、そして全ての揮発性物質を減圧下で除去し、そして得られた油状物を、酢酸エチルおよびヘキサンの、0%~50%の勾配の溶出液を用いる、ISCOカラム (12gのシリカゲル) でのシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を集め、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(1R,3S,4S)-3-(5-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (230mg, 90%) を得た。

20

30

【2621】

(1R,3S,4S)-3-(5-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (97mg, 0.17mmol)、(S)-1-((S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (67mg, 0.18mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10mg, 0.009mmol) に、DME (1.7mL) を添加し、続いて0.7mLの1Mの NaHCO_3 水溶液を添加した。この反応物をArでパージし、そしてマイクロ波合成機で120℃で0.5時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、そして濃縮して体積を減少させた。EtOAcを添加し、そして飽和 NaHCO_3 水溶液 (2回) および飽和 NaCl 水溶液 (1回) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた

40

50

後に、その有機層を濃縮して体積を減少させ、そして酢酸エチルおよびヘキサン₄₀の40%～100%の勾配の溶出液を用いる、I S C Oカラム(12 gのシリカゲル)でのシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を集め、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(1 R, 3 S, 4 S) - 3 - (5 - (7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 9, 10 - ジヒドロフェナントレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル(110 mg, 88%)を得た。MS (ESI) m/z 734 [M + H]⁺。

【2622】

10

ジクロロメタン(0.8 mL)中の(1 R, 3 S, 4 S) - 3 - (5 - (7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 9, 10 - ジヒドロフェナントレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル(48 mg, 0.066 mmol)に、ジオキサン中4 MのHCl(0.8 mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【2623】

DMF(0.5 mL)中のこのHCl塩(35 mg, 0.048 mmol)を、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) 酢酸(12.5 mg, 0.058 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩(12 mg, 0.062 mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(8.4 mg, 0.062 mmol)に添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN - メチルモルホリン(NMM)(0.212 mmol)をシリンジからこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体(28 mg, 70%)として得た。MS (ESI) m/z 833 [M + H]⁺。

20

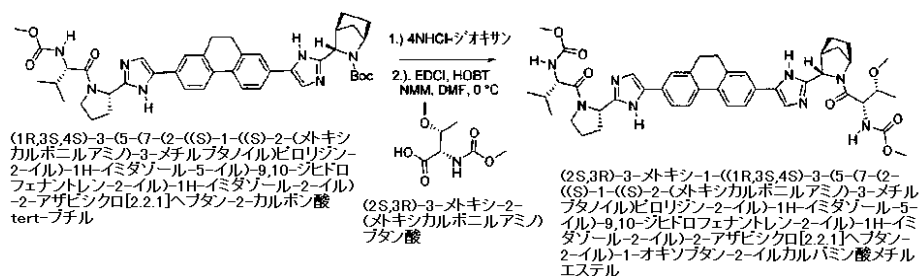
【2624】

(実施例 J N)

【2625】

30

【化1110】



40

(2 S, 3 R) - 3 - メトキシ - 1 - ((1 R, 3 S, 4 S) - 3 - (5 - (7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 9, 10 - ジヒドロフェナントレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン - 2 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステル : ジクロロメタン(0.8 mL)中の(1 R, 3 S, 4 S) - 3 - (5 - (7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 9, 10 - ジヒドロフェナ

50

トレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(48mg, 0.066mmol)に、ジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間撹拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【2626】

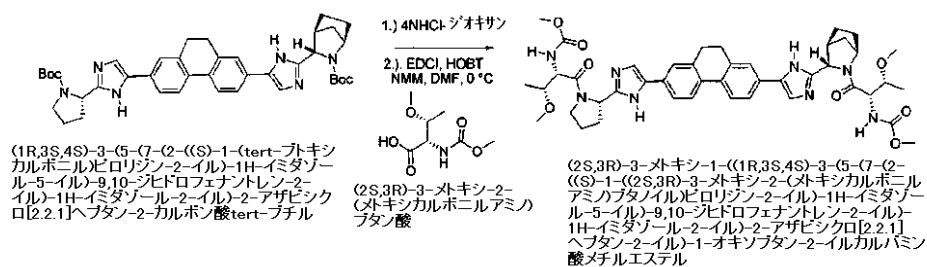
DMF(0.5mL)中のこのHCl塩(35mg, 0.048mmol)を、(2S, 3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸(11mg, 0.058mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(12mg, 0.062mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(8.4mg, 0.062mmol)に添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(0.212mmol)をシリンジからこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間撹拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体(29mg, 75%)として得た。MS(ESI)m/z 807 [M+H]⁺。

【2627】

(実施例JO)

【2628】

【化1111】



(2S, 3R)-3-メトキシ-1-((1R, 3S, 4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((2S, 3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)カルバミン酸メチルエステル：ジクロロメタン(1mL)中の(1R, 3S, 4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(115mg, 0.17mmol)に、ジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで4時間撹拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【2629】

DMF(1.3mL)中のこのHCl塩(80mg, 0.13mmol)を、(2S, 3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸(58mg, 0.3mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(64mg, 0.325mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(44mg, 0.325mmol)に添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(0.868mmol)をシリンジからこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で16時間撹拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体(90mg, 85%)とし

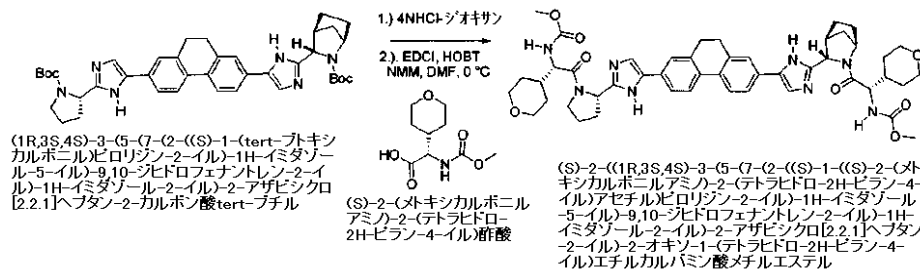
て得た。MS (ESI) m/z 823 [M+H]⁺。

【2630】

(実施例 J P)

【2631】

【化1112】



10

(S)-2-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazole-5-yl)-9,10-dihydrophenanthrene-2-yl)-1H-imidazole-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetic acid methyl ester: ジクロロメタン (1 mL) 中の (1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazole-5-yl)-9,10-dihydrophenanthrene-2-yl)-1H-imidazole-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-carboxylic acid tert-butyl (115 mg, 0.17 mmol) に、ジオキサン中 4 M の HCl (0.8 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を 0 °C まで冷却し、次いで 4 時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl 塩を得た。

20

【2632】

DMF (0.4 mL) 中のこの HCl 塩 (25 mg, 0.04 mmol) を、(S)-2-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazole-5-yl)-9,10-dihydrophenanthrene-2-yl)-1H-imidazole-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)acetic acid (22 mg, 0.1 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (19 mg, 0.1 mmol) およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt), (14 mg, 0.1 mmol) に添加した。この混合物を氷浴中で 0 °C まで冷却し、そして N-メチルモルホリン (NMM) (0.262 mmol) をシリッジからこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で 16 時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取 HPLC で直接精製して、表題化合物を白色固体 (28 mg, 80%) として得た。MS (ESI) m/z 876 [M+H]⁺。

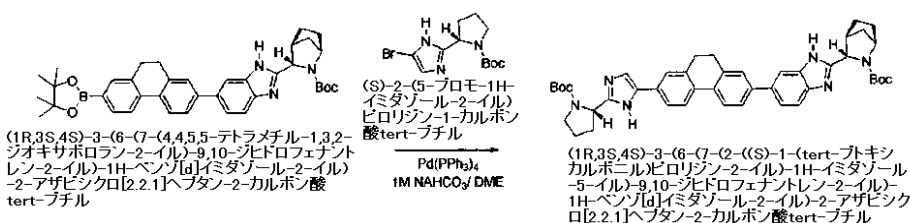
30

【2633】

(実施例 J Q)

【2634】

【化1113】



50

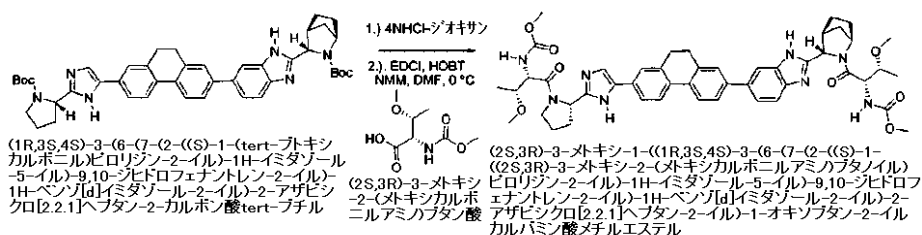
(1R, 3S, 4S) - 3 - (6 - (7 - (2 - ((S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル) - 9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル: (1R, 3S, 4S) - 3 - (6 - (7 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (88mg, 0.14mmol)、(S) - 2 - (5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (53mg, 0.168mmol)、Pd(PPh₃)₄ (8mg, 0.007mmol)に、DME (1.4mL)を添加し、続いて0.56mLの1MのNaHCO₃水溶液を添加した。この反応物をArでパージし、そしてマイクロ波合成機で120℃0.5時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、そして濃縮して体積を減少させた。EtOAcを添加し、そして飽和NaHCO₃水溶液 (2回) および飽和NaCl水溶液 (1回) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、その有機層を濃縮して体積を減少させ、そして酢酸エチルおよびヘキサンの40%~100%の勾配の溶出液を用いる、ISCOカラム (12gのシリカゲル)でのシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を集め、そしてその溶媒を減圧下で除去して、表題化合物 (90mg, 86%)を得た。MS (ESI) m/z 727 [M+H]⁺。

【2635】

(実施例JR)

【2636】

【化1114】



(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (6 - (7 - (2 - ((S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル) - 9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) - 1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル: ジクロロメタン (1.2mL) 中の (1R, 3S, 4S) - 3 - (6 - (7 - (2 - ((S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル) - 9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル (90mg, 0.12mmol) にジオキサソラン中4MのHCl (1mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【2637】

DMF (0.5mL) 中のこのHCl塩 (30mg 0.046mmol)を、(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸 (20mg, 0.

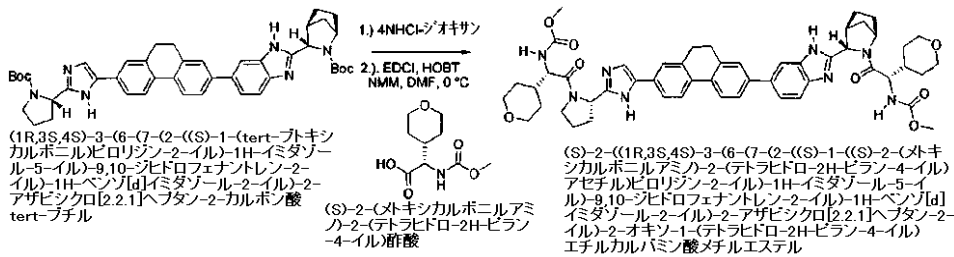
105 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(22 mg, 0.12 mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBt)(16 mg, 0.12 mmol)に添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(0.223 mmol)をシリンジからこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体(28 mg, 70%)として得た。MS(ESI)m/z 874 [M+H]⁺。

【2638】

(実施例J S)

【2639】

【化1115】



(S)-2-((1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル：ジクロロメタン(1.2 mL)中の(1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル(90 mg, 0.12 mmol)にジオキサン中4MのHCl(1 mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【2640】

DMF(0.4 mL)中のこのHCl塩(25 mg 0.038 mmol)を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸(19 mg, 0.09 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(18 mg, 0.095 mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBt)(13 mg, 0.095 mmol)に添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(0.252 mmol)をシリンジからこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体(24 mg, 68%)として得た。MS(ESI)m/z 926 [M+H]⁺。

【2641】

(実施例J T)

【2642】

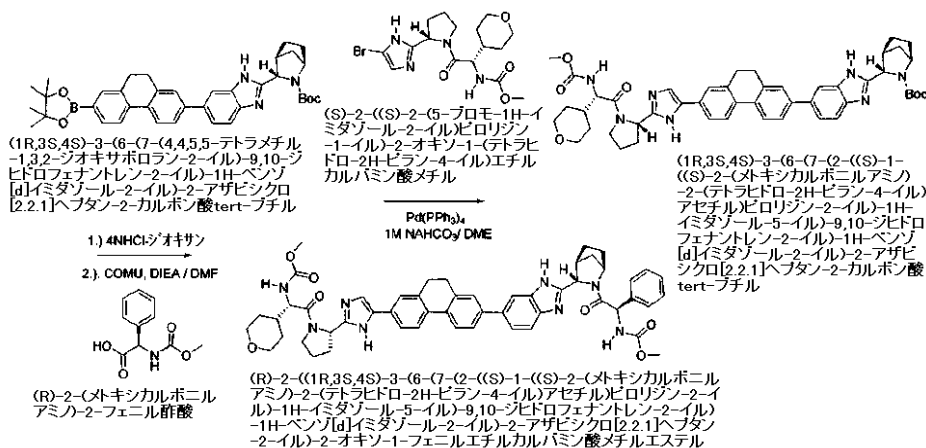
10

20

30

40

【化 1 1 1 6】



10

(R)-2-((1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazole-5-yl)-9,10-dihydrophenanthrene-2-yl)-1H-benzod[e]imidazole-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-phenylethyl)carbamate methyl ester: (1R,3S,4S)-3-(6-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporan-2-yl)-9,10-dihydrophenanthrene-2-yl)-1H-benzod[e]imidazole-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-phenylethyl carbamate methyl ester (190 mg, 0.3 mmol), (S)-2-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-2-oxo-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl carbamate methyl ester (149 mg, 0.36 mmol), Pd(PPh₃)₄ (17 mg, 0.015 mmol)に、DME (3 mL)を添加し、続いて1.2 mLの1 MのNaHCO₃水溶液を添加した。この反応物をArでパージし、そしてマイクロ波合成機で120℃で0.5時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、そして濃縮して体積を減少させた。EtOAcを添加し、そして飽和NaHCO₃水溶液(2回)および飽和NaCl水溶液(1回)で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、その有機層を濃縮して体積を減少させ、そして酢酸エチルおよびヘキサンの40%~100%の勾配の溶出液を用いる、ISCOカラム(12 gのシリカゲル)でのシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を集め、そしてその溶媒を減圧下で除去して、生成物(223 mg, 88%)を得た。MS(ESI) m/z 826 [M+H]⁺。

20

30

【2643】

ジクロロメタン(1.2 mL)中の(1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazole-5-yl)-9,10-dihydrophenanthrene-2-yl)-1H-benzod[e]imidazole-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-2-oxo-1-phenylethyl)carbamate methyl ester(100 mg, 0.12 mmol)にジオキサン中4 MのHCl(1 mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

40

【2644】

DMF(0.25 mL)中のこのHCl塩(20 mg, 0.024 mmol)をメトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(5.4 mg, 0.026 mmol)、COMU(13 mg, 0.03 mmol)に添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、

50

【化 1 1 1 7】



20

30

【化 1 1 1 8】



(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル。ジクロロメタン(1.2 mL)中の(S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(73 mg, 0.1 mmol)にジオキサン中4 MのHCl(1 mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【2650】

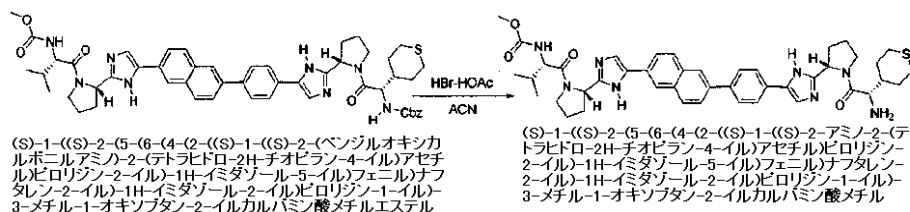
DMF(1 mL)中のこのHCl塩(68 mg, 0.1 mmol)を(S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)酢酸(40 mg, 0.13 mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(25 mg, 0.13 mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(18 mg, 0.13 mmol)に添加した。この混合物を氷浴L中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(0.444 mmol)をシリンジからこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体(77 mg, 90%)として得た。MS(ESI)m/z 924 [M+H]⁺。

【2651】

(実施例JW)

【2652】

【化1119】



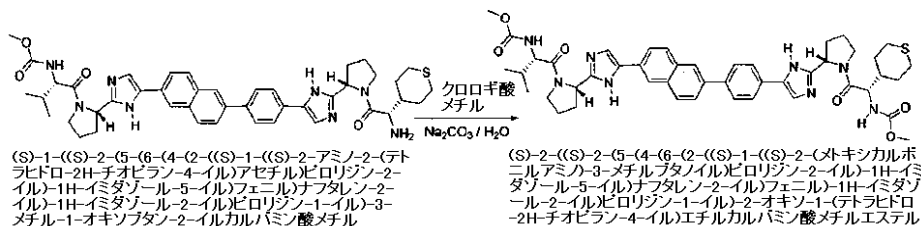
(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-アミノ-2-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: ACN(0.4 mL)中の(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル(46 mg, 0.05 mmol)に、HOAc中33%のHBr(0.1 mL)を添加し、そして反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間攪拌した。濃縮後、表題化合物を白色固体(33 mg, 85%)として得た。MS(ESI)m/z 790 [M+H]⁺。

【2653】

(実施例 J X)

【2654】

【化1120】



10

(S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル：水(0.3 mL)中の(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-アミノ-2-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(30 mg, 0.06 mmol)に、Na₂CO₃(13 L, 0.09 mmol)を添加した。この反応混合物を0℃まで冷却し、そしてクロロギ酸メチル(0.12 mmol)を添加し、次いで2時間撹拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体(20 mg, 65%)として得た。MS(EI) m/z 848 [M+H]⁺。

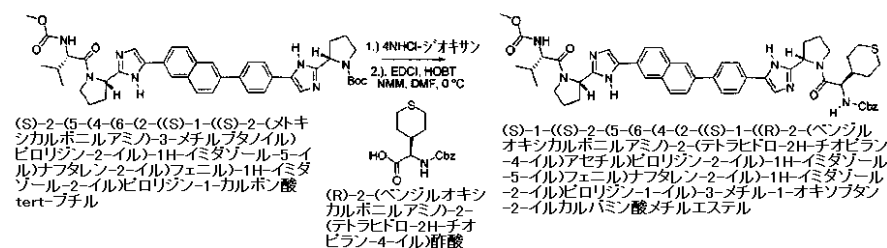
20

【2655】

(実施例 J Y)

【2656】

【化1121】



30

40

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレ

50

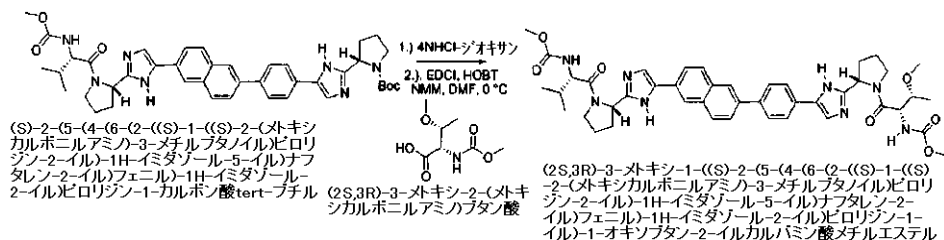
ン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 924 $[M+H]^+$ 。

【 2 6 5 7 】

(実施例 J Z)

【 2 6 5 8 】

【化 1 1 2 2】



10

(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - ((S) - 2 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (5 - (7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 9, 10 - ジヒドロフェナントレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。
MS (ESI) m/z 806 [M+H]⁺。

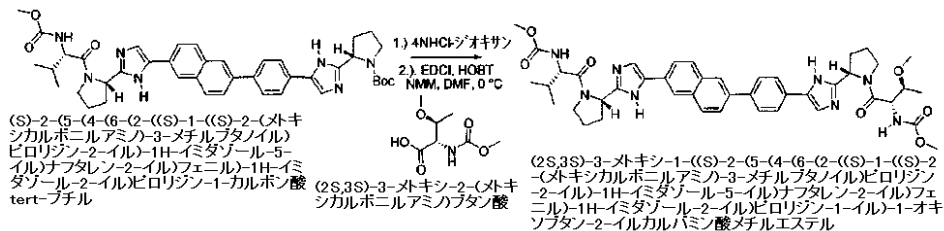
20

【 2 6 5 9 】

(实施例 K A)

【 2 6 6 0 】

【化 1 1 2 3】



30

40

(2S, 3S) - 3-メトキシ-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(2S, 3R) - 3-メトキシ-1-((1R, 3S, 4S) - 3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾ

50

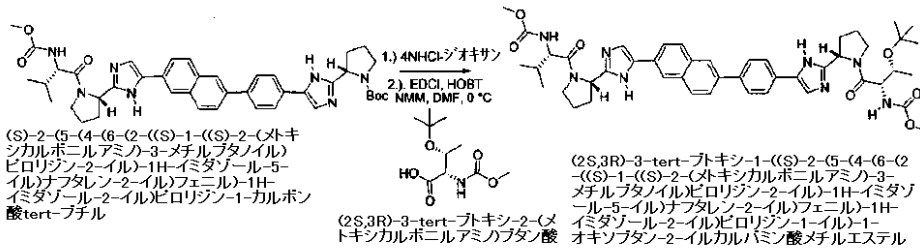
ール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1-オキソ
ブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。
MS (ESI) m/z 806 $[M+H]^+$ 。

【2661】

(実施例 K B)

【2662】

【化1124】



10

(2S, 3R)-3-tert-ブトキシ-1-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(2S, 3R)-3-メトキシ-1-((1R, 3S, 4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 848 $[M+H]^+$ 。

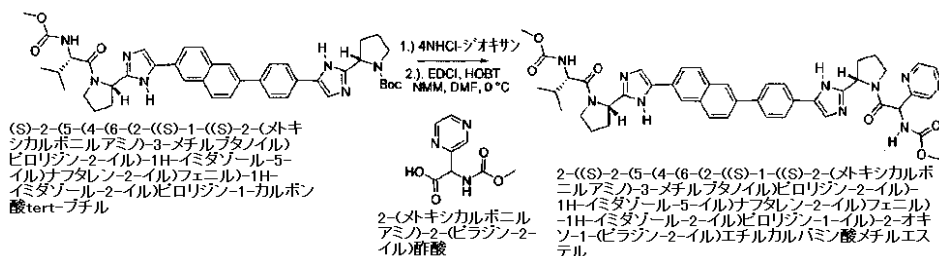
20

【2663】

(実施例 K C)

【2664】

【化1125】



40

2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(ピラジン-2-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(2S, 3R)-3-メトキシ-1-((1R, 3S, 4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニル

50

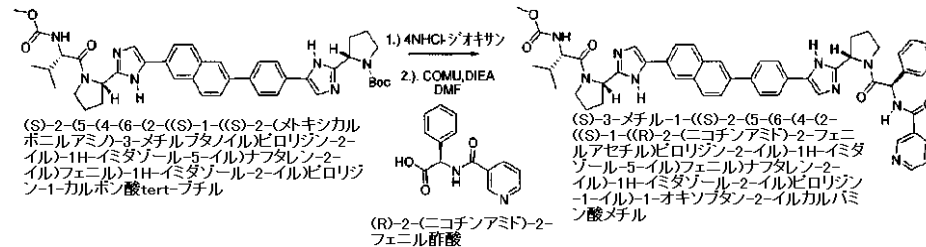
アミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 9, 10 - ジヒドロフェナントレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 826 $[M+H]^+$ 。

【2665】

(実施例 K D)

【2666】

【化1126】



10

(S) - 3 - メチル - 1 - ((S) - 2 - (5 - (6 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - (ニコチンアミド) - 2 - フェニルアセチル)ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェニル)ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル：表題化合物を、(R) - 2 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (6 - (7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)アセチル)ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 9, 10 - ジヒドロフェナントレン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 871 $[M+H]^+$ 。

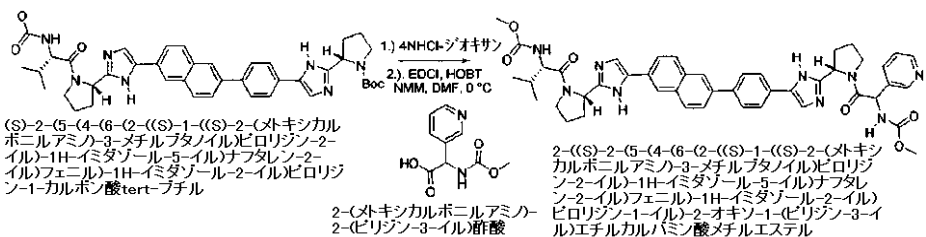
20

【2667】

(実施例 K E)

【2668】

【化1127】



40

2 - ((S) - 2 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル)ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)ナフタレン - 2 - イル)フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 3 - イル)エチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (5 - (7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニル

50

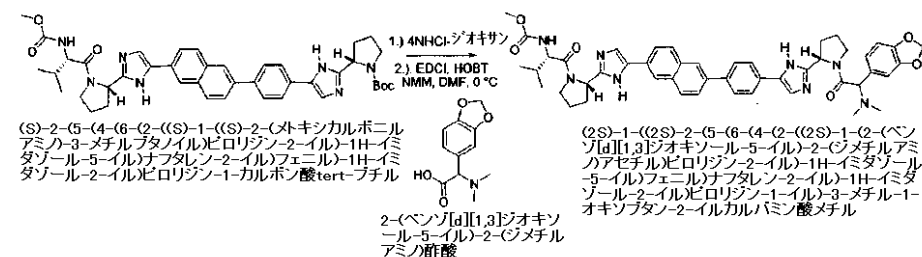
アミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 9, 10 - ジヒドロフェナントレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 825 $[M+H]^+$ 。

【2669】

(実施例 K F)

【2670】

【化1128】



10

20

(2S) - 1 - ((2S) - 2 - (5 - (6 - (4 - (2 - ((2S) - 1 - (2 - (ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) アセチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) ナフタレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル：表題化合物を、(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (5 - (7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 9, 10 - ジヒドロフェナントレン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 838 $[M+H]^+$ 。

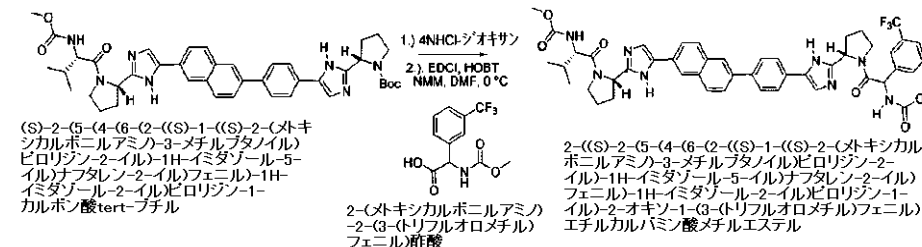
30

【2671】

(実施例 K G)

【2672】

【化1129】



40

2 - ((S) - 2 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル)

50

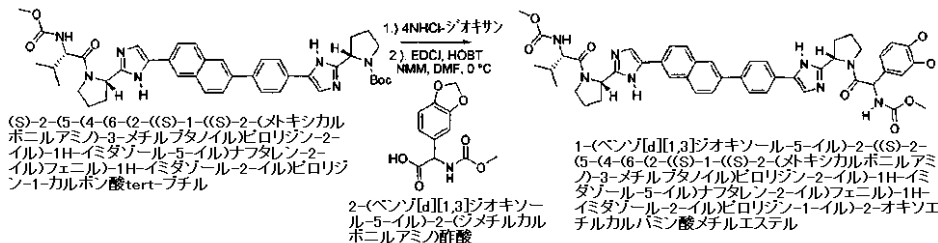
エチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(2S, 3R) - 3-メトキシ-1-((1R, 3S, 4S) - 3-(5-(7-(2-((S) - 1-((S) - 2-(メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル) - 9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル) - 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) - 1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 892 [M+H]⁺。

【2673】

(実施例KH)

【2674】

【化1130】



10

20

1-(ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル) - 2-オキソエチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(2S, 3R) - 3-メトキシ-1-((1R, 3S, 4S) - 3-(5-(7-(2-((S) - 1-((S) - 2-(メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル) - 9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル) - 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) - 1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 868 [M+H]⁺。

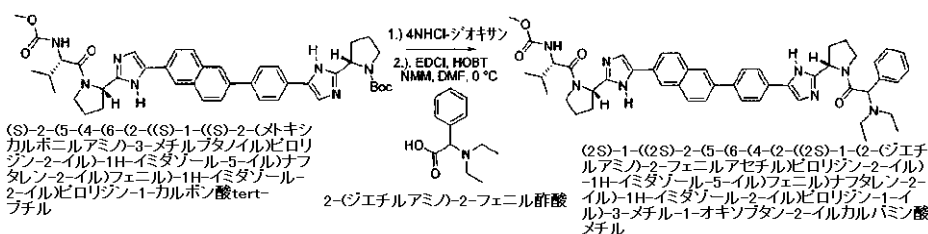
30

【2675】

(実施例KI)

【2676】

【化1131】



40

(2S) - 1-((2S) - 2-(5-(6-(4-(2-((2S) - 1-((2-ジエチルアミノ) - 2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル) - 3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル：

50

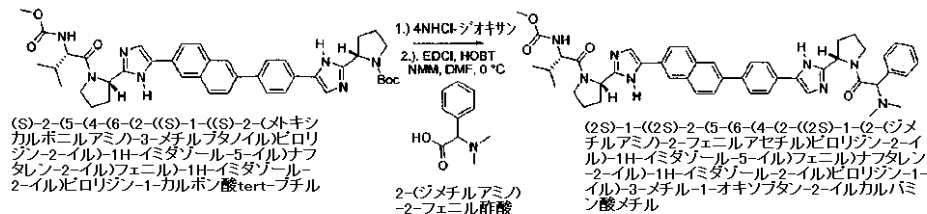
表題化合物を、(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (5 - (7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 9, 10 - ジヒドロフェナントレン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル) - 1 - オキシブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 822 [M+H]⁺。

【2677】

(実施例 K J)

【2678】

【化1132】



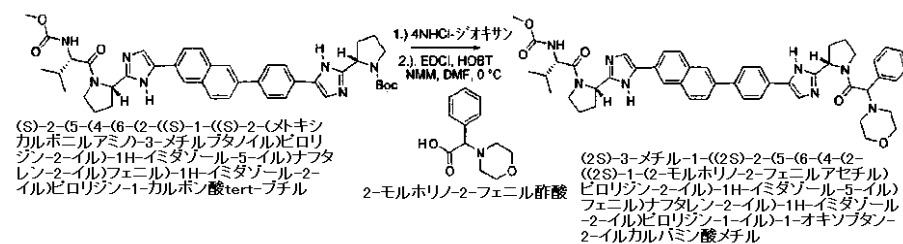
(2S) - 1 - ((2S) - 2 - (5 - (6 - (4 - (2 - ((2S) - 1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) ナフタレン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル：表題化合物を、(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (5 - (7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 9, 10 - ジヒドロフェナントレン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル) - 1 - オキシブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 794 [M+H]⁺。

【2679】

(実施例 K K)

【2680】

【化1133】



(2S) - 3 - メチル - 1 - ((2S) - 2 - (5 - (6 - (4 - (2 - ((2S) - 1 - (2 - (2-モルホリノ-2-フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) ナフタレン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキシブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル：表題化合物

物を、(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (5 - (7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 9, 10 - ジヒドロフェナントレン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 836 [M+H]⁺。

【2681】

(実施例KL)

【2682】

【化1134】

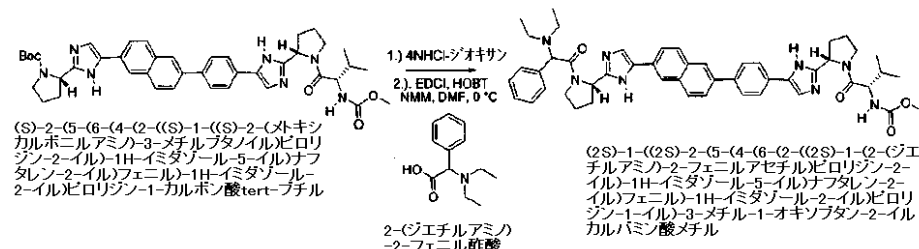
10

20

30

40

50



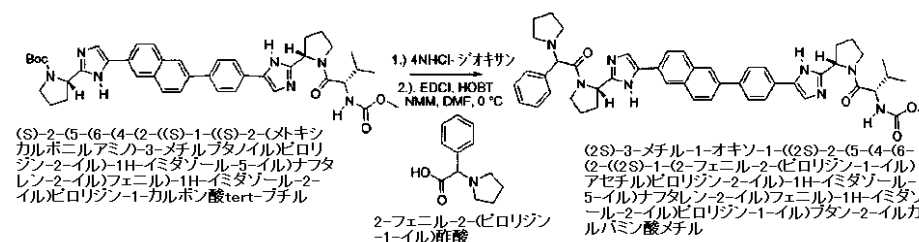
(2S) - 1 - ((2S) - 2 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((2S) - 1 - (2 - (ジエチルアミノ) - 2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル：表題化合物を、(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (5 - (7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 9, 10 - ジヒドロフェナントレン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 822 [M+H]⁺。

【2683】

(実施例KM)

【2684】

【化1135】



(2S) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((2S) - 2 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((2S) - 1 - (2 - (2 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) アセチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) ナフタレン - 2 - イル) フェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル

(实施例 K N)

10

【化 1 1 3 6】



30

(实施例 K O)

【化 1 1 3 7】



50

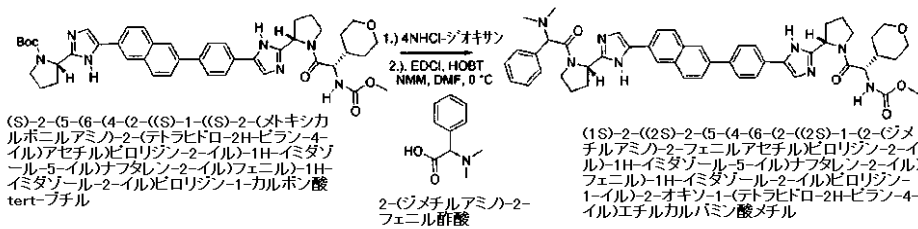
ニル) - 1H-イミダゾール-2-イル) - 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) - 1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: 表題化合物を、(2S, 3R) - 3-メトキシ-1-((1R, 3S, 4S) - 3-(5-(7-(2-(S) - 1-((S) - 2-(メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタノイル) ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル) - 9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル) - 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) - 1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 888 [M+H]⁺。

【2689】

(実施例 K P)

【2690】

【化1138】



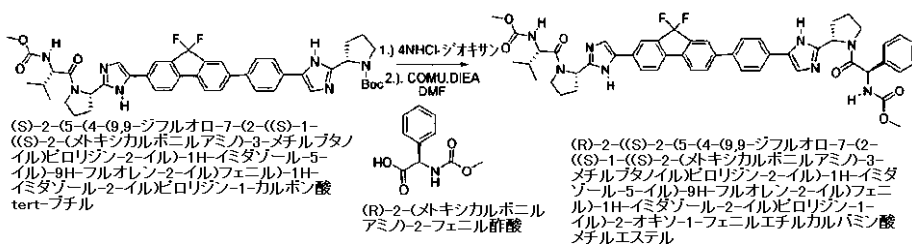
(1S) - 2 - ((2S) - 2 - (5 - (4 - (6 - (2 - ((2S) - 1 - (2 - (ジメチルアミノ) - 2-フェニルアセチル) ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル) ナフタレン-2-イル) フェニル) - 1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル) - 2-オキソ-1 - (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) エチルカルバミン酸メチル: 表題化合物を、(2S, 3R) - 3-メトキシ-1-((1R, 3S, 4S) - 3-(5-(7-(2-(S) - 1-((S) - 2-(メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタノイル) ピロリジン-2-イル) - 1H-イミダゾール-5-イル) - 9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル) - 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) - 1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 836 [M+H]⁺。

【2691】

(実施例 K Q)

【2692】

【化1139】



(R) - 2 - ((S) - 2 - (5 - (4 - (9, 9-ジフルオロ-7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジ

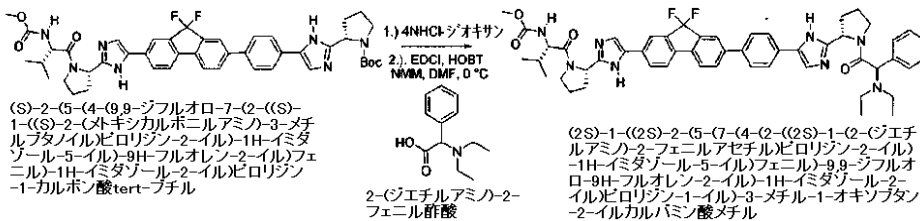
ン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルエステル:表題化合物を、(R)-2-((1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 898 [M+H]⁺。

【2693】

(実施例KR)

【2694】

【化1140】



10

20

(2S)-1-((2S)-2-(5-(7-(4-(2-((2S)-1-(2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチル:表題化合物を、(2S,3R)-3-メトキシ-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 896 [M+H]⁺。

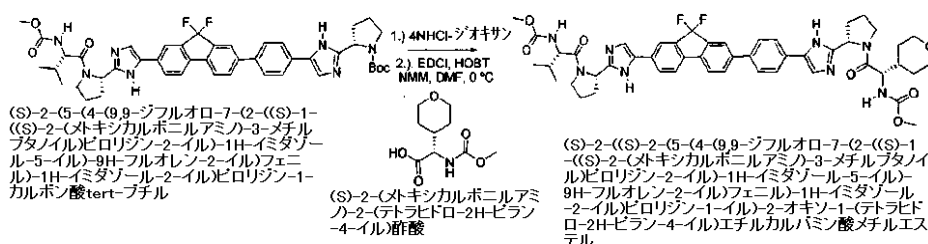
30

【2695】

(実施例KS)

【2696】

【化1141】



40

(S)-2-((S)-2-(5-(4-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン

50

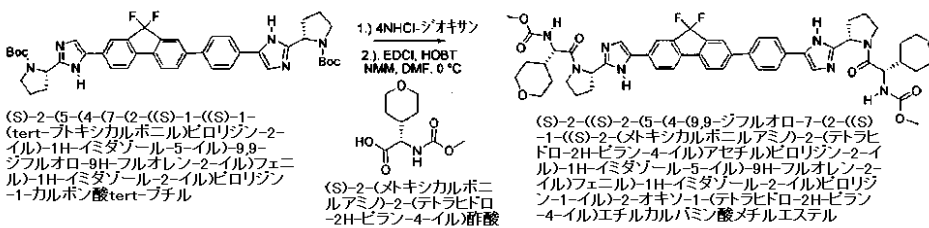
ン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(2S, 3R)-3-メトキシ-1-((1R, 3S, 4S)-3-(5-(7-(2-(S)-1-(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 906 [M+H]⁺。

【2697】

(実施例KT)

【2698】

【化1142】



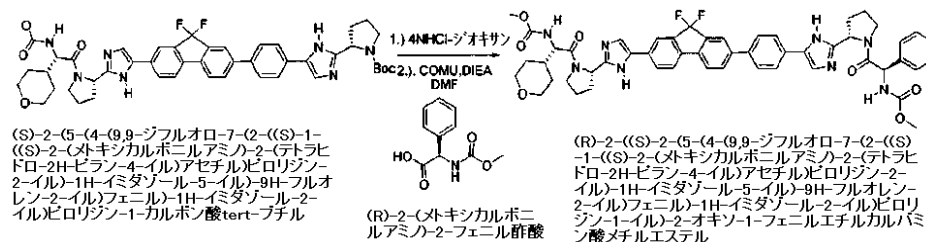
(S)-2-((S)-2-(5-(4-(9, 9-ジフルオロ-7-(2-(S)-1-(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(2S, 3R)-3-メトキシ-1-((1R, 3S, 4S)-3-(5-(7-(2-(S)-1-(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9, 10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 948 [M+H]⁺。

【2699】

(実施例KU)

【2700】

【化1143】



10

20

30

40

50

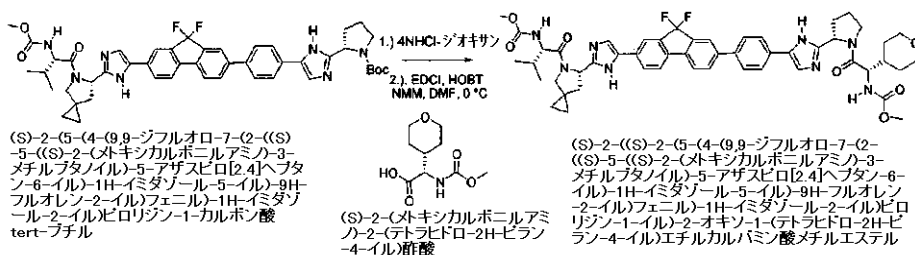
(R)-2-((S)-2-(5-(4-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(R)-2-((1R,3S,4S)-3-(6-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 940 $[M+H]^+$ 。

【2701】

(実施例KV)

【2702】

【化1144】



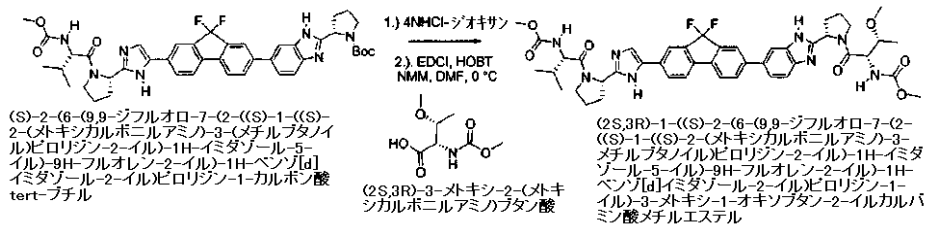
(S)-2-((S)-2-(5-(4-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-5-アザビシクロ[2.4]ヘプタン-6-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(2S,3R)-3-メトキシ-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 932 $[M+H]^+$ 。

【2703】

(実施例KW)

【2704】

【化 1 1 4 5】



10

(2S, 3R) - 1 - ((S) - 2 - (6 - (9, 9 - ジフルオロ - 7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 9H - フルオレン - 2 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステル：表題化合物を、(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - ((1R, 3S, 4S) - 3 - (5 - (7 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 9, 10 - ジヒドロフェナントレン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルエステルの調製と類似の方法を使用して合成した。MS (ESI) m/z 854 [M+H]⁺。

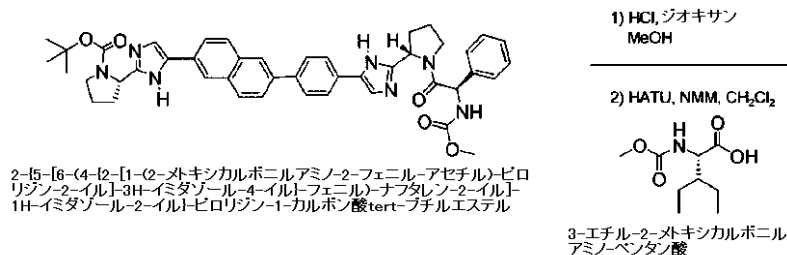
20

【2705】

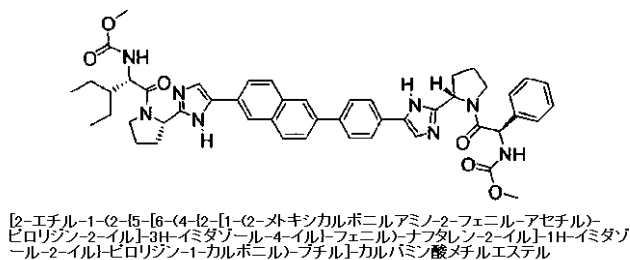
(実施例 K X)

【2706】

【化 1 1 4 6】



30



40

2 - { 5 - [6 - (4 - { 2 - [1 - (2 - メトキシカルボニルアミノ - 2 - フェニル - アセチル) - ピロリジン - 2 - イル] - 3H - イミダゾール - 4 - イル} - フェニル) - ナフタレン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 2 - イル} - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチルエステル：この化合物を、実施例 E S に記載されるように調製した。

50

10

20

(实施例 K Y)

【化 1 1 4 7】



40

ppf) (406 mg, 0.55 mmol) および酢酸カリウム (3.3 g, 33.2 mmol) のジオキサン (33 mL) 中の混合物を、アルゴンの気流で脱気した。20分後、この混合物を90℃で加熱した。3時間後、この混合物を室温まで冷却した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.49 g, 33%) を得た。

【2710】

(S)-2-(6-(7-ブロモ-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: ((S)-2-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.49 g, 3.6 mmol)、2,7-ジブロモ-9,10-ジヒドロフェナントレン (6.09 g, 18.0 mmol)、2Mの炭酸カリウム水溶液 (9 mL, 18.0 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (209 mg, 0.18 mmol) およびジメトキシエタン (36 mL) の混合物を、アルゴンの気流で20分間脱気した。この反応物を85℃で加熱した。16時間後、この反応物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機相を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(6-(7-ブロモ-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.16 g, 59%) を得た。

【2711】

(S)-1-((S)-2-(6-(7-ブロモ-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: (S)-2-(6-(7-ブロモ-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (582 mg, 1.1 mmol)、ジオキサン中4MのHCl溶液 (5 mL, 20 mmol) およびメタノール (3 mL) の溶液を、室温で20分間攪拌した。この反応物を濃縮し、ジクロロメタンに懸濁させ、そして徹底的に濃縮した。この粗製アミンをジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解させた。この溶液に、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (281 mg, 1.6 mmol)、HATU (691 mg, 1.8 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.65 mL, 3.7 mmol) を添加した。この反応物を室温で15分間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。その有機層を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-1-((S)-2-(6-(7-ブロモ-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (376 mg, 58%) を得た。

【2712】

(S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: (S)-1-((S)-2-(6-(7-ブロモ-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (376 mg, 0.62 mmol)、ビス(ピナコラ

10

20

30

40

50

ト) ジボロン (167 mg, 0.66 mmol)、PdCl₂(dppf) (23 mg, 0.03 mmol) および酢酸カリウム (184 mg, 1.9 mmol) のジオキサン (3 mL) 中の混合物を、アルゴンの気流で20分間脱気した。この反応物を100℃で加熱した。1時間後、この混合物を室温まで冷却した。この反応物に (S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (296 mg, 0.94 mmol)、2M のリン酸カリウム水溶液 (0.94 mL, 1.9 mmol) およびジメトキシエタン (4 mL) を添加した。この反応物を、アルゴンの気流で20分間脱気した。この反応物をマイクロ波中130℃で20分間加熱した。冷却後、さらなる PdCl₂(dppf) (23 mg, 0.03 mmol)、2M のリン酸カリウム水溶液 (0.47 mL, 0.94 mmol)、および (S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (98 mg, 0.31 mmol) を添加し、そしてこの反応物をマイクロ波中120℃で140分間加熱した。この反応物をマイクロ波から除去し、そして110℃で一晩加熱した。14時間後、この反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機相を飽和 NaHCO₃ 水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(5-(7-(2-(S)-1-(S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (174 mg, 37%) を得た。

10

20

【2713】

(R)-2-(S)-2-(5-(7-(2-(S)-1-(S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル: (S)-2-(5-(7-(2-(S)-1-(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (174 mg, 0.23 mmol)、メタノール (0.5 mL)、およびジオキサン中4MのHCl (2 mL, 8 mmol) の溶液を室温で攪拌した。10分後、この反応物を徹底的に濃縮した。得られた残渣を4:1のジクロロメタン:ジメチルホルムアミドの溶液 (2.3 mL) に溶解させた。この溶液の半分を取り出して、その後の反応で使用した。この溶液 (約1.15 mL) に、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (24 mg, 0.13 mmol) および COMU (49 mg, 0.11 mmol) を添加し、そしてこの反応物を0℃まで冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (0.080 mL, 0.46 mmol) を添加し、そしてこの反応物を0℃で20分間攪拌した。この反応をギ酸 (0.05 mL) の添加によりクエンチし、そして徹底的に濃縮した。得られた残渣を分取逆相 HPLC (Gemini, 10%~60%のACN/H₂O+0.1%のHCO₂H)、引き続く2回目の分取逆相 HPLC (Gemini, 10%~60%のACN/H₂O+0.1%のTFA) により精製して、(R)-2-(S)-2-(5-(7-(2-(S)-1-(S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル (51 mg, 約52%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₉H₅₂N₈O₆: 848.50; observed [M+1]⁺: 849.59。

30

40

【2714】

(実施例 KZ)

【2715】

50

[illegible]

10

20

(实施例 LA)

【化 1 1 4 9】



40

50

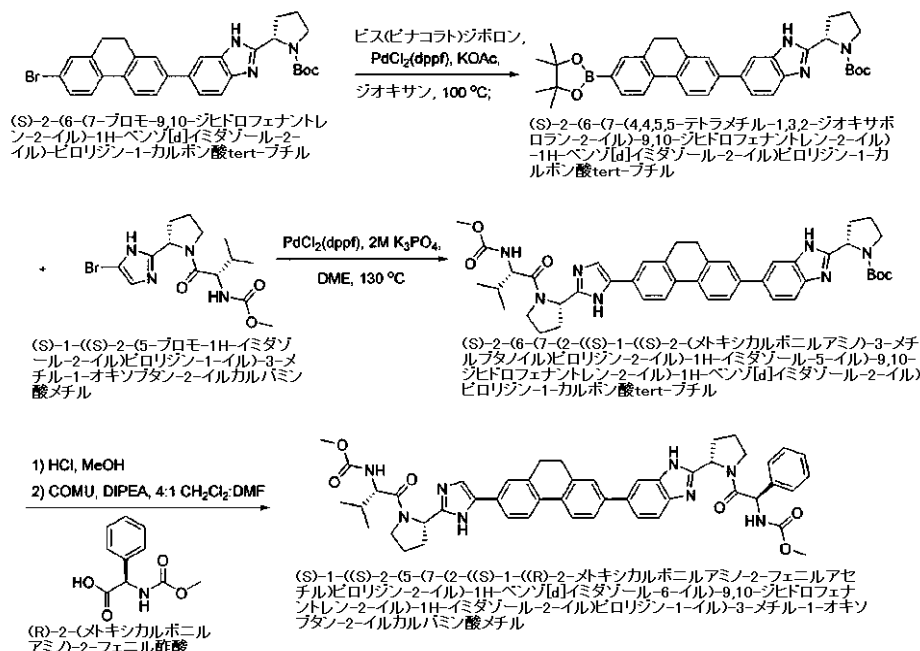
－1－イル）－3－メチル－1－オキソブタン－2－イルカルバミン酸メチル（985 mg, 83%）を得た。

【2718】

（実施例 L B）

【2719】

【化1150】



10

20

(S)-2-(6-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル：(S)-2-(6-(7-ブロモ-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（582 mg, 1.1 mmol）、ビス(ピナコラト)ジボロン（407 mg, 1.6 mmol）、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ （39 mg, 0.05 mmol）および酢酸カリウム（315 mg, 3.2 mmol）のジオキサン（5 mL）中の混合物を、アルゴンの気流で20分間脱気した。この反応物を100 °Cで加熱した。40分後、この混合物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、そして濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(6-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（590 mg, 93%）を得た。

30

40

【2720】

(S)-2-(6-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル：(S)-2-(6-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（590 mg, 1.0 mmol）、

50

(S)-1-((S)-2-(5-bromo-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl carbamate methyl (492 mg, 1.3 mmol), PdCl₂(dppf) (37 mg, 0.05 mmol), 2 M of lithium acid potassium water solution (1.5 mL, 3.0 mmol), and dimethylacetone (5 mL) of the mixture, under argon flow, degassed for 20 minutes. The reaction mixture was heated at 90 °C. After 1 hour, the reaction mixture was cooled to room temperature and then tetrakis(triphenylphosphonium)paradium(0) (58 mg, 0.05 mmol) was added. The reaction mixture was heated at 90 °C. After 3 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature and then additional PdCl₂(dppf) (37 mg, 0.05 mmol) was added. The reaction mixture was heated at 80 °C. After 16 hours, the reaction mixture was cooled to room temperature and then extracted with diethyl ether. The organic phase was washed with water and then purified by flash column chromatography to give (S)-2-(6-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthrene-2-yl)-1H-benzodimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylic acid tert-butyl (30 mg, 4%) as a solid.

10

【2721】

(S)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((R)-2-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzodimidazol-6-yl)-9,10-dihydrophenanthrene-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl carbamate methyl: (S)-2-(6-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-imidazol-5-yl)-9,10-dihydrophenanthrene-2-yl)-1H-benzodimidazol-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylic acid tert-butyl (30 mg, 0.04 mol), methanol (0.5 mL), and dimethylacetone 4 M of HCl (1 mL, 4 mmol) of the solution at room temperature and stirred. After 20 minutes, the reaction mixture was concentrated. The solid residue was dissolved in 4:1 dichloromethane:dimethylformamide solution (1.0 mL) and then the solution was used for the next reaction. The solution (about 0.5 mL) was added with (R)-2-(methylbutanoyl)-2-phenylacetic acid (4.2 mg, 0.02 mmol) and COMU (8.5 mg, 0.02 mmol) and then the reaction mixture was cooled to 0 °C. Diisopropylethylamine (0.011 mL, 0.06 mmol) was added and then the reaction mixture was stirred at 0 °C for 20 minutes. The reaction mixture was quenched with acetic acid (0.05 mL) and then concentrated. The solid residue was purified by reversed-phase HPLC (Gemini, 10%~60% ACN/H₂O+0.1% HCO₂H), followed by 2nd reversed-phase HPLC (Gemini, 10%~60% ACN/H₂O+0.1% TFA) to give (S)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((R)-2-methylbutanoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzodimidazol-6-yl)-9,10-dihydrophenanthrene-2-yl)-1H-imidazol-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl carbamate methyl (6 mg, 36%) as a solid. LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₉H₅₂N₈O₆: 848.99; observed [M+1]⁺: 850.2.

20

30

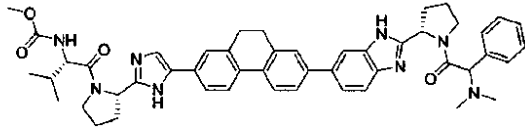
40

【2722】

(実施例 LC)

【2723】

【化 1 1 5 1】



(2S)-1-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチル

10

(2S)-1-((2S)-2-(5-(7-(2-((2S)-1-(2-(ジメチルアミノ)-2-フェニルアセチル)-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチル：この化合物を、(S)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチルと類似の様式で、最後のアミドカップリング工程において(R)-2-(ジメチルアミノ)-2-フェニル酢酸を(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸の代わりに使用して作製した。LCMS-ESI⁺：calculated for C₄₉H₅₄N₈O₄：819.00；observed [M+1]⁺：820.3。

20

【2724】

(実施例LD)

【2725】

2,7-ジブロモフルオレン-9-オン
デオキシフルオール
2,7-ジブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン
1. $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2.5%), SnBu_3 (2.5%), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (2.5%), ジオキサン 80 °C 3 h
2. NBS (1x) H_2O
3. *N*-Cbz-4'-シクロアロピドヒル (L) アロザン, DIEA, DMF, MeCN, rt
NH₄OAc, m-Xyl.
6-[5-(7-ブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル
1. HBr / HOAc
2. HATU, DIEA, DMF
(1-[6-[5-(7-ブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチルプロピル)-カルバミン酸メチルエステル
Pd(PPh_3)₄ (10%), K₂CO₃ (3x), DME / H₂O
3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-イル)-2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブチリル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-9H-フルオレン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシコ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル
1) HCl, MeOH
2) COMU, DIPEA, 4:1 CH₂Cl₂/DMF
(S)-1-(S)-6-[5-(7-(2-((1R,3S,4S)-2-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-2-アザビシコ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル]-3-メチル-1-オキサプタン-2-イルカルバミン酸メチル

2, 7-ジブromo-フルオレン-9-オン (4.0 g, 11.8 mmol) をデオキソフルオル (deoxoflur) (12 mL) に室温で懸濁させ、そして EtOH (滴) を添加した。この攪拌懸濁物を T = 90 °C で 24 時間加熱した (注意: 上記のようデオキソフルオルの高温での使用は、強く反対される。なぜなら、急速な激しい発熱がこり得るからである)。この反応物を室温まで冷却し、そして重炭酸ナトリウムを含む上に注いだ。固体が形成されたので、濾過により集めた。その粗製物質を EtOAc にれ、そして水性 HCl (1 M) およびブラインで洗浄した。この溶液を硫酸ナトリウム乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションによい粗製生成物を得、これをシリカクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc / ヘキサン) により精製して、生成物である 2, 7-ジブromo-9, 9-ジフルオロ-9H-フルオレン (3.2 g) を得た。¹H-NMR: 282 MHz, (dms-o-d₆) δ: -111.6 ppm。

5-アザースピロ〔2.4〕ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステル6
〔2-(7-ブromo-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-2-オキ

ソーエチル] エステル：

2, 7-ジブromo-9, 9-ジフルオロ-9H-フルオレン (372 mg, 1.04 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (30.0 mg, 0.026 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (18.2 mg, 0.026 mmol)、As(PPh₃)₃ (5.0 mg) を、アルゴン雰囲気下でジオキサン (10 mL) に溶解させた。エトキシビニルトリブチルスズ (376.4 mg, 1.04 mmol) を添加した。この混合物を 85 °C (油浴) で 140 分間加熱した。この反応物を室温まで冷却した。N-ブromosuccinimide (177 mg, 1.0 mmol) を添加し、続いて水 (2 mL) を添加した。この反応物を室温で 3 時間攪拌し、その後、大部分のジオキサンを減圧中で除去した。この粗製反応混合物を EtOAc で希釈し、そして水で洗浄した。全ての揮発性物質を減圧中で除去した。トルエンを添加し、そして全ての揮発性物質を再度減圧中で除去した。その粗製物質を DMF/MeCN (2 mL, 1:1) に室温で溶解させた。N-Cbz-4-シクロプロピル (L) プロリン (0.84 mmol) および DIEA (268 mg, 2.08 mmol) の MeCN (2 mL) 中の溶液を添加し、そして室温での攪拌を続けた。14 時間後、ほとんどの MeCN を減圧中で除去し、そしてこの粗製反応混合物を EtOAc で希釈した。この混合物を水性 HCl (1 M)、LiCl 水溶液 (5%)、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより粗製反応生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc/ヘキサン) により精製して、生成物である 5-アザスピロ [2.4] ヘプタン-5, 6-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 6- [2- (7-ブromo-9, 9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル) -2-オキソーエチル] エステル (176 mg) を得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₃₀H₂₄BrF₂NO₅: 596.4 (M⁺); Found: 595.2 / 597.2 (M+H⁺)。 10 20

【2728】

6- [5- (7-ブromo-9, 9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル] -5-アザスピロ [2.4] ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル：

5-アザスピロ [2.4] ヘプタン-5, 6-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル 6- [2- (7-ブromo-9, 9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル) -2-オキソーエチル] エステル (172 mg, 0.293 mmol) を m-キシレン (6.0 mL) に溶解させた。酢酸アンモニウム (226 mg, 2.93 mmol) を添加し、そしてこの反応物をマイクロ波条件下 140 °C で 60 分間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、そして全ての揮発性物質を減圧中で除去した。この粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc/ヘキサン) により精製して、生成物である 6- [5- (7-ブromo-9, 9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル] -5-アザスピロ [2.4] ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル (80.3 mg) を得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₃₀H₂₄BrF₂N₃O₂: 576.4 (M⁺); Found: 575.2 / 577.2 (M+H⁺)。 30 40

【2729】

(1- {6- [5- (7-ブromo-9, 9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル] -5-アザスピロ [2.4] ヘプタン-5-カルボニル} -2-メチルプロピル) -カルバミン酸メチルエステル：

6- [5- (7-ブromo-9, 9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル) -1H-イミダゾール-2-イル] -5-アザスピロ [2.4] ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル (800 mg, 1.38 mmol) を DCM (15 mL) に溶解させ、そして AcOH 中の HBr (37%, 2 mL) を添加し、そして室温での攪拌を続けた。180 分後、この懸濁物をヘキサンで希釈し、そしてその固体を濾過により集め、そしてヘキサンで洗浄し、そして減圧に供した。この粗製物質をさらに精製せずに、次の工程で使 50

、2.76 mmol)を添加した。2-(L)-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(242 mg, 1.38 mmol)、HATU(524 mg, 1.38 mmol)およびDIEA(178 mg, 1.38 mmol)のDMF(1 mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で攪拌した。50分後、この反応物をEtOAcで希釈し、そして重炭酸塩水溶液、LiCl水溶液(5%)、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒の除去により粗製物質を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: EtOAc/ヘキサン)により精製して、わずかに不純な生成物である(1-{6-[5-(7-ブromo-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(878 mg)を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₉H₂₉BrF₂N₄O₃: 599.5 (M⁺); Found: 598.5 / 600.5 (M+H⁺)。

10

【2730】

3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:

(1-{6-[5-(7-ブromo-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(840 mg, 1.4 mmol)、3-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(615 mg, 1.4 mmol)、Pd(PPh₃)₄(161 mg, 0.14 mmol)、K₂CO₃(579 mg, 4.2 mmol)を、アルゴン雰囲気下でDME(15 mL)/水(3 mL)に溶解させた。この混合物を85℃~90℃(油浴)で120分間加熱した。120分後、さらなるボロン酸エステル(61 mg, 0.14 mmol)を添加し、そして加熱を続けた。3時間後、この反応物を室温まで冷却した。ほとんどのDMEを減圧中で除去し、そしてこの粗製反応混合物をEtOAcで希釈した。この混合物をブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより粗製反応生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: EtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物である3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(878 mg)を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₁F₂N₇O₅: 831.9 (M⁺); Found: 832.7 (M+H⁺)。

20

30

40

【2731】

(S)-1-((S)-6-(5-(7-(2-((1R,3S,4S)-2-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: 3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カル

50

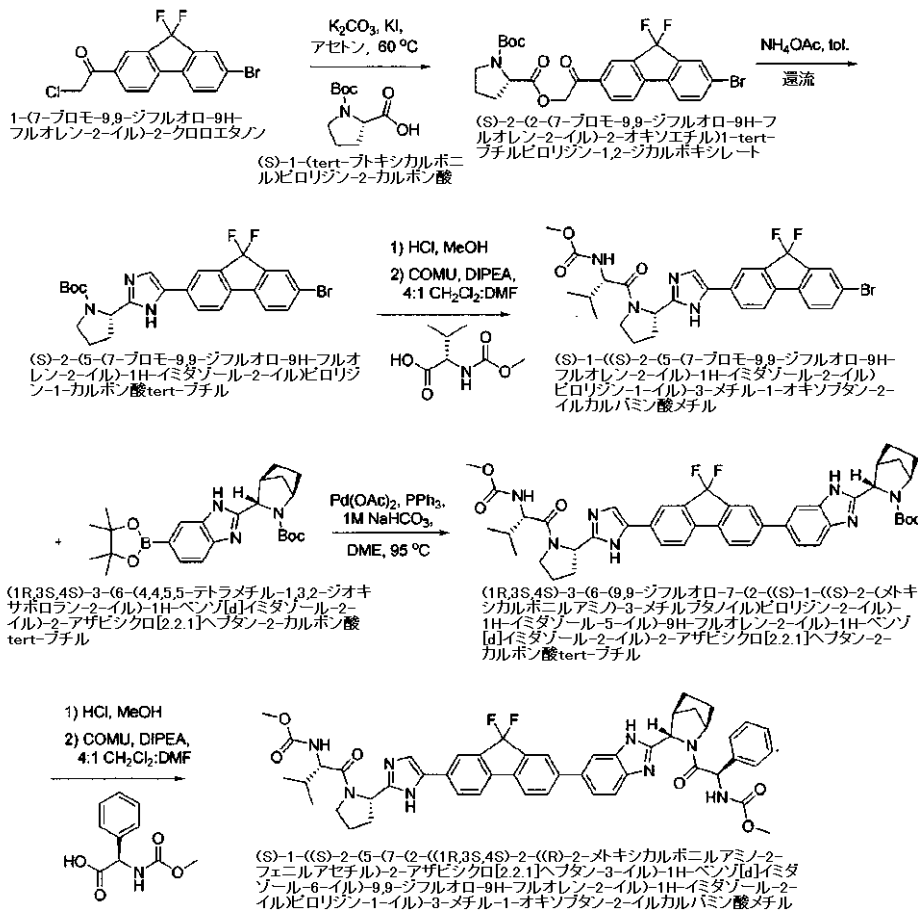
ボン酸 *tert*-ブチルエステル (28 mg, 0.03 mmol)、メタノール (0.5 mL)、およびジオキサン中 4 M の HCl (0.5 mL, 2 mmol) の溶液を室温で攪拌した。20 分後、この反応物を徹底的に濃縮した。得られた残渣を 4 : 1 のジクロロメタン : ジメチルホルムアミドの溶液 (0.5 mL) に溶解させた。この溶液に (R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (7.9 mg, 0.04 mmol) および COMU (16 mg, 0.04 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 0 °C まで冷却した。ジイソプロピルエチルアミン (0.024 mL, 0.14 mmol) を添加し、そしてこの反応物を 0 °C で 10 分間攪拌した。この反応をギ酸 (0.05 mL) の添加によりクエンチし、そして徹底的に濃縮した。得られた残渣を分取逆相 HPLC (Gemini, 10% ~ 60% の ACN / H₂O + 0.1% の TFA) により精製して、(S)-1-((S)-6-((5-(7-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (10 mg, 36%) を得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₅₂H₅₂F₂N₈O₆: 923.02 (M⁺); Found: 924.5 (M+H⁺)。

【2732】

(実施例 LE)

【2733】

【化1153】



10

20

30

40

50

(S)-2-(2-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluorenyl)-2-ethoxyethyl)-1-tert-butylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate: 1-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluorenyl)-2-chloroethanol (2 g, 5.6 mmol), (S)-1-(tert-butylcarbamoyl)pyrrolidine-2-carboxylic acid (1.32 g, 6.1 mmol), potassium carbonate (1.55 g, 11.1 mmol) and cesium fluoride (930 mg, 5.6 mmol) in acetone. The mixture was heated at 60 °C for 40 min, cooled to room temperature, concentrated, and the residue was dissolved in ethyl acetate and water. The mixture was extracted with ethyl acetate twice. The combined organic layer was saturated with NH_4Cl aqueous solution and washed with brine, dried (Na_2SO_4), concentrated, and the crude product was purified by flash column chromatography to give (S)-2-(2-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluorenyl)-2-ethoxyethyl)-1-tert-butylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (2.65 g, 88%).

10

【2734】

(S)-2-(5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluorenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl: (S)-2-(2-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluorenyl)-2-ethoxyethyl)-1-tert-butylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (2.65 g, 4.9 mmol), triethylamine (3.8 g, 49 mmol) and toluene. The mixture was stirred and refluxed for 4.5 h, cooled to room temperature, and concentrated. The residue was extracted with ethyl acetate and dried (Na_2SO_4), concentrated, and the crude product was purified by flash column chromatography to give (S)-2-(5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluorenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl (2.27 g, 89%).

20

【2735】

(S)-1-((S)-2-(5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluorenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-1-oxobutane-2-yl carbamic acid methyl: (S)-2-(5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluorenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl (1.09 g, 2.1 mmol), methanol (10 mL), and 4 M HCl (10 mL, 40 mmol) in solution at room temperature. After 1 h, the mixture was concentrated. The residue was dissolved in dimethyl sulfoxide (10.6 mL) and the solution was added to (S)-2-(methoxycarbonyl)-3-methylbutanoic acid (390 mg, 2.2 mmol) and HATU (847 mg, 2.2 mmol). Diisopropylethylamine (1.3 mL, 7.5 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 30 min, extracted with ethyl acetate, and the organic layer was washed with brine, dried (Na_2SO_4), concentrated, and the crude product was purified by flash column chromatography to give (S)-1-((S)-2-(5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluorenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-1-oxobutane-2-yl carbamic acid methyl (712 mg, 59%).

30

40

【2736】

(1R,3S,4S)-3-(6-(9,9-difluoro-7-(2-((S)-1-((S)-2-(methoxycarbonyl)-3-methylbutanoyl)pyrrolidine-2-yl)-1H-imidazole-5-yl)-9H-fluorenyl)-1H-benzodiazole-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carboxylic acid tert-butyl: (S)-1-((S)-2-(5-(7-bromo-9,9-difluoro-9H-fluorenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-1-oxobutane-2-yl carbamic acid methyl (712 mg, 59%) was added to

50

ジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(192 mg, 0.33 mmol)、(1R, 3S, 4S)-3-(6-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(177 mg, 0.40 mmol)、1Mの重炭酸ナトリウム水溶液(1.27 mL, 1.27 mmol)、トリフェニルホスフィン(9 mg, 0.03 mmol)、酢酸パラジウム(II)(4 mg, 0.02 mmol)およびジメトキシエタン(3.5 mL)の混合物を、アルゴンの気流で20分間脱気した。この反応物を95℃で加熱した。4時間後、この反応物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機相を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(1R, 3S, 4S)-3-(6-(9, 9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(204 mg, 76%)を得た。

10

【2737】

((S)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9, 9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル:(1R, 3S, 4S)-3-(6-(9, 9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル(204 mg, 0.25 mmol)、メタノール(2 mL)、およびジオキササン中4MのHCl(2 mL, 4 mmol)の溶液を室温で攪拌した。30分後、この反応物を徹底的に濃縮した。得られた残渣を4:1のジクロロメタン:ジメチルホルムアミドの溶液(2.4 mL)に溶解させた。この溶液の半分を取り出して、次の反応で使用した。この溶液(約1.2 mL)に(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(24 mg, 0.12 mmol)およびCOMU(50 mg, 0.12 mmol)を添加し、そしてこの反応物を0℃まで冷却した。ジイソプロピルエチルアミン(0.060 mL, 0.35 mmol)を添加し、そしてこの反応物を0℃で20分間攪拌した。この反応をギ酸(0.05 mL)の添加によりクエンチし、そして徹底的に濃縮した。得られた残渣を分取逆相HPLC(Gemini, 10%~60%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により精製して、(S)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((1R, 3S, 4S)-2-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9, 9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(61 mg, 54%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₅₀H₅₀F₂N₈O₆: 897.0; observed [M+1]⁺: 898.1。

20

30

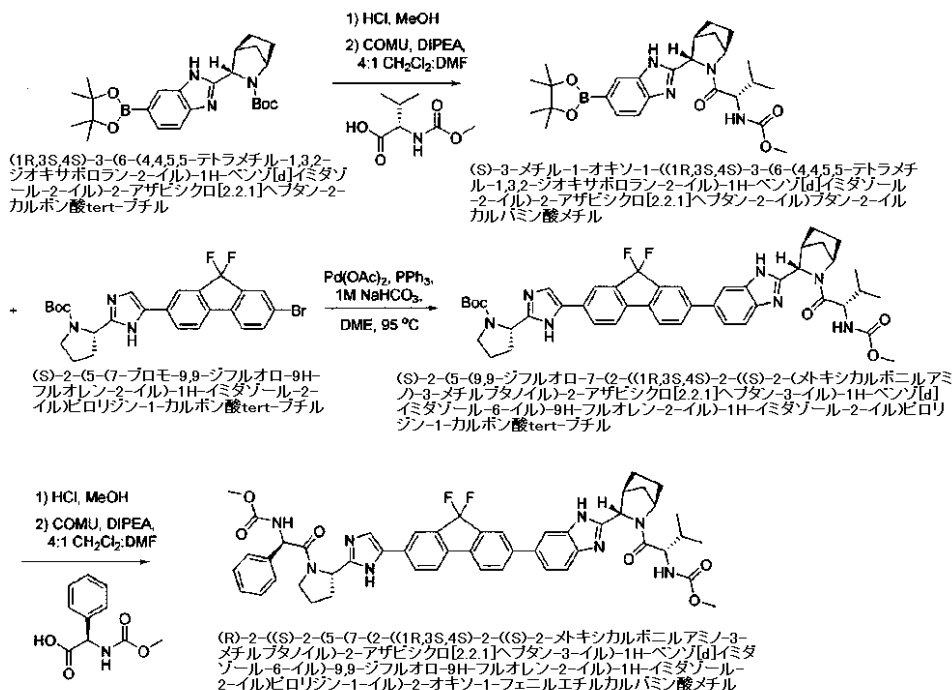
40

【2738】

(実施例LF)

【2739】

【化 1 1 5 4】



10

20

(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((1R,3S,4S)-3-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル: (1R,3S,4S)-3-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルカルボン酸tert-ブチル (1.0 g, 2.3 mmol)、メタノール (10 mL)、およびジオキサン中 4 M の HCl (11 mL, 44 mmol) の溶液を室温で攪拌した。1 時間後、この反応物を徹底的に濃縮した。得られた残渣をジメチルホルムアミド (11.4 mL) に溶解させた。この溶液に (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (419 mg, 2.4 mmol) および HATU (909 mg, 2.4 mmol) を添加した。ジイソプロピルエチルアミン (1.4 mL, 8.1 mmol) を添加し、そしてこの反応物を室温で攪拌した。30 分後、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((1R,3S,4S)-3-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル (1.08 g, 95%) を得た。

30

40

【2740】

(S)-2-(5-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: (S)-3-メチル-1-オキソ-1-((1R,3S,4S)-3-(6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-

50

2-イル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) - 2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) プタン-2-イルカルバミン酸メチル(122mg, 0.25mmol)、(S)-2-(5-(7-ブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(127mg, 0.25mmol)、1Mの重炭酸ナトリウム水溶液(0.93mL, 0.93mmol)、トリフェニルホスフィン(13mg, 0.05mmol)、酢酸パラジウム(II)(5.5mg, 0.02mmol)およびジメトキシエタン(2.5mL)の混合物を、アルゴンの気流で20分間脱気した。この反応物を95℃で加熱した。4時間後、この反応物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機相を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(5-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9H-フルオレン-2-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(106mg, 54%)を得た。

10

【2741】

(R)-2-((S)-2-(5-(7-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル) - 2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル：(S)-2-(5-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9H-フルオレン-2-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(106mg, 0.13mmol)、メタノール(1.5mL)、およびジオキサン中4MのHCl(1.5mL, 6mmol)の溶液を室温で攪拌した。30分後、この反応物を徹底的に濃縮した。得られた残渣を4:1のジクロロメタン：ジメチルホルムアミドの溶液(1.3mL)に溶解させた。この溶液に(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(28mg, 0.13mmol)およびCOMU(56mg, 0.13mmol)を添加し、そしてこの反応物を0℃まで冷却した。ジオソプロピルエチルアミン(0.092mL, 0.53mmol)を添加し、そしてこの反応物を0℃で20分間攪拌した。この反応をギ酸(0.05mL)の添加によりクエンチし、そして徹底的に濃縮した。得られた残渣を分取逆相HPLC(Gemini, 10%~60%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により精製して、(R)-2-((S)-2-(5-(7-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル) - 2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル(28mg, 24%)を得た。LCMS-E SI⁺: calculated for C₅₀H₅₀F₂N₈O₆: 897.0; observed [M+1]⁺: 898.1。

20

30

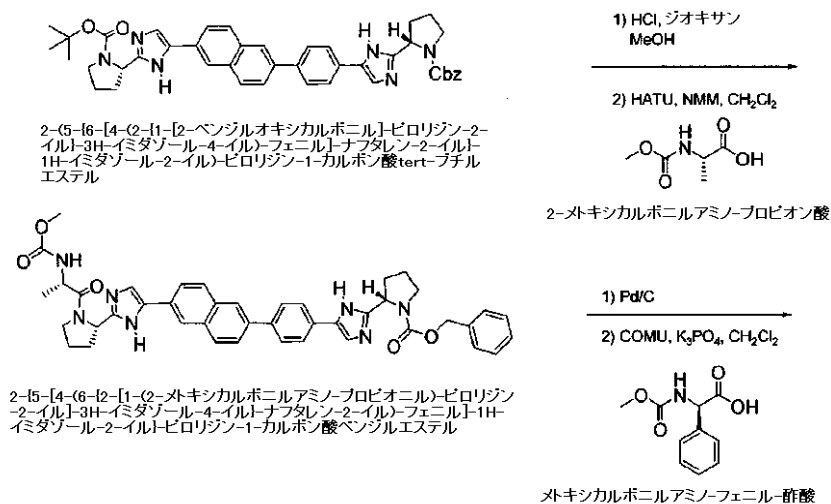
40

【2742】

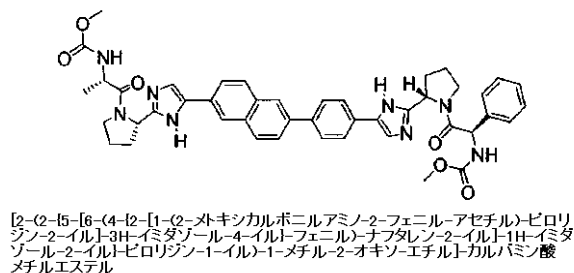
(実施例LG)

【2743】

【化 1 1 5 5】



10



20

2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-ベンジルオキシカルボニル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル。この化合物を、実施例ERに記載される手順に従って調製した。

【2744】

30

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノプロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル：この化合物を、(1-{2-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを作製するために使用した手順(実施例GG)に従って、2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-ベンジルオキシカルボニル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.502g, 0.708mmol)および2-メトキシカルボニルアミノプロピオン酸(0.190g, 1.29mmol)を使用して調製して、2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノプロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(0.74g, 収率>99%)を白色固体として得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₄₃H₄₃N₇O₅: 737.33 (M⁺); Found: 738.79 (M+H⁺)。

40

【2745】

[2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-1-メチル-2-オキシ-エチル)-カルバミン酸メチルエステル

50

20

【化 1 1 5 6】



(S)-2-(5-(7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルと2, 7-ビス(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメンとの混合物:(2S, 2'S)-2, 2'-((5, 5'-((5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ージピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(505mg, 0.74mmol)、ジオキササン中4Mの塩化水素(1.85mL, 7.4mmol)、ジオキササン(10mL)およびメタノール(2mL)の溶液を室温で攪拌した。2.5時間後、この反応物を濃縮した。得られた残渣をトルエンに懸濁させ、そして徹底的に濃縮して、(S)-2-(5-(7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルと2, 7-ビス(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメンとをおよそ1:1のモル比で含む粗製混合物を得た。この混合物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

10

20

【2748】

(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル:先の工程で得られた(S)-2-(5-(7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルと2, 7-ビス(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメンとの混合物をジメチルホルムアミド(6mL)に溶解させた。この溶液に(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(194mg, 1.11mmol)、HATU(309mg, 0.81mmol)、およびN-メチルモルホリン(0.24mL, 2.2mmol)を添加した。この反応物を室温で30分間攪拌し、次いでギ酸(0.05mL)の添加によりクエンチした。この反応物を濃縮し、そして得られた残渣を分取逆相HPLC(Gemini, 10%~45%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により精製して、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル(59mg, 12%)をトリス-TFA塩として得た。この反応からはまた、(S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(124mg, 23%)および(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-((5, 5'-((5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル(50mg, 8%)が単離された。

30

40

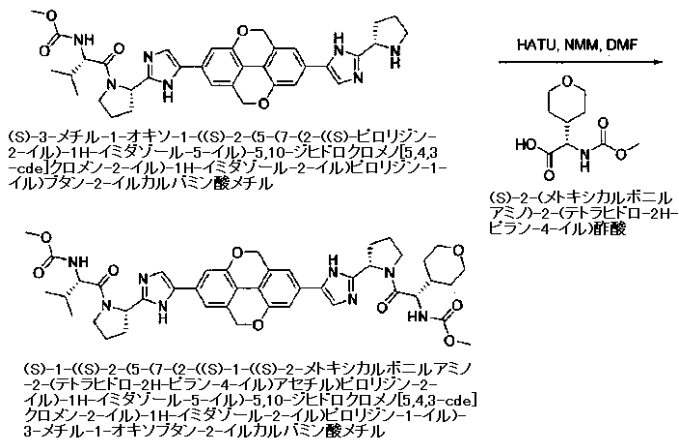
【2749】

50

(実施例 L I)

【2750】

【化1157】



10

(S)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル：(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチルのトリス-TFA塩(59mg)のメタノール中の溶液をイオン交換カラム(StratospheresTM PL-HCO₃M P SPE, Part # : PL3540-C603)で濾過した。このカラムをメタノールですすぎ、そしてその濾液を濃縮して、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル(36mg, 0.056mmol)を遊離塩基として得た。この物質をジメチルホルムアミド(2mL)に溶解させた。この溶液の半分を次の工程で使用した。この溶液(1mL, 0.028mmol)に(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸(12.3mg, 0.057mmol)、HATU(12.8mg, 0.034mmol)およびN-メチルモルホリン(0.009mL, 0.08mmol)を添加した。この反応物を室温で20分間攪拌し、次いでギ酸(0.03mL)の添加によりクエンチした。この反応物を濃縮し、そして得られた残渣を分取逆相HPLC(Gemini, 10%~45%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により精製して、(S)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(20mg, 85%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculate for C₄₄H₅₂N₈O₉: 836.39; observed [M+]⁺: 837.49。

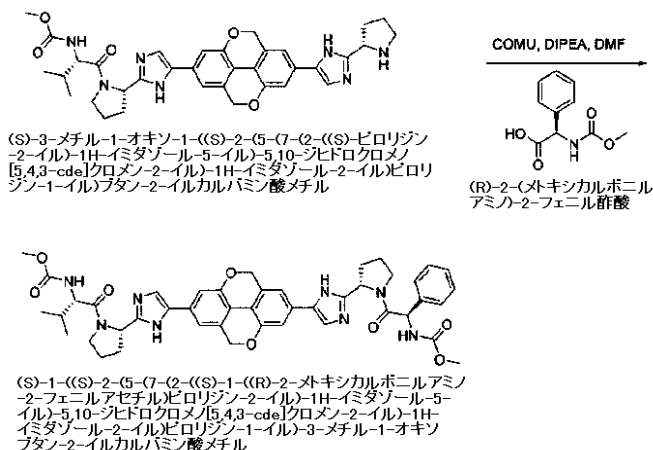
【2751】

50

(実施例 L J)

【2752】

【化1158】



10

20

30

40

(S)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: (S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチルのトリス-TFA塩(59mg)のメタノール中の溶液をイオン交換カラム(StratospheresTM PL-HCO₃MP SPE, Part #: PL3540-C603)で濾過した。このカラムをメタノールですすぎ、そしてその濾液を濃縮して、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル(36mg, 0.056mmol)を遊離塩基として得た。この物質をジメチルホルムアミド(2mL)に溶解させた。この溶液の半分を次の工程で使用した。この溶液(1mL, 0.028mmol)に、0℃で、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(11.7mg, 0.056mmol)、COMU(13.2mg, 0.031mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.015mL, 0.084mmol)を添加した。この反応物を0℃で20分間攪拌し、次いでギ酸(0.03mL)の添加によりクエンチした。この反応物を濃縮し、そして得られた残渣を分取逆相HPLC(Gemini, 10%~45%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により精製して、(S)-1-((S)-2-(5-(7-(2-((S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(19mg, 82%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₅H₄₈N₈O₈: 828.91; observed [M+1]⁺: 829.75。

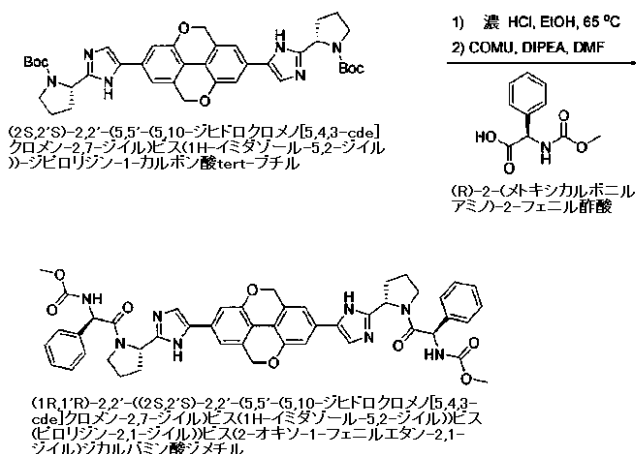
【2753】

50

(実施例 L K)

【2754】

【化1159】



10

20

30

40

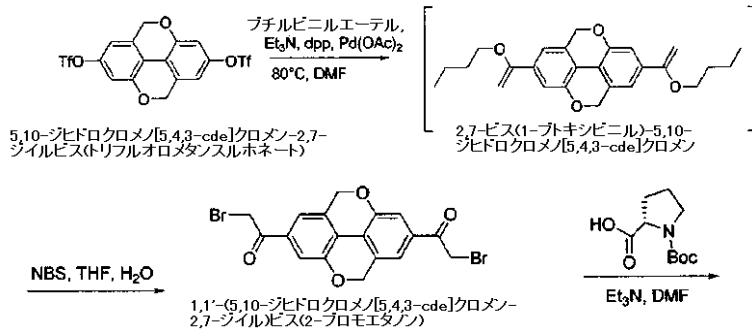
(1R, 1' R) - 2, 2' - ((2S, 2' S) - 2, 2' - (5, 5' - (5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(2-オキソ-1-フェニルエタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル: (2S, 2' S) - 2, 2' - (5, 5' - (5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))-ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (190 mg, 0.28 mmol) および濃塩酸 (1 mL) のエタノール (10 mL) 中の溶液を 65 °C で加熱した。35 分後、この反応物を濃縮した。その残渣をトルエンに懸濁させ、そして徹底的に濃縮した。この脱保護アミンの一部分 (49 mg, 0.078 mmol) をジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させた。この溶液に 0 °C で、(R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (49 mg, 0.23 mmol)、COMU (73 mg, 0.17 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.068 mL, 0.39 mmol) を添加した。30 分後、この反応をギ酸 (0.03 mL) の添加によりクエンチした。この反応物を濃縮し、そして得られた残渣を分取逆相 HPLC (Gemini, 10% ~ 50% の ACN / H₂O + 0.1% の TFA) により精製した。生成物を含む HPLC 画分を合わせ、そして濃縮して、ほとんどのアセトニトリルを除去した。生成物を含む溶液が塩基性になるまで、飽和 NaHCO₃ 水溶液を添加した。その水相を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで 1 回洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮して、(1R, 1' R) - 2, 2' - ((2S, 2' S) - 2, 2' - (5, 5' - (5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(2-オキソ-1-フェニルエタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル (45.4 mg, 67%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₈H₄₆N₈O₈: 862.93; observed [M+1]⁺: 863.73。

【2755】

(実施例 L L)

【2756】

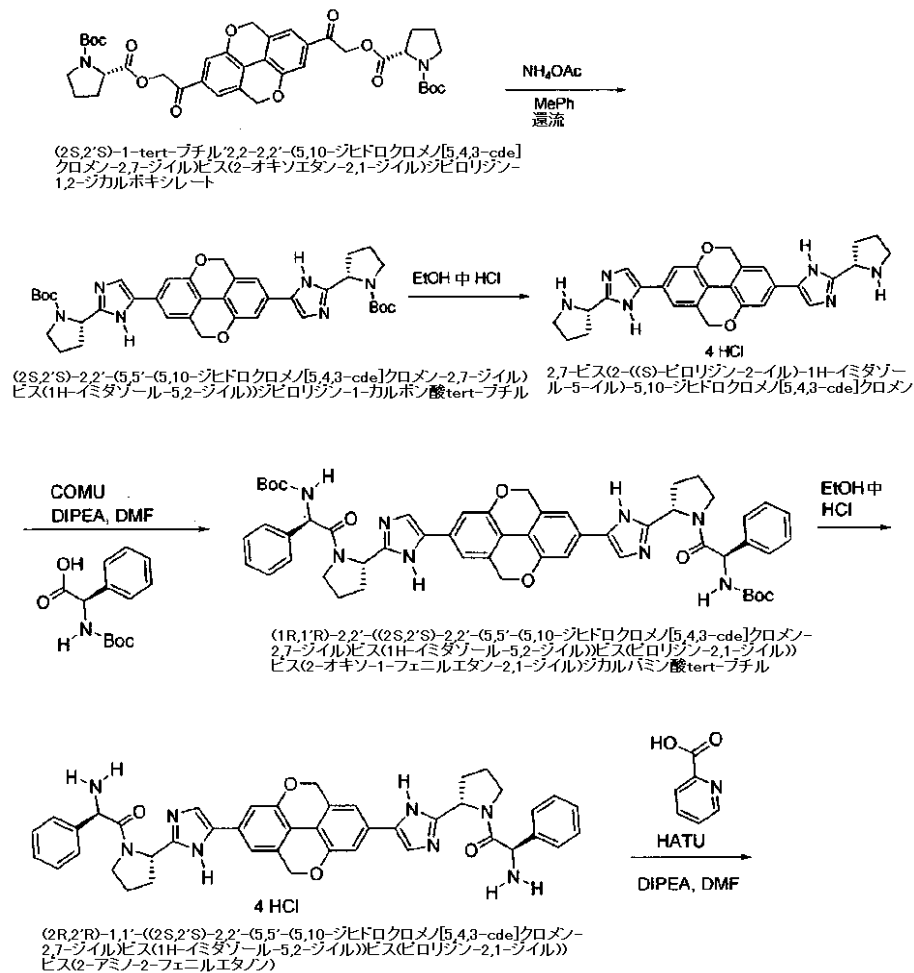
【化 1 1 6 0】



10

【 2 7 5 7 】

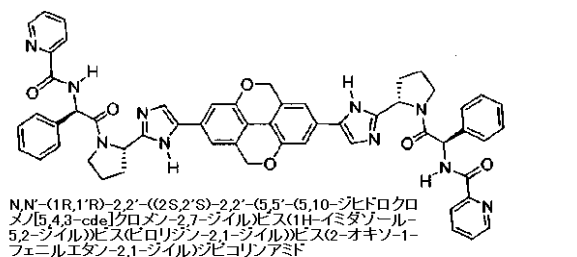
【化 1 1 6 1】



20

30

40



50

5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイルビス(トリフルオロメタンスルホネート)(5.06g, 10.09mmol)およびトリエチルアミン(5.9mL, 40mmol)のDMF(100mL)中の溶液を、アルゴンで15分間脱気し、次いで1, 3-ジフェニルホスフィノプロパン(412mg, 1mmol)および酢酸パラジウム(224mg, 1mmol)をアルゴン下で添加した。この混合物を80℃で一晩加熱した。この反応混合物をロータリーエバポレーションにより濃縮し、そして高真空下で一晩さらに乾燥させて、中間体である2, 7-ビス(1-ブトキシビニル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメンを粗製褐色固体として得た。この固体のDMSO-d₆中での¹H-NMRは、所望の生成物およびトリエチルアンモニウムトリフレートと一致する。

10

【2758】

中間体である2, 7-ビス(1-ブトキシビニル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメンをTHF(51mL)、水(17mL)、次いでN-ブロモスクシンイミド(3.74g, 21mmol)で処理し、そして室温で攪拌した。この暗色の溶液は、15分以内で橙色の懸濁物になる。1.5時間後、200mLの酢酸エチルを添加し、そしてこの混合物を濾過した。集めた固体を、60mLずつの水で2回、60mLずつの酢酸エチルで3回、そして60mLずつのジエチルエーテルで3回洗浄した。この固体を風乾して、3.15g(収率69.6%)を黄色粉末として得た。DMSO-d₆中での¹H-NMRは、生成物Cと一致し、少量の未知の不純物を含む。注記：生成物Cは、DMSOに溶解させるためにいくつかの加熱を必要とする。

20

【2759】

1, 1'-(5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(2-プロモエタノン)(2.7g, 5.5mmol)と(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(2.61g, 13.75mmol)との、50mLのDMF中の混合物に、トリエチルアミン(2.4mL, 13.75mmol)を添加した。この反応物を室温で一晩攪拌した。この粗製反応混合物を150mLの水で希釈し、そして得られた沈殿物を減圧濾過により暗黄色固体(3.18g, 4.41mmol)として(2S, 2'S)-1-tert-ブチル', 2-2, 2'-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(2-オキソエタン-2, 1-ジイル)ジピロリジン-1, 2-ジカルボキシレートを集めた。

30

【2760】

(2S, 2'S)-1-tert-ブチル', 2-2, 2'-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(2-オキソエタン-2, 1-ジイル)ジピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(3.18g, 4.41mmol)、酢酸アンモニウム(3.4g, 44.1mmol)およびトルエン(40mL)の混合物を2時間加熱還流し、次いで室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。これにより沈殿物が生じ、これを減圧濾過により集めた(1.89g)。その濾液を濃縮し、そしてDCM中0%~10%のメタノールを使用してクロマトグラフィーで分離して、さらに0.96gを得た。合計収量2.85gの(2S, 2'S)-2, 2'-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル)ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。

40

【2761】

(2S, 2'S)-2, 2'-5, 5'-(5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル)ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.96g, 1.41mmol)を20mLのエタノール中1.25NのHClで40℃で3時間処理した。濃縮後、100mLのジエチルエーテルで粉砕して、2, 7-ビス(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-c

50

d e] クロメン四塩酸塩 (700.7 mg, 1.19 mmol) を暗橙色固体として得た。

【2762】

(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (90 mg)、2,7-ビス(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン四塩酸塩 (118 mg)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (216 μ L) の、2 mLのDMF中の溶液に、(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスフェート (172 mg) を氷浴中で添加した。さらなる(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (60 mg, 0.238 mmol) および(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスフェートを、LCMSにより判断してこの反応が完了するまで、少量ずつ添加した。この粗製反応混合物を飽和重炭酸ナトリウムで塩基性化し、そして酢酸エチルに抽出した。この酢酸エチル溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。この粗製生成物を、シリカゲルカラムを通して酢酸エチル中0%~20%のメタノールの勾配で溶出することにより精製して、36.9 mgの(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((5,5'-((5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(2-オキソ-1-フェニルエタン-2,1-ジイル)ジカルバミン酸tert-ブチルを得た。

10

20

【2763】

(1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((5,5'-((5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(2-オキソ-1-フェニルエタン-2,1-ジイル)ジカルバミン酸tert-ブチル (514 mg, 0.75 mmol) を10 mLのエタノール中1.25 Nの塩化水素で処理し、そして40℃で3時間温め、次いで室温で一晩攪拌した。次いで、この粗製反応混合物を高真空下5時間乾燥させて、483 mgの(2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((5,5'-((5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(2-アミノ-2-フェニルエタノン)四塩酸塩を琥珀色固体として得た。

30

【2764】

(2R,2'R)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-((5,5'-((5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(2-アミノ-2-フェニルエタノン)四塩酸塩 (25 mg, 0.028 mmol)、ピコリン酸 (8 mg, 0.063 mmol) および2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (27 mg, 0.070 mmol) を、1 mLのDMF中10%のN,N-ジイソプロピルエチルアミン中で合わせ、LCMSにより判断して完了するまで、室温で攪拌した。この粗製反応混合物を0.5 mLずつのギ酸、水、およびアセトニトリルで希釈し、0.2 μ mのシリンジフィルタで濾過し、そして10%~41%の有機相の勾配を使用する逆相HPLCにより精製した。凍結乾燥により、N,N'-((1R,1'R)-2,2'-((2S,2'S)-2,2'-((5,5'-((5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(2-オキソ-1-フェニルエタン-2,1-ジイル)ジピコリンアミドをトリフルオロ酢酸塩 (13.8 mg) として得た。

40

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₆H₄₈N₁₀O₆: 956.3

50

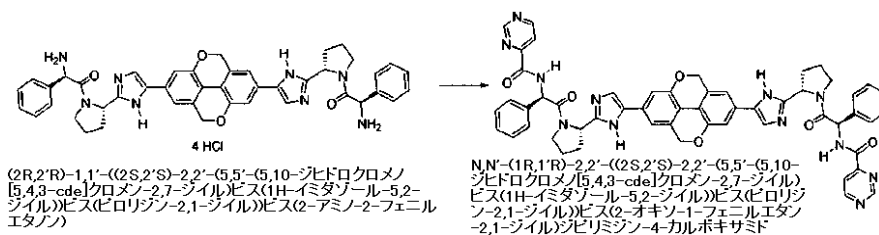
8 (M⁺) ; Found : 957.8 (M+H⁺)。

【2765】

(実施例 L L - 1)

【2766】

【化1162】



10

(2R, 2'R) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (5, 5' - (5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(2-アミノ-2-フェニルエタノン)四塩酸塩(20mg, 0.022mmol)、ピリミジン-4-カルボン酸(7mg, 0.06mmol)および2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(30mg, 0.073mmol)を1mLのDMF中10%のN, N-ジイソプロピルエチルアミンと合わせ、そしてLCMSにより判断して完了するまで室温で攪拌した。この粗製反応混合物を0.5mLずつのギ酸、水、およびアセトニトリルで希釈し、0.2μmのシリンジフィルタで濾過し、そして10%~52%の有機相の勾配を使用する逆相HPLCにより精製した。凍結乾燥により、N, N'-(1R, 1'R)-2, 2'-(2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(2-オキソ-1-フェニルエタン-2, 1-ジイル)ジピリミジン-4-カルボキサミドをトリフルオロ酢酸塩(2.5mg)として得た。

20

30

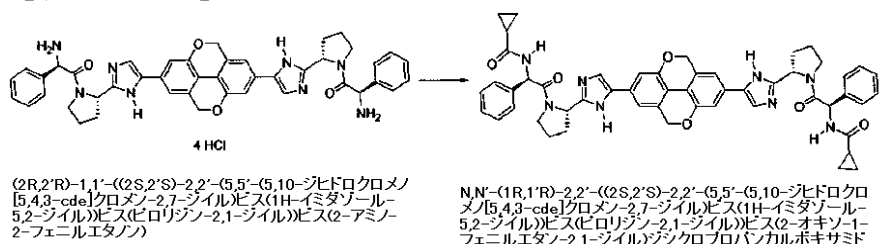
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₄H₄₆N₁₂O₆: 958.37 (M⁺) ; Found: 959.7 (M+H⁺)。

【2767】

(実施例 LM)

【2768】

【化1163】



40

(2R, 2'R) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (5, 5' - (5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(2-ア

50

ミノ-2-フェニルエタノン) 四塩酸塩 (24 mg, 0.027 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (28 μ L, 0.162 mmol) のジメチルホルムアミド (300 μ L) 中の溶液に、シクロプロパンカルボニルクロリド (5.5 mg, 0.053 mmol) を添加した。この反応物を室温で3時間攪拌した。この粗製反応混合物を10滴のギ酸、5滴の水、およびメタノールで希釈して、1.2 mLの総体積にし、0.2 μ mのシリンジフィルタで濾過し、そして10%~60%の有機相の勾配を使用する逆相HPLCにより精製した。凍結乾燥により、N, N'-(1R, 1'R)-2, 2'-((2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(2-オキソ-1-フェニルエタン-2, 1-ジイル)ジシクロプロパンカルボキサミドをトリフルオロ酢酸塩 (6.3 mg) として得た。

10

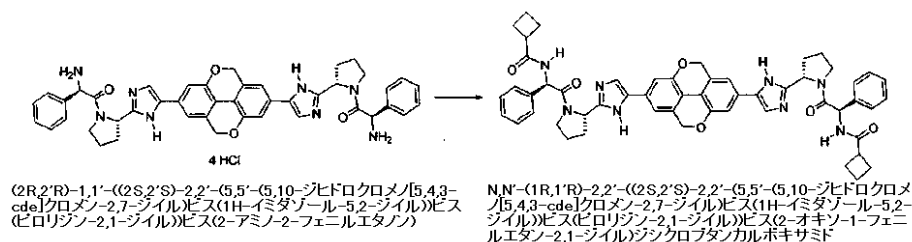
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₂H₅₀N₈O₆: 882.39 (M⁺); Found: 883.8 (M+H⁺)。

【2769】

(実施例 LN)

【2770】

【化1164】



20

(2R, 2'R)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(2-アミノ-2-フェニルエタノン) 四塩酸塩 (24 mg, 0.027 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (28 μ L, 0.162 mmol) のジメチルホルムアミド (300 μ L) 中の溶液に、シクロブタンカルボニルクロリド (6.0 mg, 0.053 mmol) を添加した。この反応物を室温で3時間攪拌した。この粗製反応混合物を10滴のギ酸、5滴の水、およびメタノールで希釈して、1.1 mLの総体積にし、0.2 μ mのシリンジフィルタで濾過し、そして10%~46%の有機相の勾配を使用する逆相HPLCにより精製した。凍結乾燥により、N, N'-(1R, 1'R)-2, 2'-((2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(2-オキソ-1-フェニルエタン-2, 1-ジイル)ジシクロブタンカルボキサミドをトリフルオロ酢酸塩 (4.5 mg) として得た。

30

40

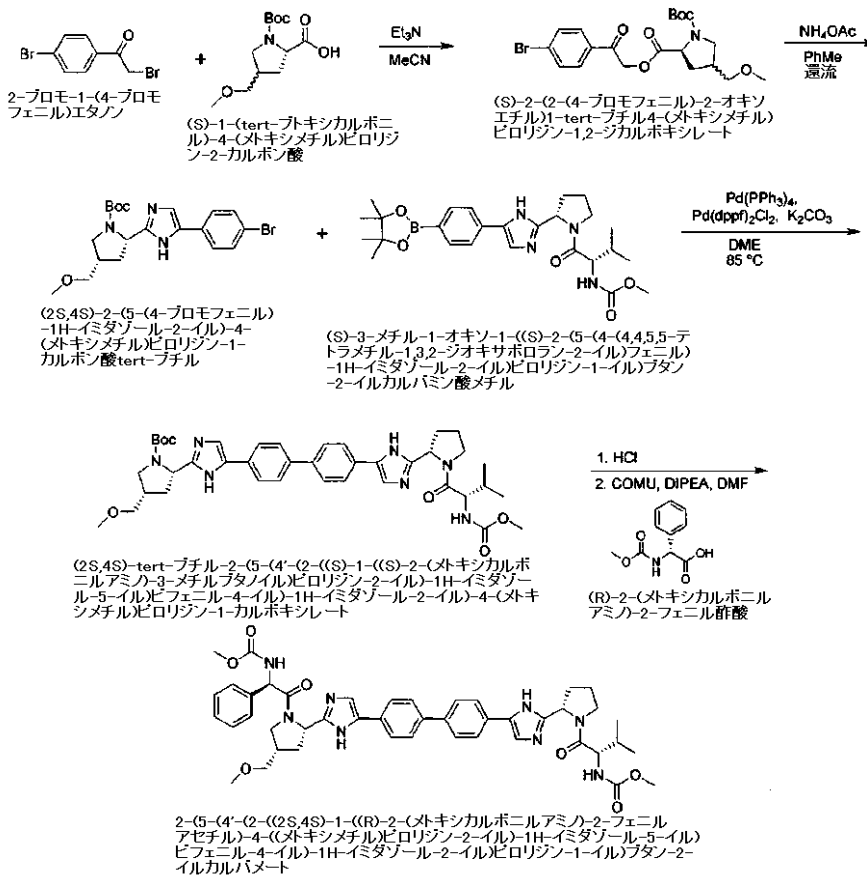
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₄H₅₄N₈O₆: 910.42 (M⁺); Found: 911.9 (M+H⁺)。

【2771】

(実施例 LO)

【2772】

【化 1 1 6 5】



10

20

(S)-2-(2-(4-プロモフェニル)-2-オキシエチル)-1-tert-ブチル-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート

30

2-ブロモ-1-(4-プロモフェニル)エタノン (2.3 g, 8.39 mmol) および (S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-カルボン酸 (2.61 g, 10.06 mmol) の MeCN (100 mL) 中の溶液に、Et₃N (1.26 mL, 9.24 mmol) を添加した。一晩攪拌した後に、この溶液を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (3.32 g) を得た。

【2773】

(2S,4S)-2-(5-(4-プロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

40

(S)-2-(2-(4-プロモフェニル)-2-オキシエチル)-1-tert-ブチル-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (3.32 g, 7.27 mmol) の PhMe (100 mL) 中の溶液に、NH₄OAc (11.2 g, 145.5 mmol) を添加した。この溶液を一晩加熱還流した。この溶液を冷却し、そして EtOAc で希釈し、H₂O、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (1.46 g) を得た。

【2774】

(2S,4S)-tert-ブチル-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル

50

)-1H-イミダゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート

(2S, 4S)-2-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (520 mg, 1.19 mmol) と (S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(4-(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)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル) ブタン-2-イルカルバミン酸メチル (651 mg, 1.31 mmol) とを DME (12 mL) 中で合わせた。Pd(PPh₃)₄ (138 mg, 0.12 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (88 mg, 0.12 mmol) および K₂CO₃ (2M H₂O, 1.96 mL, 3.9 mmol) を添加し、そしてこの溶液を N₂ で 10 分間脱気した。この溶液を 85℃まで加熱し、そして 5 時間攪拌した。室温まで冷却した後に、この溶液を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (387 mg) を得た。

10

【2775】

2-(5-(4'-(2-((2S, 4S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-4-((メトキシメチル) ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル) ブタン-2-イルカルバメート

DCM (5 mL) および MeOH (1 mL) 中の (2S, 4S)-tert-ブチル-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル) ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボキシレート (187 mg, 0.26 mmol) に、HCl (ジオキサン中 4M, 1.5 mL) を添加した。この溶液を 4 時間攪拌し、そしてその溶媒を除去した。この中間体を DMF (3 mL) に溶解させた。(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (54 mg, 0.26 mmol)、COMU (124 mg, 0.26 mmol)、および DIPEA (0.23 mL, 1.3 mmol) を順番に添加した。この溶液を一晩攪拌し、そしてこの混合物を HPLC により精製して、生成物 (58.8 mg) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₀N₈O₇: 816.94 (M⁺); Found: 817.34 (M+H⁺)。

20

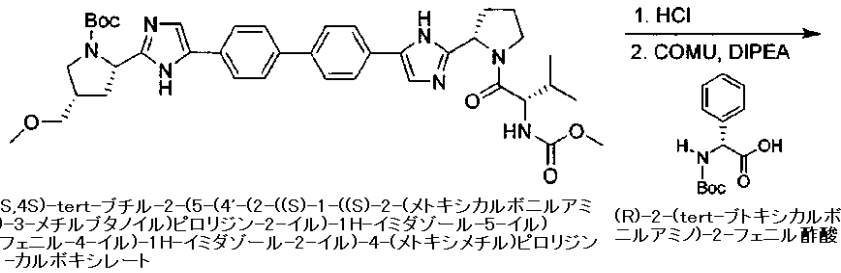
30

【2776】

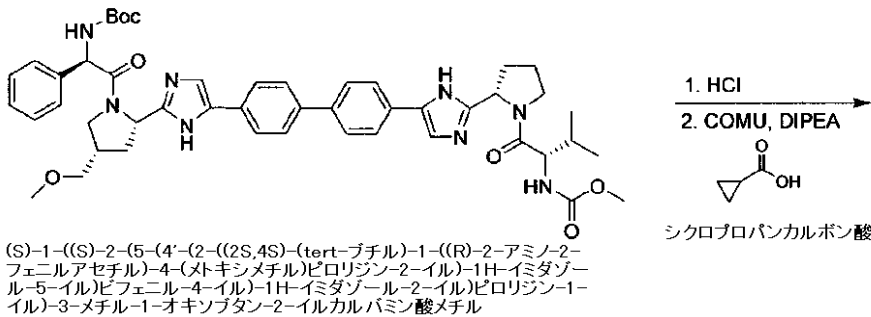
(実施例 LP)

【2777】

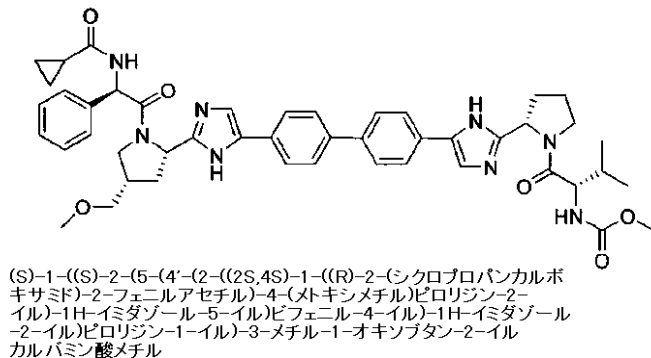
【化 1 1 6 6】



10



20



30

メチル- (S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (4 ' - (2 - ((2 S , 4 S) - (t e r t - ブチル) - 1 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルアセチル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル

DCM (5 mL) および MeOH (1 mL) 中の (2S, 4S) - tert-ブチル-2-(5-(4'-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (191 mg, 0.26 mmol) に、HCl (ジオキサン中 4 M, 1.0 mL) を添加した。この溶液を 16 時間攪拌し、そしてその溶媒を除去した。この中間体を DMF (5 mL) に溶解させた。(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (65 mg, 0.26 mmol)、COMU (124 mg, 0.26 mmol)、および DIPEA (0.23 mL, 1.3 mmol) を順番に添加した。この溶液を 2 時間攪拌し、MeOH/EtOAc (1:10) で希釈し、飽和 NaHCO₃ で 2 回およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。これをシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (187 mg) を得た。

50

【2778】

(S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((2S, 4S)-1-((R)-2-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

DCM (5 mL) および MeOH (1 mL) 中の (S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((2S, 4S)-tert-ブチル)-1-((R)-2-アミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (187 mg, 0.22 mmol) に、HCl (ジオキサン中 4 M, 1.0 mL) を添加した。この溶液を 16 時間攪拌し、そしてその溶媒を除去した。この中間体を DMF (5 mL) に溶解させた。シクロプロパンカルボン酸 (34 μ L, 0.44 mmol)、COMU (104 mg, 0.22 mmol)、および DIPEA (0.19 mL, 1.09 mmol) を順番に添加した。この溶液を 30 分間攪拌した。これを HPLC により精製して、生成物 (66.5 mg) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₀N₈O₇: 826.98 (M⁺); Found: 827.37 (M+H⁺)。 10

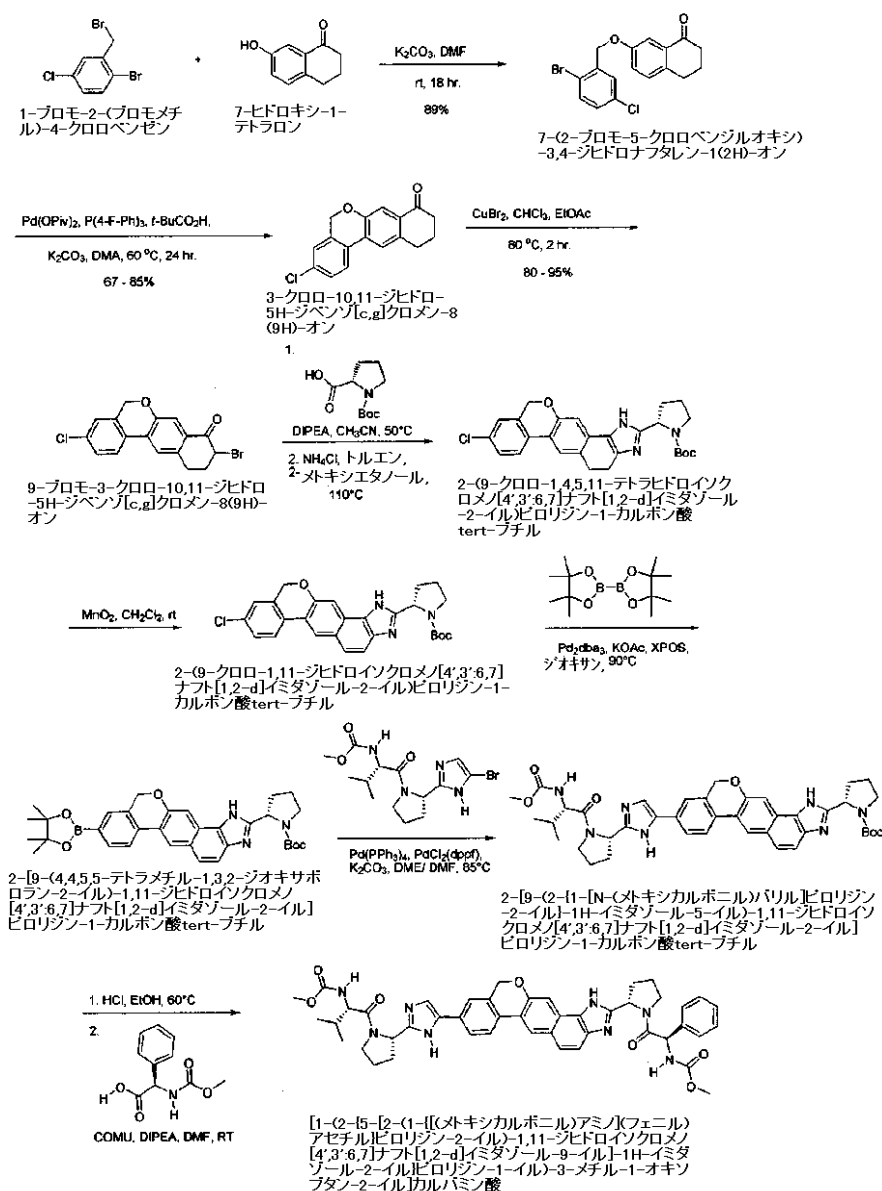
【2779】

(実施例 LQ)

【2780】

20

【化 1 1 6 7】



10

20

30

40

50

7-(2-ブロモ-5-クロロベンジルオキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン

7-ヒドロキシ-1-テトラロン (13.9 g, 85.7 mmol) および 1-ブロモ-2-(プロモメチル)-4-クロロベンゼン (25.6 g, 90.0 mmol) のジメチルホルムアミド (850 mL) 中の攪拌溶液に、炭酸カリウム (24 g, 172 mmol) を添加した。この反応物をアルゴン下で 18 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (1 L) で希釈した。この有機物を水で 3 回、およびブラインで 1 回洗浄した。次いで、その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた油状物にメタノール (500 mL) を添加し、そしてこの懸濁物を 30 分間攪拌した。7-(2-ブロモ-5-クロロベンジルオキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン (27.8 g, 収率 89%) を濾過により単離した。

【2781】

3-クロロ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,g]クロメン-8(9H)-オン

ピバル酸パラジウム (I I) (1.18 g, 3.8 mmol)、トリ(4-フルオロフェニル)ホスフィン(1.20 g, 3.8 mmol)、ピバル酸(2.33 g, 22.8 mmol)および炭酸カリウム(31.8 g, 228 mmol)を含む1 Lのフラスコに、7-(2-ブロモ-5-クロロベンジルオキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(27.8 g, 76.2 mmol)のジメチルアセトアミド(380 mL)中の溶液を添加した。このフラスコを排気してアルゴンで満たし直すことを5回行い、次いでアルゴン下60℃で24時間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、そしてMTBEおよび水で希釈した。得られた二相混合物を3時間攪拌し、そしてセライトで濾過し、MTBEですすいだ。その濾液の有機層を分離し、次いで水で2回、ブラインで1回洗浄した。次いで、その有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサノール/DCM)により精製して、3-クロロ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,g]クロメン-8(9H)-オン(14.4 g, 収率67%)をオフホワイトの固体として得た。

10

【2782】

9-ブロモ-3-クロロ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,g]クロメン-8(9H)-オン

3-クロロ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,g]クロメン-8(9H)-オン(14.8 g, 52 mmol)の、クロロホルム(50 mL)および酢酸エチル(50 mL)中の混合物に、臭化銅(I I)(24.3 g, 104 mmol)を添加した。この反応物を80℃で2時間加熱し、次いで室温まで冷却した。この混合物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和水性塩化アンモニウムと水性水酸化アンモニウムとの5:1の溶液(約38%)で2回洗浄し、そして水で1回洗浄した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、9-ブロモ-3-クロロ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,g]クロメン-8(9H)-オン(18.5 g, 収率>95%)を純度>95%で得た。

20

【2783】

注記：この反応は常にクリーンなわけではない。過剰な臭素化が起こる場合もあり、有意な出発物質が存在する場合もある。これらの不純物は、フラッシュカラムクロマトグラフィーにより除去することができる。

【2784】

2-(9-クロロ-1,4,5,11-テトラヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)シクロペンタンカルボン酸(10.17 g, 47.25 mmol)および9-ブロモ-3-クロロ-10,11-ジヒドロ-6H-ナフト[2,3-c]クロメン-8(9H)-オン(5.7 mg, 15.7 mmol)のアセトニトリル(50 mL)中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(11.11 mL, 64 mmol)を添加した。この反応物を50℃で4時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。得られた粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S)-1-2-(3-クロロ-8-オキソ-8,9,10,11-テトラヒドロ-5H-ナフト[c,g]クロメン-9-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボン酸tert-ブチル(4.52 g, 58%)を得た。(2S)-1-2-(3-クロロ-8-オキソ-8,9,10,11-テトラヒドロ-6H-ナフト[2,3-c]クロメン-9-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボン酸tert-ブチル(3.27 mg, 6.56 mmol)の、トルエン(11 mL)と2-メトキシエタノール(0.7 mL)との混合物中の溶液に、酢酸アンモニウム(5.06 g, 65.6 mmol)を添加した。この反応混合物を110℃で3時間加熱し、室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-(9-クロロ-1,4,5,11-テトラヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミ

30

40

50

ダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.95 g, 61%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₂₇H₂₈ClN₃O₃₄ : 477.98; observed [M+1]⁺: 478.47。

【2785】

2-(9-クロロ-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル。2-(9-クロロ-1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.9 g, 3.96 mmol) のジクロロメタン (35 mL) 中の溶液に、酸化マンガン (IV) (17 g, 198 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で18時間攪拌し、酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-(9-クロロ-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.52 g, 81%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculate for C₂₇H₂₆ClN₃O₃₄ : 475.9; observed [M+1]⁺: 476.45。

【2786】

2-[9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル: 2-(9-クロロ-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.52 g, 3.17 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.21 g, 4.75 mmol)、酢酸カリウム (934 mg, 9.52 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (116 mg, 0.13 mmol) および 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル (121 mg, 0.08 mmol) の 1, 4-ジオキサン (16 mL) 中の脱気混合物を 90 °C で 1.5 時間加熱し、室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-[9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.7 g, 94%) を得た。

【2787】

2-[9-(2-{1-[N-(メトキシカルボニル)バリル]ピロリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-5-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル: (S)-1-((S)-2-(5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (1.48 g, 3.97 mmol)、2-[9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.88 g, 1.48 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (191 mg, 0.16 mmol) およびジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (242 mg, 0.33 mmol) の、1, 2-ジメトキシエタン (37.0 mL) とジメチルホルムアミド (6 mL) との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液 (水中 2 M, 5 mL, 9.93 mmol) を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで 85 °C アルゴン下で 18 時間加

10

20

30

40

50

熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-[9-(2-{1-[N-(メトキシカルボニル)バリル]ピロリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (1.45 mg, 59%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for $\text{C}_{41}\text{H}_{47}\text{N}_7\text{O}_6$ ₇₃: 733.86; observed [M+1]⁺: 734.87。

【2788】

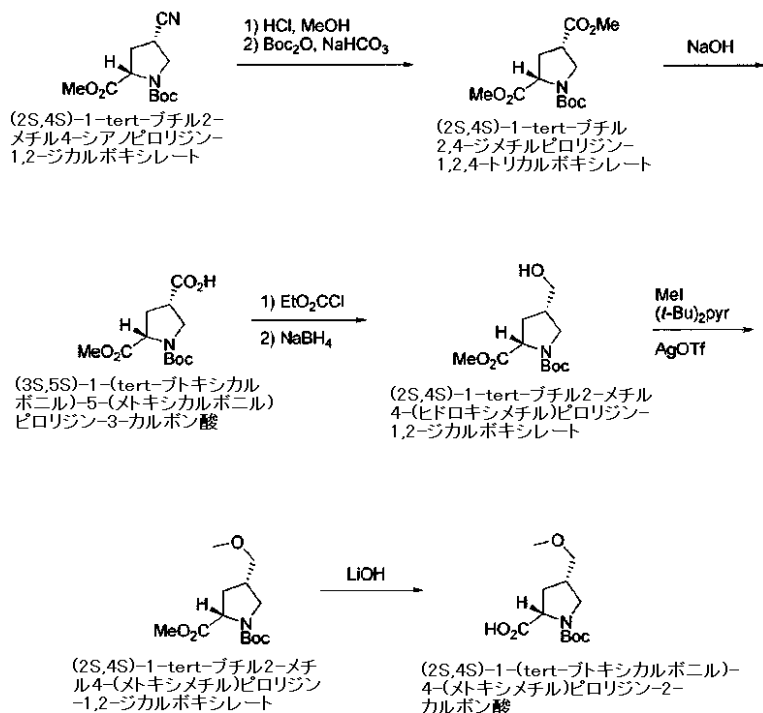
[1-(2-{5-[2-(1-{[(メトキシカルボニル)アミノ](フェニル)アセチル]ピロリジン-2-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸: 2-[9-(2-{1-[N-(メトキシカルボニル)バリル]ピロリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (462 mg, 0.63 mmol)、エタノール (6 mL) および濃 HCl (2 mL) の溶液を 60 °C で 1 時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質を DCM (6 mL) に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (172 mg, 0.82 mmol) および COMU (311 mg, 0.73 mmol) の DMF (6 mL) 中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (330 μL, 1.89 mmol) を添加した。室温で 18 時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮し、そして分取逆相 HPLC (Gemini, 15%~45% の ACN/H₂O+0.1% の TFA) により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、[1-(2-{5-[2-(1-{[(メトキシカルボニル)アミノ](フェニル)アセチル]ピロリジン-2-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸 (231 mg, 45%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculate for $\text{C}_{46}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_7$ ₈: 824.92; observed [M+1]⁺: 826.00。

【2789】

(実施例 LR)

【2790】

【化 1 1 6 8】



10

20

(2S,4S)-1-tert-ブチル2,4-ジメチルピロリジン-1,2,4-トリカルボキシレート。(2S,4S)-1-tert-ブチル2-メチル4-シアノピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(9.0g, 35.4mmol)のMeOH(196mL)中の溶液に、HCl(1,4-ジオキササン中4M, 100mL, 403mmol)を添加した。この溶液を室温で16時間攪拌し、そして減圧中で濃縮した。この粗製中間体をEtOAc(180mL)に溶解させ、そして水性重炭酸塩(飽和)で塩基性化した。ジ炭酸ジ-tert-ブチル(8.5g, 38.9mmol)を添加し、そしてこの二相性溶液を室温で12時間攪拌した。次いで、これらの層を分離し、そしてその水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(15%~40%~100%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、(2S,4S)-1-tert-ブチル2,4-ジメチルピロリジン-1,2,4-トリカルボキシレート(9.56g, 94%)を得た。

30

【2791】

(3S,5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(メトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸。(2S,4S)-1-tert-ブチル2,4-ジメチルピロリジン-1,2,4-トリカルボキシレート(9.56g, 33.3mmol)のTHF(70mL)中の溶液に、0℃(外部温度、氷浴)で、NaOH(1N水性, 33mL, 33.3mmol)を滴下により15分間かけて添加した。この溶液を0℃で5時間攪拌し、その後、HCl(1N)で酸性化した。この溶液をEtOAcで抽出した(3回)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(2%~5%~10%のMeOH/CH₂Cl₂)により精製して、(3S,5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(メトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸(6.38g, 70%)を得た。

40

【2792】

(2S,4S)-1-tert-ブチル2-メチル4-(ヒドロキシメチル)ピロリジ

50

ン-1, 2-ジカルボキシレート。(3S, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-(メトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸(6.38g, 23.3mmol)のTHF(116mL)中の溶液に、0℃(外部温度、氷浴)で、Et₃N(4.9mL, 35.0mmol)およびクロロギ酸エチル(2.7mL, 28.0mmol)を添加した。得られた溶液を0℃で45分間攪拌し、この間に、白色沈殿物が形成した。この反応混合物をセライトで濾過し、そして濃縮した。

【2793】

この粗製中間体をTHF(59mL)に溶解させ、そして0℃(外部温度、氷浴)まで冷却した。H₂O(59mL)中のNaBH₄(4.41g, 116.7mmol)をゆっくりと添加し、そして得られた溶液を0℃で2時間攪拌した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、そしてH₂Oで洗浄した。その水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(42%~69%~100%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、(2S, 4S)-1-tert-ブチル2-メチル4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(3.63g, 60%)を得た。

【2794】

(2S, 4S)-1-tert-ブチル2-メチル4-(メトキシメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート。(2S, 4S)-1-tert-ブチル2-メチル4-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(2.57g, 9.9mmol)のCH₂Cl₂(50mL)中の溶液に、AgOTf(4.07g, 15.8mmol)および2, 6-ジ-tert-ブチルピリジン(4.4mL, 19.8mmol)を添加した。この反応混合物を0℃(外部温度、氷浴)まで冷却し、そしてMeI(0.98mL, 15.8mmol)をゆっくりと添加した。得られたスラリーを0℃で1.5時間、そして室温で1.5時間攪拌した。このスラリーをCH₂Cl₂で希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を濃縮乾固させ、Et₂Oに溶解させ、そしてHCl(1N)およびブラインで洗浄した。その水層をEt₂Oで逆抽出し、そして合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(10%~75%~100%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、(2S, 4S)-1-tert-ブチル2-メチル4-(メトキシメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(2.11g, 78%)を得た。

【2795】

【化1168A】

¹H-NMR: 400

MHz, (CDCl₃) δ: (回転異性体の混合物、主要な方を報告) 4.20 (t, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.16 (t, 1H), 2.43 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-カルボン酸。(2S, 4S)-1-tert-ブチル2-メチル4-(メトキシメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(2.11g, 7.7mmol)の、THF(38mL)とMeOH(15mL)との混合物中の溶液に、LiOH(2.5M水性, 15mL, 38.6mmol)を添加した。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、そして水性HCl(1N)で酸性化した。所望の生成物をCH₂Cl₂で抽出した(4回)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮して、(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-カルボン酸(2.0g, 99%)を得た。

【2796】

¹H-NMR: 400

10

【 2 7 9 7 】

20



40

50

] クロメン-8 (9H)-オン (5.6 mg, 15.4 mmol) のアセトニトリル (60 mL) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (5.35 mL, 30.8 mmol) を添加した。この反応物を 50 °C で 18 時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮した。得られた粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S)-1-tert-ブチル-2-(3-クロロ-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-6H-ナフト[2, 3-c]クロメン-9-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (5.12 g, 61%) を得た。(2S)-1-tert-ブチル-2-(3-クロロ-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-6H-ナフト[2, 3-c]クロメン-9-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (5.11 mg, 9.42 mmol) の、トルエン (94 mL) と 2-メトキシエタノール (0.1 mL) との混合物中の溶液に、酢酸アンモニウム (23.5 g, 304 mmol) を添加した。この反応混合物を 110 °C で 18 時間加熱し、室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 4R)-tert-ブチル-2-(9-クロロ-4, 5-ジヒドロ-5H-ナフト[c, g]クロメノ[8, 9-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.05 g, 21%) および (2S, 4S)-tert-ブチル-2-(9-クロロ-4, 5-ジヒドロ-6H-ナフト[2, 3-c]クロメノ[8, 9-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (2.0 g, 41%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₂₉H₃₂ClN₃O₄: 522.0; observed [M+1]⁺: 522.2。

10

20

30

40

【2798】

(2S, 4S)-tert-ブチル-2-(9-クロロ-5H-ナフト[c, g]クロメノ[8, 9-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート。(2S, 4S)-tert-ブチル-2-(9-クロロ-4, 5-ジヒドロ-5H-ナフト[c, g]クロメノ[8, 9-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.99 g, 3.82 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 中の溶液に、酸化マンガン(IV) (10 g, 115 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 4S)-tert-ブチル-2-(9-クロロ-6H-ナフト[2, 3-c]クロメノ[8, 9-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.05 g, 21%) および (2S, 4S)-tert-ブチル-2-(9-クロロ-4, 5-ジヒドロ-6H-ナフト[2, 3-c]クロメノ[8, 9-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.64 g, 82%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₂₉H₃₀ClN₃O₄: 520.02; observed [M+1]⁺: 520.97。

【2799】

(2S, 4S)-tert-ブチル-4-(メトキシメチル)-2-(9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5H-ナフト[c, g]クロメノ[8, 9-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート: (2S, 4S)-tert-ブチル-2-(9-クロロ-5H-ナフト[c, g]クロメノ[8, 9-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート (649 mg, 2.5 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (635 mg, 2.5 mmol)、酢酸カリウム (368 mg, 3.7 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム (46 mg, 0.05 mmol) および 2

50

ージシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル (60 mg, 0.12 mmol) の1, 4-ジオキサン (7 mL) の脱気混合物を90℃で3時間加熱し、室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 4S)-4-(メトキシメチル)-2-(9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5H-ナフト [c, g] クロメノ [8, 9-d] イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (467 mg, 61%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₃₅H₄₂BN₃O₆: 611.54; observed [M+1]⁺: 612.96。

10

【2800】

(2S, 4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル) ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5H-ナフト [c, g] クロメノ [8, 9-d] イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル。(2S, 4S)-4-(メトキシメチル)-2-(9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5H-ナフト [c, g] クロメノ [8, 9-d] イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (467 mg, 0.76 mmol)、(S)-1-((S)-2-(5-プロモ-1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (342 mg, 0.92 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (44 mg, 0.04 mmol) およびジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (56 mg, 0.07 mmol) の、1, 2-ジメトキシエタン (11.0 mL) とジメチルホルムアミド (1.9 mL) との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液 (水中2M, 1.15 mL, 2.29 mmol) を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで85℃アルゴン下で18時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル) ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5H-ナフト [c, g] クロメノ [8, 9-d] イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (180 mg, 67%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculate d for C₄₃H₅₁N₇O₇: 777.91; observed [M+1]⁺: 778.84。

20

30

【2801】

{2-[2-{9-[2-(1-{2-[(メトキシカルボニル) アミノ]-3-メチルブタノイル} ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル}-4-(メトキシメチル) ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル} カルバミン酸メチル: (2S, 4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル) ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5H-ナフト [c, g] クロメノ [8, 9-d] イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (196 mg, 0.25 mmol)、エタノール (3 mL) および濃HCl (1 mL) の溶液を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質をDCM (6 mL) に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (69 mg, 0.33 mmol) およびCOMU (124 mg, 0.29 mmol) のDMF (4 mL) 中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (130 μL, 0.76 mmol) を添加した。室

40

50

温で2時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮し、そして分取逆相HPLC (Gemini, 15% ~ 45%のACN/H₂O + 0.1%のTFA) により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、{2-[2-{9-[2-(1-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル (84 mg, 39%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₈H₅₂N₈O₈: 868.98; observed [M+1]⁺: 870.11。

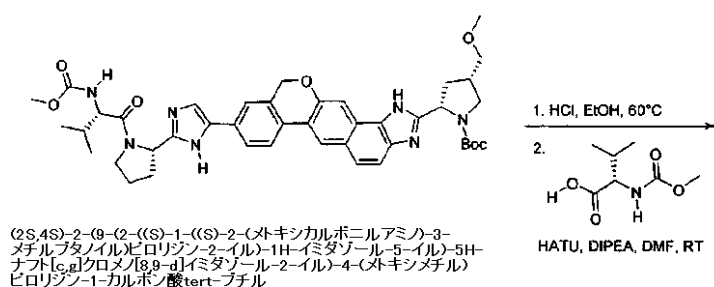
10

【2802】

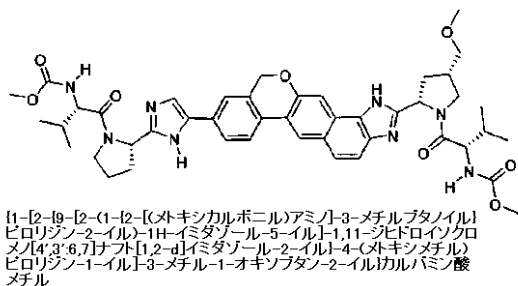
(実施例LS)

【2803】

【化1170】



20



30

{1-[2-[9-[2-(1-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸tert-ブチル (116 mg, 0.15 mmol)、エタノール (5 mL) および濃HCl (1 mL) の溶液を60°Cで1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質をDCM (10 mL) に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル酪酸 (38 mg, 0.22 mmol) およびHATU (79 mg, 0.21 mmol) のDMF (1.4 mL) 中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (270 μL, 1.5 mmol) を添加した。室温で18時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し

40

50

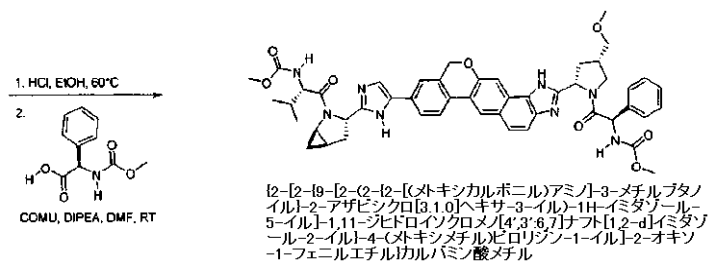
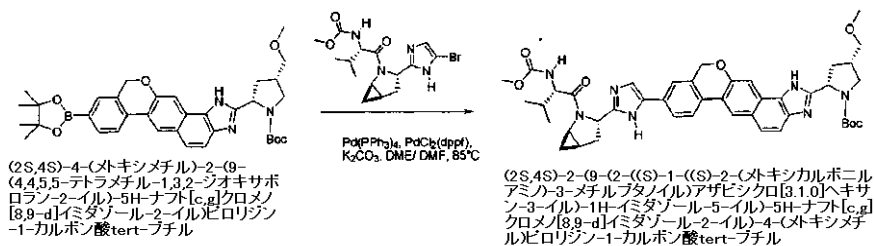
、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮し、そして分取逆相HPLC (Gemini, 15% ~ 45%のACN/ H_2O +0.1%のTFA)により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、{1-[2-{9-[2-(1-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル (58 mg, 13%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for $\text{C}_{45}\text{H}_{54}\text{N}_8\text{O}_8$: 834.96; observed $[\text{M}+1]^+$: 835.70。

【2804】

(実施例LT)

【2805】

【化1171】



(2S, 4S) - tert-ブチル-2-(9-(2-((S) -1-((S) -2-(メトキシカルボニルアミノ)メチルブタノイル)アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5H-ナフト[c, g]クロメノ[8, 9-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート。(2S, 4S)-4-(メトキシメチル)-2-(9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5H-ナフト[c, g]クロメノ[8, 9-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (557 mg, 0.91 mmol)、(S)-1-((1S, 3S, 5S) -3-(5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (350 mg, 0.91 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (53 mg, 0.04 mmol)およびジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (67 mg, 0.07 mmol)の、1, 2-ジメトキシエタン(11.0 mL)とジメチルホルムアミド(1.9 mL)との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液(水中2 M, 1.37 mL, 2.7 mmol)を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで85℃アルゴン下で18時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 4S)-2-(9-(2-((S) -1-((S) -2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)アザビシクロ[3.1.0]ヘキ

サン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5H-ナフト[c, g]クロメノ
[8, 9-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カル
ボン酸tert-ブチル(271mg, 38%)を得た。LCMS-ESI⁺: cal
culated for C₄₄H₅₁N₇O₇: 789.92; observed [M+1]⁺: 790.76。

【2806】

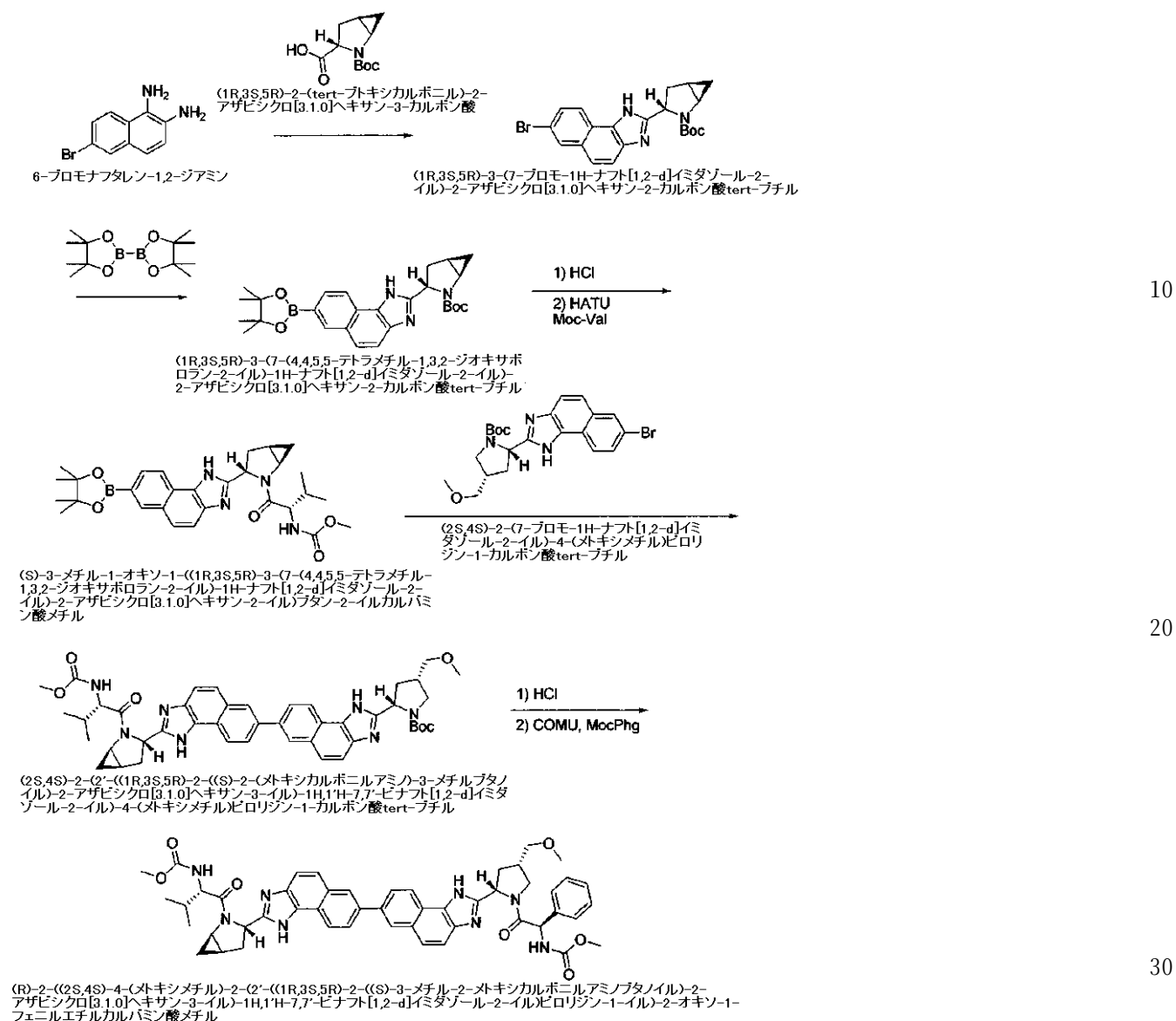
{2-[2-{9-[2-(2-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチ
ルブタノイル}-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-1H-イミダゾ
ール-5-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1
, 2-d]イミダゾール-2-イル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]
-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル:(2S, 4S)-2-(9-
(2-(S)-1-(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノ
イル)アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イ
ル)-5H-ナフト[c, g]クロメノ[8, 9-d]イミダゾール-2-イル)-4-
(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(196mg, 0.2
5mmol)、エタノール(3mL)および濃HCl(1mL)の溶液を60℃で1時間
加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質をDCM(6mL)に溶解させた。
この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2
-フェニル酢酸(69mg, 0.33mmol)およびCOMU(124mg, 0.29m
mol)のDMF(4mL)中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチル
アミン(130μL, 0.76mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後に、この
反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、
濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 15%~45%のACN/H₂O+0
.1%のTFA)により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、{2-[2-{9-
[2-(2-{2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-2-
アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル]-1
, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾ
ール-2-イル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フ
ェニルエチル}カルバミン酸メチル(84mg, 39%)を得た。LCMS-ESI⁺:
calculated for C₄₉H₅₂N₈O₈: 880.99; observed [M+1]⁺: 882.09。

【2807】

(実施例LU)

【2808】

【化 1 1 7 2】



(1R, 3S, 5R) - 3 - (7-ブロモ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル) - 2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチル。(1R, 3S, 5R) - 2-(tert-ブトキシカルボニル) - 2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-3-カルボン酸(3. 0g, 13. 5mmol)、6-ブロモナフタレン-1, 2-ジアミン(3. 1g, 13. 1mmol)、およびHATU(5. 6g, 14. 7mmol)のCH₂Cl₂(125mL)中の溶液に、DIPEA(10. 8mL, 61. 8mmol)を添加した。この溶液を室温で4時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。その粗製油状物をEtOAcに溶解させ、そして水およびブラインで洗浄した。その水層をEtOAcで逆抽出し、そして合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮乾固させた。その粗製油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(20%~100%のEtOAc(5%MeOH)/ヘキサン)により精製した。

【2809】

得られた中間体をAcOH(125mL)に溶解させ、そして室温で18時間攪拌した。この溶液を濃縮し、そしてその粗製油状物をEtOAcに溶解させた。この溶液を水性

重炭酸塩（飽和）およびブラインで洗浄した。その水層をEtOAcで逆抽出し、そして合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（2%～5%のMeOH/CH₂Cl₂）により精製して、（1R, 3S, 5R）-3-（7-ブロモ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチル（5. 08 g, 91%）を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₁H₂₂BrN₃O₂: 427. 09 (M⁺); Found: 428. 71 (M+H⁺)を得た。

【2810】

（1R, 3S, 5R）-3-（7-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチル。（1R, 3S, 5R）-3-（7-ブロモ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチル（2. 06 g, 4. 8 mmol）、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）（1. 84, 7. 2 mmol）、KOAc（1. 41 g, 14. 4 mmol）の1, 4-ジオキサン（50 mL）中の溶液に、Pd(dppf)Cl₂（0. 18 g, 0. 3 mmol）を添加した。このスラリーをアルゴンで5分間脱気し、そして80℃（外部温度、油浴）で加熱した。この反応物を80℃で5時間攪拌し、次いで室温まで15時間冷却した。この溶液をEtOAcで希釈し、そしてセライトで濾過した。この溶液の濃縮後、その粗製油状物をシリカゲルクロマトグラフィーにより2回（第一のカラム：25%～100%のEtOAc（5%MeOH）/ヘキサン）；第二のカラム：2%～5%のMeOH/CH₂Cl₂）精製して、（1R, 3S, 5R）-3-（7-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチル（2. 17 g, 95%）を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₇H₃₄BN₃O₄: 475. 26 (M⁺); Found: 476. 11 (M+H⁺)。

【2811】

（S）-3-メチル-1-オキソ-1-（（1R, 3S, 5R）-3-（7-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2-イル）ブタン-2-イルカルバミン酸メチル。（1R, 3S, 5R）-3-（7-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-2-アザビシクロ[3. 1. 0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチル（0. 60 g, 1. 3 mmol）の、CH₂Cl₂（12. 0 mL）とMeOH（2. 5 mL）との混合物中の溶液に、HCl（1, 4-ジオキサン中4M, 9. 4 mL, 37. 6 mmol）を添加した。この溶液を室温で2. 5時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。

【2812】

この粗製中間体をCH₂Cl₂（12 mL）に懸濁させた。（S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタン酸（0. 25 g, 1. 4 mmol）、HATU（0. 58 g, 1. 5 mmol）、およびDIPEA（0. 7 mL, 4. 0 mmol）をこの反応物に順番に添加した。次いで、この均質な溶液を室温で1. 5時間攪拌した。この溶液をCH₂Cl₂で希釈し、そしてHCl（水性, 1N）および水性重炭酸塩（飽和）で洗浄した。その水層をCH₂Cl₂で逆抽出し、そして合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。次いで、その粗製油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（30%～100%のEtOAc（5%MeOH）/ヘキサン）により精製して、（S）-3-メチル-1-オキソ-1-（（1R, 3S, 5R）-3-（7-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ナフト[1, 2-d]

10

20

30

40

50

〕イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル(0.60g, 89%)を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₉H₃₇BN₄O₅: 532.29 (M⁺); Found: 533.11 (M+H⁺)。

【2813】

(2S, 4S)-2-(2'-(1R, 3S, 5R)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((1R, 3S, 5R)-3-(7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル(0.60g, 1.1mmol)および(2S, 4S)-2-(7-ブロモ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.46g, 1.0mmol)のDME(5mL)中の溶液に、Pd(PPh₃)₄(0.08g, 0.07mmol)およびK₃PO₄(2M水性, 1.5mL, 3.0mmol)を添加した。得られた溶液をアルゴンで5分間脱気し、そして80℃(外部温度, 油浴)で18時間加熱した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、そしてMeOHおよびCH₂Cl₂で希釈した。この溶液をH₂Oおよびブラインで洗浄し、そしてその水層をCH₂Cl₂およびMeOH(約10:1)で逆抽出した。その有機層を合わせ、そしてNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をシリカゲルクロマトグラフィー(30%~100%のEtOAc(10%MeOH)/ヘキサンから80%のMeOH/EtOAc)により精製して、(2S, 4S)-2-(2'-(1R, 3S, 5R)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.79g, 71%)を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₅H₅₁N₇O₆: 785.39 (M⁺); Found: 786.61 (M+H⁺)。

【2814】

(R)-2-((2S, 4S)-4-(メトキシメチル)-2-(2'-(1R, 3S, 5R)-2-((S)-3-メチル-2-メトキシカルボニルアミノブタノイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル。(2S, 4S)-2-(2'-(1R, 3S, 5R)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.40g, 0.5mmol)の、CH₂Cl₂(6.0mL)とMeOH(1.0mL)との混合物中の溶液に、HCl(1, 4-ジオキサン中4M, 2.5mL, 10.0mmol)を添加した。この溶液を室温で2.5時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。その粗製中間体を分取HPLC(Geminiカラム, 10%~50%のMeCN/H₂O(0.1%のTFAを含む))により精製した。合わせた画分を水性重炭酸塩(飽和)で塩基性化し、そしてブラインで希釈した。所望の生成物をCH₂Cl₂で抽出した(3回)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。

【2815】

この中間体をCH₂Cl₂(2.5mL)に溶解させた。次いで、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(0.045g, 0.21mmol)およ

び DIPEA (0.05 mL, 0.28 mmol) をこの溶液に添加した。この反応混合物を -40°C (外部温度, MeCN/CO₂ (s) 浴) まで冷却した。次いで、COMU (0.098 g, 0.23 mmol) をこの溶液に添加し、そして1時間かけて 0°C まで温めた。この溶液を DMF で希釈し、そして濃縮した。その粗製生成物を分取 HPLC (Gemini カラム, 10%~60% の MeCN/H₂O (0.1% の TFA を含む)) により精製し、そして所望の画分を合わせた。水層が残るまでこの溶液を濃縮し、そしてこの溶液が塩基性になるまで水性重炭酸塩 (飽和) をゆっくりと添加した。得られたスラリーを、室温で2時間攪拌し、そして濾過した。得られた固体を減圧中で乾燥させて、(R)-2-((2S, 4S)-4-(メトキシメチル)-2-(2'-((1R, 3S, 5R)-2-((S)-3-メチル-2-メトキシカルボニルアミノブタノイル)-2-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル (0.14 g, 75%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₀H₅₂N₈O₇: 876.40 (M⁺); Found: 877.82 (M+H⁺)。

10

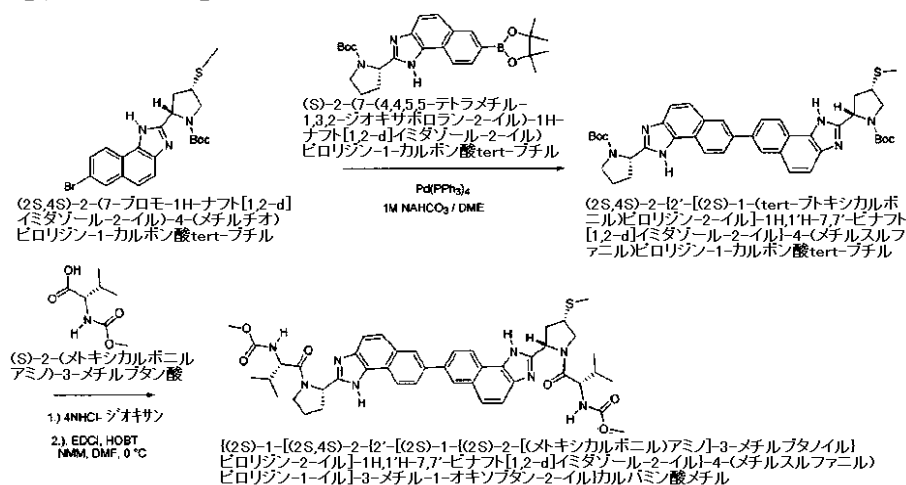
【2816】

(実施例 LV)

【2817】

【化1173】

20



30

(2S, 4S)-2-((7-ブロモ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを、(S)-2-((7-ブロモ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの調製と類似の方法を使用して、(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸を(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸の代わりに使用して合成した。(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-2-カルボン酸は公知の化合物であり、そして以下の文献に記載される方法のうちの1つによって調製され得る: J. Med. Chem. 38 (1996), 137-149; Bioorganic & Medicinal Chemistry 14 (2006), 2253-2265。

40

【2818】

(2S, 4S)-2-((7-ブロモ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (23 mg, 0.05 mmol)、(S)-2-((4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2

50

ージオキサボロランー2ーイル)ー1Hーナフト[1, 2ーd]イミダゾールー2ーイル)ピロリジンー1ーカルボン酸tertーブチル(30mg, 0.06mmol)、Pd(PPh₃)₄(9mg, 0.008mmol)に、DME(0.5mL)を添加し、続いて0.25mLの1MのNaHCO₃水溶液を添加した。この反応物をArでパージし、そして120℃でマイクロ波合成機で0.5時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、そして濃縮して体積を減少させた。EtOAcを添加し、そして飽和NaHCO₃水溶液(2×)および飽和NaCl水溶液(1×)で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、その有機層を濃縮して体積を減少させ、そして逆相分取HPLCに供して、中間体LV1(5.5mg, 15%)を得た。MS(ESI)m/z 719 [M+H]⁺。

【2819】

10

ジクロロメタン(0.1mL)中の(2S, 4S)ー2ー{2'ー[(2S)ー1ー(tertーブトキシカルボニル)ピロリジンー2ーイル]ー1H, 1'Hー7, 7'ービナフト[1, 2ーd]イミダゾールー2ーイル}ー4ー(メチルスルファニル)ピロリジンー1ーカルボン酸tertーブチル(5mg, 0.007mmol)にジオキサ中4MのHCl(0.1mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間攪拌した。次いで、この反応物を減圧中で濃縮して、HCl塩を得た。

【2820】

DMF(0.15mL)中のこのHCl塩に(S)ー2ー(メトキシカルボニルアミノ)ー3ーメチルブタン酸(2.8mg, 0.016mmol)、Nー(3ージメチルアミノプロピル)ーN'ーエチルカルボジイミド塩酸塩(2.8mg, 0.015mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(2mg, 0.015mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてNーメチルモルホリン(NMM)(4μL, 0.035mmol)をシリンジからこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、{(2S)ー1ー[(2S, 4S)ー2ー{2'ー[(2S)ー1ー{(2S)ー2ー[(メトキシカルボニル)アミノ]ー3ーメチルブタノイル}ピロリジンー2ーイル]ー1H, 1'Hー7, 7'ービナフト[1, 2ーd]イミダゾールー2ーイル}ー4ー(メチルスルファニル)ピロリジンー1ーイル]ー3ーメチルー1ーオキソブタンー2ーイル}カルバミン酸メチルを白色固体(3.5mg, 60%)として得た。MS(ESI)m/z 833.35 [M+H]⁺。

20

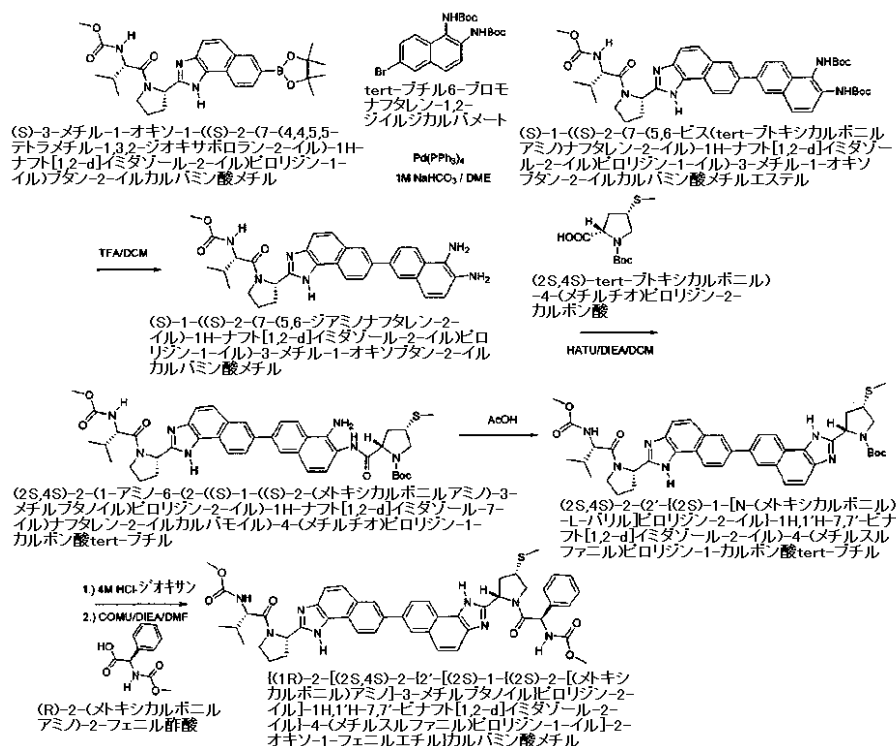
30

【2821】

(実施例LW)

【2822】

【化 1 1 7 4】



10

20

(S)-1-((S)-2-(7-(5,6-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル:

(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル (190 mg, 0.36 mmol)、tert-ブチル 6-ブロモナフタレン-1,2-ジイルジカルバメート (205 mg, 0.47 mmol)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (42 mg, 0.036 mmol) に、DME (1.5 mL) を添加し、続いて 1.08 mL の 1M の NaHCO_3 水溶液を添加した。この反応物を Ar でパージし、そして 120 °C でマイクロ波合成機で 0.5 時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、そして濃縮して体積を減少させた。EtOAc を添加し、そして飽和 NaHCO_3 水溶液 (2×) および飽和 NaCl 水溶液 (1×) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、その有機層を濃縮して体積を減少させ、そして酢酸エチルおよびヘキサンの 40%~100% の勾配の溶出液を用いる、ISCO カラム (12 g のシリカゲル) でのシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を集め、そしてその溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物 (205 mg, 75%) を得た。MS (ESI) m/z 752 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

40

【2823】

(S)-1-((S)-2-(7-(5,6-ジアミノナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

ジクロロメタン (2.2 mL) 中の (S)-1-((S)-2-(7-(5,6-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ナフタレン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル (165 mg, 0.22 mmol) に TFA

50

(0.5 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を2時間攪拌した。その溶媒を減圧下で除去して、表題化合物をTFA塩として得た。

【2824】

(2S, 4S) - 2 - (1 - アミノ - 6 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 7 - イル) ナфтаレン - 2 - イルカルバモイル) - 4 - (メチルチオ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

DCM (2 mL) 中の上記TFA塩に (2S, 4S) - tert - ブトキシカルボニル - 4 - (メチルチオ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (68 mg, 0.26 mmol)、HATU (99 mg, 0.26 mmol) を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてジイソプロピルエチルアミン (192 μL, 1.1 mmol) をシリンジからこの混合物に添加した。この反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。EtOAcを添加し、そして飽和NaHCO₃水溶液 (2×) および飽和NaCl水溶液 (1×) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、その有機層を濃縮して体積を減少させ、そして酢酸エチルおよびヘキサンの40%~100%の勾配の溶出液を用いる、ISCOカラム (12 gのシリカゲル) でのシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を集め、そしてその溶媒を減圧下で除去して、表題化合物 (122 mg, 70%) を得た。MS (ESI) m/z 795 [M+H]⁺。

10

【2825】

(2S, 4S) - 2 - (2' - {(2S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] ピロリジン - 2 - イル} - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メチルスルファニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル:

20

酢酸 (4 mL) 中の (2S, 4S) - 2 - (1 - アミノ - 6 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 7 - イル) ナфтаレン - 2 - イルカルバモイル) - 4 - (メチルチオ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (95 mg, 0.12 mmol)、そしてこの反応混合物を16時間攪拌した。減圧中で濃縮し、そしてEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (2×) および飽和NaCl水溶液 (1×) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後に、その有機層を濃縮して体積を減少させ、そして酢酸エチルおよびヘキサンの40%~100%の勾配の溶出液を用いる、ISCOカラム (12 gのシリカゲル) でのシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を集め、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(2S, 4S) - 2 - (2' - {(2S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] ピロリジン - 2 - イル} - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メチルスルファニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (50 mg, 54%) を得た。MS (ESI) m/z 777 [M+H]⁺。

30

【2826】

{(1R) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - {2' - [(2S) - 1 - {(2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル} ピロリジン - 2 - イル] - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル} - 4 - (メチルスルファニル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル} カルバミン酸メチル:

40

メタノール (0.1 mL) 中の (2S, 4S) - 2 - (2' - {(2S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] ピロリジン - 2 - イル} - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メチルスルファニル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (15 mg, 0.02 mmol) にジオキサンの4 MのHCl (0.1 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を2時間攪拌した。減圧中での濃縮後、HCl塩を得た。

【2827】

50

DMF (0.2 mL) 中のこの HCl 塩に (R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (5 mg, 0.024 mmol)、COMU (10 mg, 0.024 mmol) を添加し、そしてこの混合物を氷浴中で 0℃ まで冷却し、そしてジイソプロピルエチルアミン (11 μL, 0.06 mmol) をシリンジからこの混合物に添加した。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取 HPLC で直接精製して、{(1R)-2-[(2S, 4S)-2-{2'-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル}-4-(メチルスルファニル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチルを白色固体 (8 mg, 50%) として得た。MS (ESI) m/z 867.58 [M+H]⁺。

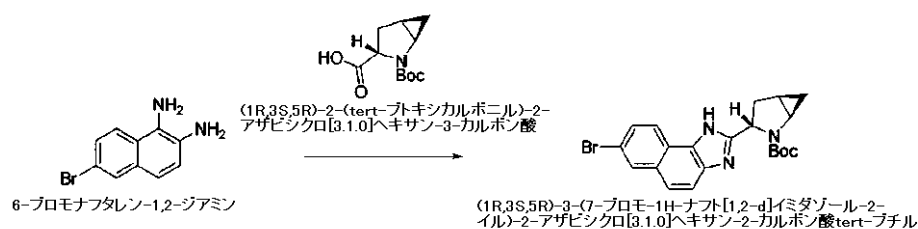
10

【2828】

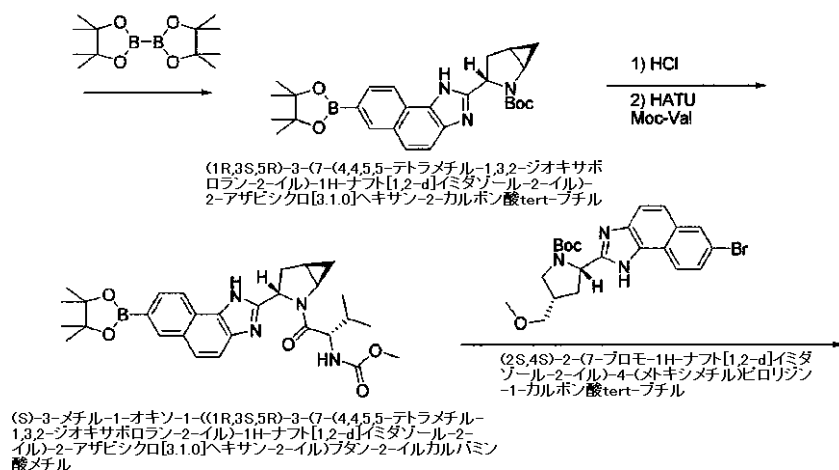
(実施例 LX)

【2829】

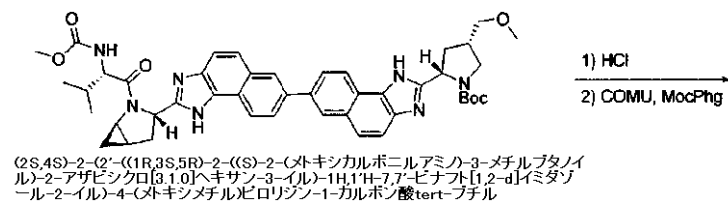
【化1175】



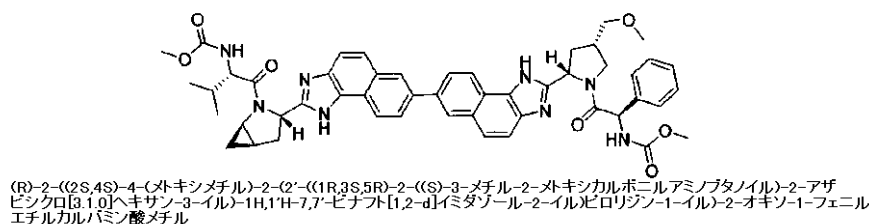
20



30



40



50

(1R, 3S, 5R) - 3 - (7 - ブロモ - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル。 (1R, 3S, 5R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - カルボン酸 (3. 0 g, 13. 5 mmol)、6 - ブロモナフタレン - 1, 2 - ジアミン (3. 1 g, 13. 1 mmol)、および HATU (5. 6 g, 14. 7 mmol) の CH₂Cl₂ (125 mL) 中の溶液に、DIPEA (10. 8 mL, 61. 8 mmol) を添加した。この溶液を室温で 4 時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。その粗製油状物を EtOAc に溶解させ、そして水およびブラインで洗浄した。その水層を EtOAc で逆抽出し、そして合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮乾固させた。その粗製油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (20% ~ 100% の EtOAc (5% MeOH) / ヘキサン) により精製した。

10

【2830】

得られた中間体を AcOH (125 mL) に溶解させ、そして室温で 18 時間攪拌した。この溶液を濃縮し、そしてその粗製油状物を EtOAc に溶解させた。この溶液を水性重炭酸塩 (飽和) およびブラインで洗浄した。その水層を EtOAc で逆抽出し、そして合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (2% ~ 5% の MeOH / CH₂Cl₂) により精製して、(1R, 3S, 5R) - 3 - (7 - ブロモ - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (5. 08 g, 91%) を得た。LCMS - ESI⁺: calc'd for C₂₁H₂₂BrN₃O₂: 427. 09 (M⁺); Found: 428. 71 (M + H⁺)。

20

【2831】

(1R, 3S, 5R) - 3 - (7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル。 (1R, 3S, 5R) - 3 - (7 - ブロモ - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (2. 06 g, 4. 8 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5' - オクタメチル - 2, 2' - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (1. 84, 7. 2 mmol)、KOAc (1. 41 g, 14. 4 mmol) の 1, 4 - ジオキサン (50 mL) 中の溶液に、Pd(dppf)Cl₂ (0. 18 g, 0. 3 mmol) を添加した。このスラリーをアルゴンで 5 分間脱気し、そして 80 °C (外部温度, 油浴) で加熱した。この反応物を 80 °C で 5 時間攪拌し、次いで室温まで 15 時間冷却した。この溶液を EtOAc で希釈し、そしてセライトで濾過した。この溶液の濃縮後、その粗製油状物をシリカゲルクロマトグラフィーにより 2 回 (第一のカラム: 25% ~ 100% の EtOAc (5% MeOH) / ヘキサン); 第二のカラム: 2% ~ 5% の MeOH / CH₂Cl₂) 精製して、(1R, 3S, 5R) - 3 - (7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (2. 17 g, 95%) を得た。LCMS - ESI⁺: calc'd for C₂₇H₃₄BN₃O₄: 475. 26 (M⁺); Found: 476. 11 (M + H⁺)。

30

40

【2832】

(S) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((1R, 3S, 5R) - 3 - (7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 2 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル。 (1R, 3S, 5R) - 3 - (7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン

50

－2－カルボン酸 *tert*－ブチル（0.60 g, 1.3 mmol）の、CH₂Cl₂（12.0 mL）と MeOH（2.5 mL）との混合物中の溶液に、HCl（1, 4－ジオキサン中 4 M, 9.4 mL, 37.6 mmol）を添加した。この溶液を室温で 2.5 時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。

【2833】

この粗製中間体を CH₂Cl₂（12 mL）に懸濁させた。（S）－2－（メトキシカルボニルアミノ）－3－メチルブタン酸（0.25 g, 1.4 mmol）、HATU（0.58 g, 1.5 mmol）、および DIPEA（0.7 mL, 4.0 mmol）をこの反応物に順番に添加した。次いで、この均質な溶液を室温で 1.5 時間攪拌した。この溶液を CH₂Cl₂ で希釈し、そして HCl（水性, 1 N）および水性重炭酸塩（飽和）で洗淨した。その水層を CH₂Cl₂ で逆抽出し、そして合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。次いで、その粗製油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（30%～100%の EtOAc（5% MeOH）／ヘキサン）により精製して、（S）－3－メチル－1－オキソ－1－（（1R, 3S, 5R）－3－（7－（4, 4, 5, 5－テトラメチル－1, 3, 2－ジオキサボロラン－2－イル）－1H－ナフト[1, 2-d]イミダゾール－2－イル）－2－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン－2－イル）ブタン－2－イルカルバミン酸メチル（0.60 g, 89%）を得た。LCMS－ESI⁺： calc'd for C₂₉H₃₇BN₄O₅： 532.29（M⁺）； Found： 533.11（M+H⁺）。

【2834】

（2S, 4S）－2－（2'－（（1R, 3S, 5R）－2－（（S）－2－（メトキシカルボニルアミノ）－3－メチルブタノイル）－2－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン－3－イル）－1H, 1'H－7, 7'－ビナフト[1, 2-d]イミダゾール－2－イル）－4－（メトキシメチル）ピロリジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチル。（S）－3－メチル－1－オキソ－1－（（1R, 3S, 5R）－3－（7－（4, 4, 5, 5－テトラメチル－1, 3, 2－ジオキサボロラン－2－イル）－1H－ナフト[1, 2-d]イミダゾール－2－イル）－2－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン－2－イル）ブタン－2－イルカルバミン酸メチル（0.60 g, 1.1 mmol）および（2S, 4S）－2－（7－ブロモ－1H－ナフト[1, 2-d]イミダゾール－2－イル）－4－（メトキシメチル）ピロリジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチル（0.46 g, 1.0 mmol）の DME（5 mL）中の溶液に、Pd（PPh₃）₄（0.08 g, 0.07 mmol）および K₃PO₄（2 M 水性, 1.5 mL, 3.0 mmol）を添加した。得られた溶液をアルゴンで 5 分間脱気し、そして 80℃（外部温度, 油浴）で 18 時間加熱した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、そして MeOH および CH₂Cl₂ で希釈した。この溶液を H₂O およびブラインで洗淨し、そしてその水層を CH₂Cl₂ および MeOH（約 10：1）で逆抽出した。その有機層を合わせ、そして Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をシリカゲルクロマトグラフィー（30%～100%の EtOAc（10% MeOH）／ヘキサンから 80%の MeOH／EtOAc）により精製して、（2S, 4S）－2－（2'－（（1R, 3S, 5R）－2－（（S）－2－（メトキシカルボニルアミノ）－3－メチルブタノイル）－2－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン－3－イル）－1H, 1'H－7, 7'－ビナフト[1, 2-d]イミダゾール－2－イル）－4－（メトキシメチル）ピロリジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチル（0.79 g, 71%）を得た。LCMS－ESI⁺： calc'd for C₄₅H₅₁N₇O₆： 785.39（M⁺）； Found： 786.61（M+H⁺）。

【2835】

（R）－2－（（2S, 4S）－4－（メトキシメチル）－2－（2'－（（1R, 3S, 5R）－2－（（S）－3－メチル－2－メトキシカルボニルアミノブタノイル）－2－アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン－3－イル）－1H, 1'H－7, 7'－ビナフト[1, 2-d]イミダゾール－2－イル）ピロリジン－1－イル）－2－オキソ－1

ーフェニルエチルカルバミン酸メチル。(2S, 4S) - 2 - (2' - ((1R, 3S, 5R) - 2 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) - 1H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0. 40 g, 0. 5 mmol) の、CH₂Cl₂ (6. 0 mL) と MeOH (1. 0 mL) との混合物中の溶液に、HCl (1, 4 - ジオキサン中 4 M, 2. 5 mL, 10. 0 mmol) を添加した。この溶液を室温で 2. 5 時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。その粗製中間体を分取 HPLC (Gemini カラム, 10 % ~ 50 % の MeCN / H₂O (0. 1 % の TFA を含む)) により精製した。合わせた画分を水性重炭酸塩 (飽和) で塩基性化し、そしてブラインで希釈した。所望の生成物を CH₂Cl₂ で抽出した (3 回)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。

10

【2836】

この中間体を CH₂Cl₂ (2. 5 mL) に溶解させた。次いで、(R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (0. 045 g, 0. 21 mmol) および DIPEA (0. 05 mL, 0. 28 mmol) をこの溶液に添加した。この反応混合物を - 40 °C (外部温度, MeCN / CO₂ (s) 浴) まで冷却した。次いで、COMU (0. 098 g, 0. 23 mmol) を添加し、そして溶液を 1 時間かけて 0 °C まで温めた。この溶液を DMF で希釈し、そして濃縮した。その粗製生成物を分取 HPLC (Gemini カラム, 10 % ~ 60 % の MeCN / H₂O (0. 1 % の TFA を含む)) により精製し、そして所望の画分を合わせた。水層が残るまでこの溶液を濃縮し、そしてこの溶液が塩基性になるまで水性重炭酸塩 (飽和) をゆっくりと添加した。得られたスラリーを、室温で 2 時間攪拌し、そして濾過した。得られた固体を減圧中で乾燥させて、(R) - 2 - ((2S, 4S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - (2' - ((1R, 3S, 5R) - 2 - ((S) - 3 - メチル - 2 - メトキシカルボニルアミノブタノイル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン - 3 - イル) - 1H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチルカルバミン酸メチル (0. 14 g, 75 %) を得た。

20

【2837】

【化 1175A】

30

LCMS-ESI⁺:

calc'd for C₅₀H₅₂N₈O₇: 876.40 (M⁺); Found: 877.82 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400 MHz, (MeOD) δ: (回転異性体の混合物) 8.57 (m, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.75 (m, 4H), 7.38 (m, 4H), 5.54 (s, 1H), 5.31 (m, 2H), 4.61 (d, 1H), 3.77 (m, 3H), 3.65 (s, 6H), 3.46 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.20 (m, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.17 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.13 (m, 1H), 1.00 (d, 3H), 0.89 (d, 3H), 0.84 (m, 1H).

40

(実施例 LY)

【2838】

20

【 2 8 3 9 】

【 2 8 4 0 】

【化 1 1 7 6 A】

50

(1 S, 3 S, 4 R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-カルボン酸 : (1 S, 3 S, 4 R) - 2 - tert-ブチル 3-メチル 2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 3-ジカルボキシレート (1. 67 g, 6. 54 mmol) の THF : MeOH (41 mL : 13 mL) 中の溶液に、水性水酸化リチウム (1 M, 8. 2 mL, 8. 2 mmol) を添加し、そしてこの反応物を室温で一晩撹拌した。完了したら、この反応物を減圧中で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、そして 1 N の HCl で洗浄した。その水層を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、(1 S, 3 S, 4 R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-カルボン酸 (1. 36 g, 86%) を得た。

10

【2841】

【化1176B】

¹H NMR (400

MHz, メタノール -d₄) δ 6.43 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.74 (d, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.36-3.18 (m, 3H), 3.17-3.06 (m, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.97 (s, 6H).

20

(1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (1-アミノ-6-ブロモナフタレン-2-イルカルバモイル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル : 6-ブロモナフタレン-1, 2-ジアミン (1. 08 g, 4. 56 mmol)、および (1 S, 3 S, 4 R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-カルボン酸 (1. 10 g, 4. 56 mmol) および HATU (2. 08 g, 5. 47 mmol) の塩化メチレン (45 mL) 中の溶液に、DIPEA (3. 98 mL, 22. 79 mmol) を添加した。この混合物を室温で2時間撹拌した。完了したら、この反応物を減圧中で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、そして水で洗浄した。その水層を酢酸エチルで2回逆抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、濃縮し、そして順相クロマトグラフィー (ヘキサン中30%~80%の酢酸エチル (5% MeOH)) により精製して、(1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (1-アミノ-6-ブロモナフタレン-2-イルカルバモイル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (2. 01 g, 95%) を得た。LCMS-ESI⁺ : calc'd for C₂₂H₂₆BrN₃O₃ : 459. 12 (M⁺) ; Found : 460. 9 (M+H⁺) 。

30

【2842】

(1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (7-ブロモ-1H-ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル : (1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (1-アミノ-6-ブロモナフタレン-2-イルカルバモイル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (2. 01 g, 4. 36 mmol) を AcOH (8. 73 mL, 152. 7 mmol) に懸濁させ、そして予熱した 50 °C の油浴に入れた。この懸濁物を 50 °C で4時間、そして室温で14時間撹拌した。完了したら、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水性 NaOH (6 M, 25. 4 mL, 152. 7 mmol) を撹拌しながらゆっくりと添加した。層を分離し、そしてその水層を酢酸エチルで2回逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。得られた油状物を順相クロマトグラフィー (ヘキサン中30%~55%~100%の酢酸エチル (5% MeOH)) により精製して、(1 S, 3 S, 4 R) - 3 - (7-ブロモ-1H-ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸 te

40

50

tert-ブチル (1.8 g, 93%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₂H₂₄BrN₃O₂: 441.11 (M⁺); Found: 442.7 (M+H⁺)。

【2843】

(S)-1-((1S, 3S, 4R)-3-(7-bromo-1H-naft[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: ジオキサン中の塩化水素溶液 (4N, 6.78 mL, 27.18 mmol) を塩化メチレン: メタノール (18.1 mL: 3.6 mL) 中の (1S, 3S, 4R)-3-(7-bromo-1H-naft[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルカルボン酸 tert-ブチル (0.80 g, 1.81 mmol) に添加した。この懸濁物を室温で1時間攪拌した。LCMSにより確認して完了したら、この反応物を濃縮乾固させ、そしてその粗製生成物 (推定1.81 mmol) を塩化メチレン (18 mL) に懸濁させた。(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (0.38 g, 2.17 mmol) および DIPEA (1.58 mL, 9.04 mmol) をこのスラリーに添加した。HATU (1.03 g, 2.71 mmol) を添加し、そしてこの反応物を室温で3時間攪拌した。完了したら、その粗製反応物を塩化メチレンで希釈し、そして1NのHCl、および水性重炭酸ナトリウムで洗浄した。その有機層を濃縮し、そして順相クロマトグラフィー (ヘキサン中40%~80%酢酸エチル (5%のメタノール)) により精製して、(S)-1-((1S, 3S, 4R)-3-(7-bromo-1H-naft[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (0.949, >99%) を得た。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₄H₂₇BrN₄O₃: 498.13 (M⁺); Found: 498.9 (M+H⁺)。

【2844】

(S)-2-(2'-((1S, 3S, 4R)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: (S)-1-((1S, 3S, 4R)-3-(7-bromo-1H-naft[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (0.300 g, 0.601 mmol)、(S)-2-(7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-naft[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.334 g, 0.721 mmol)、および水性リン酸カリウム (2M, 0.901 mL, 1.802 mmol) を1, 2-ジメトキシエタン (3.00 mL) に懸濁させ、そしてアルゴンガスを30分間スパージした。テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.069 g, 0.060 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物にキャップをし、そして予熱した80℃の油浴に入れた。この溶液を18時間加熱し、引き続いて室温で2日間攪拌した。完了したら、この反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてブラインで洗浄した。濃縮した有機層を順相クロマトグラフィー (ヘキサン中40%~100%の酢酸エチル (10% MeOH)) により精製して、(S)-2-(2'-((1S, 3S, 4R)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.305 g, 67%) を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₄₉N₇O₅: 755.38 (M⁺); Found: 756.8 (M+H⁺)。

【2845】

{(1R)-2-[(2S)-2-{2'-[(1S, 3S, 4R)-2-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル) アミノ] -3-メチルブタノイル} -2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ-3-イル] -1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル} ピロリジン-1-イル] -2-オキソ-1-フェニルエチル} カルバミン酸メチル：ジオキサン中の塩化水素溶液 (4N, 1.51mL, 6.05mmol) を、(S)-2-(2'-((1S, 3S, 4R)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-イル)-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.305g, 0.403mmol) の塩化メチレン：メタノール (4.0mL：0.80mL) 中の溶液に添加した。この懸濁物を室温で2時間攪拌した。LCMSにより確認して完了したら、この反応物を濃縮乾固させ、そしてその粗製生成物 (推定0.403mmol) を塩化メチレン (4mL) に懸濁させた。(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (0.093g, 0.484mmol) およびDIPEA (0.282mL, 1.61mmol) を添加し、そしてこのスラリーを外部のドライアイス／アセトニトリル浴を用いて-40℃まで冷却した。COMU (0.259g, 0.605mmol) を-40℃で添加し、そしてこの溶液を低温で1時間攪拌した。完了したら、この粗製反応物をDMFで希釈し、そして減圧中で濃縮した。その粗製生成物を逆相HPLC (Gilson, Gemini, 10%~45%のアセトニトリル／水 (0.1%のTFA改質剤を含む)) により精製した。生成物を含む画分を合わせ、そして水層が残るまで濃縮した。水性重炭酸ナトリウムを水性生成物混合物に添加して、(pH試験紙により測定して) 7~8のpHを得、沈殿物が観察された。この沈殿物を濾過し、そして減圧下で18時間乾燥させて、{(1R)-2-[(2S)-2-{2'-[(1S, 3S, 4R)-2-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル) アミノ] -3-メチルブタノイル} -2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタ-3-イル] -1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル} ピロリジン-1-イル] -2-オキソ-1-フェニルエチル} カルバミン酸メチル (0.180g, 53%) を白色固体として得た。LCMS-ESI⁺ : calcd for C₄₉H₅₀N₈O₆ : 846.39 (M⁺) ; Found : 847.8 (M+H⁺) 。

10

20

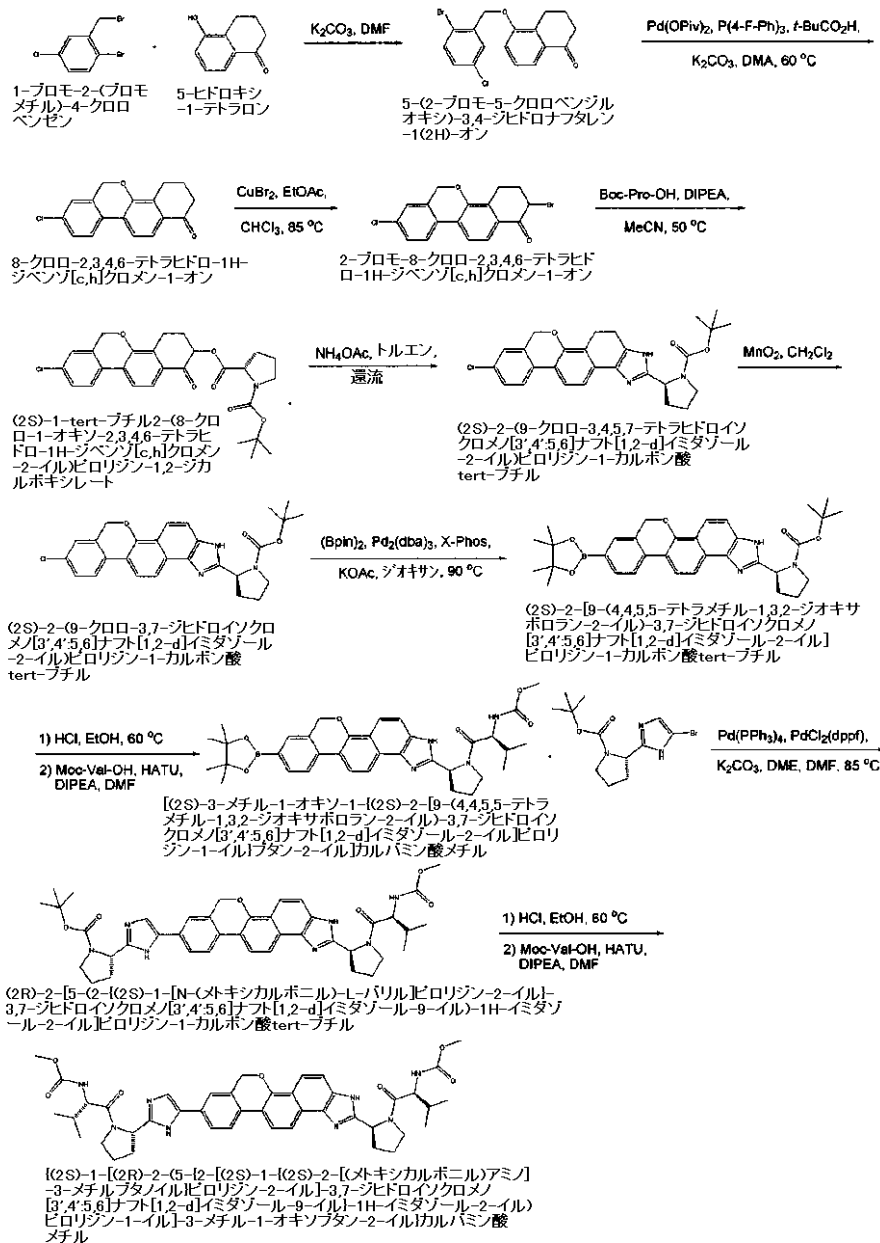
30

【2846】

(実施例LZ)

【2847】

【化 1 1 7 7】



10

20

30

5-(2-ブロモ-5-クロロベンジルオキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン: 5-ヒドロキシ-1-テトラロン (2.0 g, 12.3 mmol) および 1-ブロモ-2-(ブロモメチル)-4-クロロベンゼン (3.6 g, 12.7 mmol) のジメチルホルムアミド (125 mL) 中の攪拌溶液に、炭酸カリウム (3.5 g, 25.1 mmol) を添加した。この反応物をアルゴン下で1時間攪拌し、次いで酢酸エチル (1 L) で希釈した。この有機物を水で3回、およびブラインで1回洗浄した。次いで、その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた油状物にメタノール (100 mL) を添加し、そしてこの懸濁物を30分間攪拌した。5-(2-ブロモ-5-クロロベンジルオキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン (4.25 g, 収率94%) を濾過により単離した。

40

【2848】

8-クロロ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[c,h]クロメン-1-オン: ピバル酸パラジウム (II) (68 mg, 0.22 mmol)、トリ(4-フル

50

オロフェニル)ホスフィン(70 mg, 0.22 mmol)、ピバル酸(135 mg, 1.3 mmol)および炭酸カリウム(1.83 g, 13.1 mmol)を含むフラスコに、5-(2-ブロモ-5-クロロベンジルオキシ)-3,4-ジヒドロナフタレン-1(2H)-オン(1.61 g, 4.4 mmol)のジメチルアセトアミド(23 mL)中の溶液を添加した。このフラスコを排気してアルゴンで満たし直すことを5回行い、次いでアルゴン下60℃で24時間攪拌した。この反応物をシリカゲルカラムに直接注ぎ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/DCM)により精製して、8-クロロ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[c,h]クロメン-1-オン(1.22 g, 収率97%)をオフホワイトの固体として得た。

【2849】

2-ブロモ-8-クロロ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[c,h]クロメン-1-オン:8-クロロ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[c,h]クロメン-1-オン(2.58 g, 9.1 mmol)の、クロロホルム(9.1 mL)および酢酸エチル(9.1 mL)中の混合物に、臭化銅(II)(4.65 g, 19.9 mmol)を添加した。この反応物を80℃で5時間加熱し、そして次いで室温まで冷却した。この混合物をジクロロメタンで希釈し、そして飽和水性塩化アンモニウムと水性水酸化アンモニウム(約28%)との5:1の溶液で2回洗浄し、そして水で1回洗浄した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/DCM)により精製して、2-ブロモ-8-クロロ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[c,h]クロメン-1-オン(2.45 g, 収率75%)を得た。

【2850】

(2S)-1-tert-ブチル2-(8-クロロ-1-オキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート:2-ブロモ-8-クロロ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[c,h]クロメン-1-オン(1.05 g, 2.9 mmol)およびBoc-Pro-OH(1.75 g, 8.1 mmol)のアセトニトリル(9.0 mL)中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(1.5 mL, 8.7 mmol)を添加した。この溶液をアルゴン下50℃で2時間攪拌した。過剰なBoc-Pro-OH(620 mg, 2.9 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.5 mL, 2.9 mmol)を添加し、そしてこの反応物を50℃で16時間攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製し、そしてその生成物である(2S)-1-tert-ブチル2-(8-クロロ-1-オキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレートをジアステレオマーの混合物として単離した(0.99 g, 収率69%)。

【2851】

(2S)-2-(9-クロロ-3,4,5,7-テトラヒドロイソクロメノ[3',4':5,6]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:(2S)-1-tert-ブチル2-(8-クロロ-1-オキソ-2,3,4,6-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イル)ピロリジン-1,2-ジカルボキシレート(2.2 g, 4.4 mmol)のトルエン(40 mL)の溶液に、酢酸アンモニウム(7 g, 91 mmol)を添加した。この反応混合物を3時間激しく還流させ、次いで室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2S)-2-(9-クロロ-3,4,5,7-テトラヒドロイソクロメノ[3',4':5,6]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.13 g, 収率54%)を得、そして(2S)-1-tert-ブチル2-(8-クロロ-1

10

20

30

40

50

ーオキソ-2, 3, 4, 6-テトラヒドロ-1H-ジベンゾ[c, h]クロメン-2-イル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (0.8 g, 36%)を回収した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₂₇H₂₈N₃O₃: 477.98; observed [M+1]⁺: 478.54。

【2852】

(2S)-2-(9-クロロ-3, 7-ジヒドロイソクロメノ[3', 4':5, 6]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: 中間体である(2S)-2-(9-クロロ-3, 4, 5, 7-テトラヒドロイソクロメノ[3', 4':5, 6]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.43 g, 3.0 mmol)のジクロロメタン(30 mL)中の溶液に、酸化マンガン(IV)(15 g, 198 mmol)を添加した。この混合物を室温で4時間攪拌し、次いでセライトで濾過した。MnO₂をジクロロメタンで徹底的にすすぎ、そして全ての濾液を濃縮して、(2S)-2-(9-クロロ-3, 7-ジヒドロイソクロメノ[3', 4':5, 6]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.37 g, 収率96%)を得た。この物質をさらに精製せずに使用した。

10

【2853】

(2S)-2-[9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 7-ジヒドロイソクロメノ[3', 4':5, 6]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: (2S)-2-(9-クロロ-3, 7-ジヒドロイソクロメノ[3', 4':5, 6]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.4 g, 2.9 mmol)のジオキサン(20 mL)中の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.5 g, 5.9 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(110 mg, 0.12 mmol)、X-Phos(145 mg, 0.30 mmol)および酢酸カリウム(870 mg, 8.9 mmol)を添加した。この混合物をアルゴンの蒸気で10分間脱気した。この脱気した反応物をアルゴン下90℃で2.5時間加熱し、次いで室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc)により精製して、(2S)-2-[9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 7-ジヒドロイソクロメノ[3', 4':5, 6]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.5 g, 収率90%)を得た。

20

30

【2854】

[(2S)-3-メチル-1-オキソ-1-{(2S)-2-[9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 7-ジヒドロイソクロメノ[3', 4':5, 6]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル}ブタン-2-イル]カルバミン酸メチル: (2S)-2-[9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 7-ジヒドロイソクロメノ[3', 4':5, 6]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.98 g, 1.7 mmol)、濃HCl(2 mL)およびエタノール(20 mL)の溶液を60℃で2時間加熱した。この反応物を濃縮し、そして最小量のメタノールに再溶解させた。等量のジクロロメタンを添加し、そしてこの溶液を再度濃縮した。ジクロロメタンを得られた残渣に添加して濃縮により除去することをさらに2回行った。得られた粗製物質をジメチルホルムアミド(17 mL)に溶解させた。この溶液に(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(455 mg, 2.6 mmol)、HATU(955 mg, 2.5 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(3 mL, 17 mmol)を添加した。この反応物を室温で1時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。その有機物を水(×2)およびブライン

40

50

で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、中間体である〔(2S)-3-メチル-1-オキソ-1-{(2S)-2-[9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,7-ジヒドロイソクロメノ〔3',4':5,6〕ナフト〔1,2-d〕イミダゾール-2-イル〕ピロリジン-1-イル}ブタン-2-イル〕カルバミン酸メチル(780mg, 2工程にわたり収率72%)を得た。

【2855】

(2R)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-3,7-ジヒドロイソクロメノ〔3',4':5,6〕ナフト〔1,2-d〕イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル：五環式の中間体である〔(2S)-3-メチル-1-オキソ-1-{(2S)-2-[9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,7-ジヒドロイソクロメノ〔3',4':5,6〕ナフト〔1,2-d〕イミダゾール-2-イル〕ピロリジン-1-イル}ブタン-2-イル〕カルバミン酸メチル(780mg, 1.3mmol)、(S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(450mg, 1.4mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(30mg, 0.03mmol)、PdCl₂(dppf)(60mg, 0.08mmol)、2Mの水性炭酸カリウム(1.9mL, 3.9mmol)、ジメトキシエタン(10mL)およびジメチルホルムアミド(2mL)の混合物を、アルゴンで15分間脱気した。次いで、この反応物を85℃で3時間加熱した。完了したら、この反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc/MeOH)により精製して、中間体である(2R)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-3,7-ジヒドロイソクロメノ〔3',4':5,6〕ナフト〔1,2-d〕イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(390mg, 収率43%)を得た。

【2856】

{(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-3,7-ジヒドロイソクロメノ〔3',4':5,6〕ナフト〔1,2-d〕イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル：中間体である(2R)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-3,7-ジヒドロイソクロメノ〔3',4':5,6〕ナフト〔1,2-d〕イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(390mg, 0.53mmol)、濃HCl(2mL)およびエタノール(10mL)の混合物を60℃で2時間加熱した。この反応物を濃縮し、そして最小量のメタノールに再溶解させた。等体積のジクロロメタンを添加し、そしてこの溶液を再度濃縮した。ジクロロメタンを得られた残渣に添加して濃縮により除去することをさらに2回行った。この粗製物質の半分(約0.27mmol)をジメチルホルムアミド(2.5mL)に溶解させた。この溶液に(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(66mg, 0.38mmol)、HATU(140mg, 0.37mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.48mL, 2.7mmol)を添加した。この反応物を室温で2時間攪拌し、次いでアセトニトリル(2mL)およびメタノール(2mL)で希釈した。この溶液に10滴の5MのNaOH水溶液を添加し、そして攪拌を30分間続けた。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた水性洗浄物を酢酸エチルで3回抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。その粗製物質を逆相HPLC(Gemini

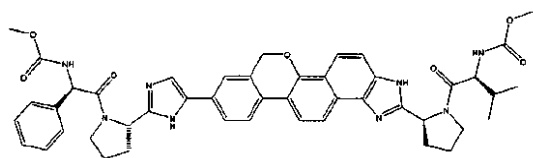
, 15%~45%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により精製して、{(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-{ (2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-3,7-ジヒドロイソクロメノ[3',4':5,6]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル(140mg, 2工程にわたり収率67%)を得た。
LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₃H₅₀N₈O₇: 790.91; observed [M+1]⁺: 791.71。

【2857】

(実施例MA)

【2858】

【化1178】



{(1R)-2-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-3,7-ジヒドロイソクロメノ[3',4':5,6]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル

10

20

この化合物を、{(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-{ (2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-3,7-ジヒドロイソクロメノ[3',4':5,6]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチルの実施例と類似の様式で、最後のアミドカップリング工程において(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸の代わりに使用し、そしてCOMUをHATUの代わりに使用して作製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₆H₄₈N₈O₇: 824.92; observed [M+1]⁺: 825.72。

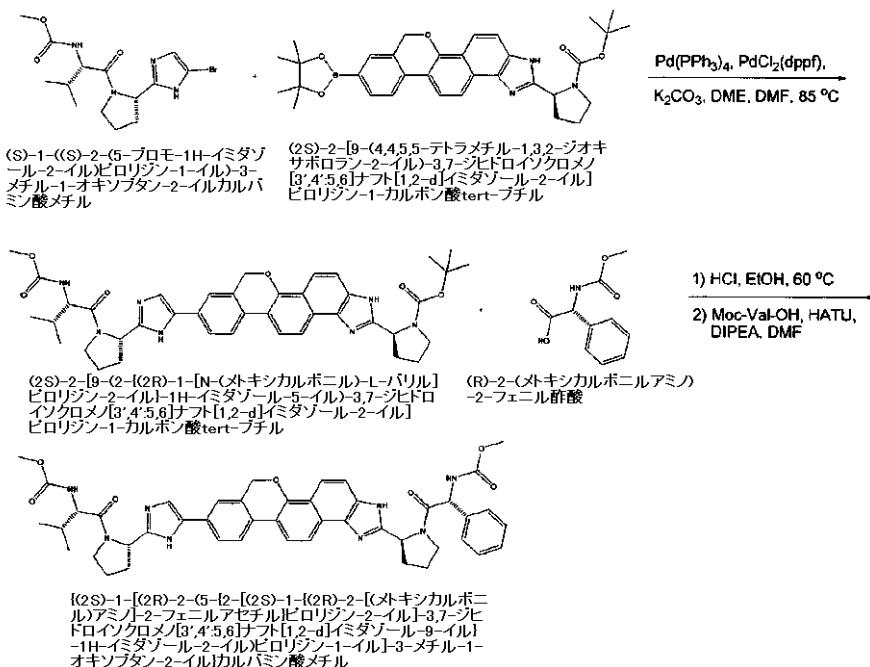
【2859】

(実施例MB)

【2860】

30

【化 1 1 7 9】



10

20

(2S)-2-[9-(2-{(2R)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-5-イル)-3,7-ジヒドロイソクロメノ[3',4':5,6]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: (2S)-2-[9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキササボロラン-2-イル)-3,7-ジヒドロイソクロメノ[3',4':5,6]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (450 mg, 0.79 mmol)、(S)-1-((S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソプロパン-2-イルカルバミン酸メチル (325 mg, 0.87 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (30 mg, 0.02 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (35 mg, 0.05 mmol)、2 Mの水性炭酸カリウム (1.2 mL, 2.4 mmol)、ジメトキシエタン (6.8 mL) およびジメチルホルムアミド (1.2 mL) の混合物を、アルゴンで15分間脱気した。次いで、この反応物を85 °Cで2.5時間加熱した。完了したら、この反応物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮した。得られた粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー (EtOAc/MeOH) により精製して、(2S)-2-[9-(2-{(2R)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-5-イル)-3,7-ジヒドロイソクロメノ[3',4':5,6]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (270 mg, 収率46%) を得た。

30

40

【2861】

{(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[2-(2S)-1-[(2R)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセチル]ピロリジン-2-イル]-3,7-ジヒドロイソクロメノ[3',4':5,6]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソプロパン-2-イル}カルバミン酸メチル: (2S)-2-[9-(2-{(2R)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-1H

50

-イミダゾール-5-イル)-3, 7-ジヒドロイソクロメノ[3', 4': 5, 6]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(270 mg, 0.37 mmol)、濃HCl(1.5 mL)およびエタノール(8 mL)の混合物を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そして最小量のメタノールに再溶解させた。等体積のジクロロメタンを添加し、そしてこの溶液を再度濃縮した。ジクロロメタンを得られた残渣に添加して濃縮により除去することをさらに2回行った。その粗製物質を5:1のジクロロメタン/ジメチルホルムアミド(3.8 mL)に溶解させた。この溶液に(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(96 mg, 0.46 mmol)、COMU(190 mg, 0.44 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.20 mL, 1.1 mmol)を添加した。この反応物を0℃で30分間攪拌し、次いで室温まで温めた。完了したら、この反応物をアセトニトリル(2 mL)およびメタノール(2 mL)で希釈した。この溶液に10滴の5MのNaOH水溶液を添加し、そして攪拌を30分間続けた。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そしてその有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた水性洗浄物を酢酸エチルで3回抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。その粗製物質を逆相HPLC(Gemini, 15%~45%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により精製して、{(2S)-1-[(2R)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2R)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセチル}ピロリジン-2-イル]-3, 7-ジヒドロイソクロメノ[3', 4': 5, 6]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル(155 mg, 2工程にわたり収率51%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₆H₄₈N₈O₇: 824.92; observed [M+1]⁺: 825.67。

10

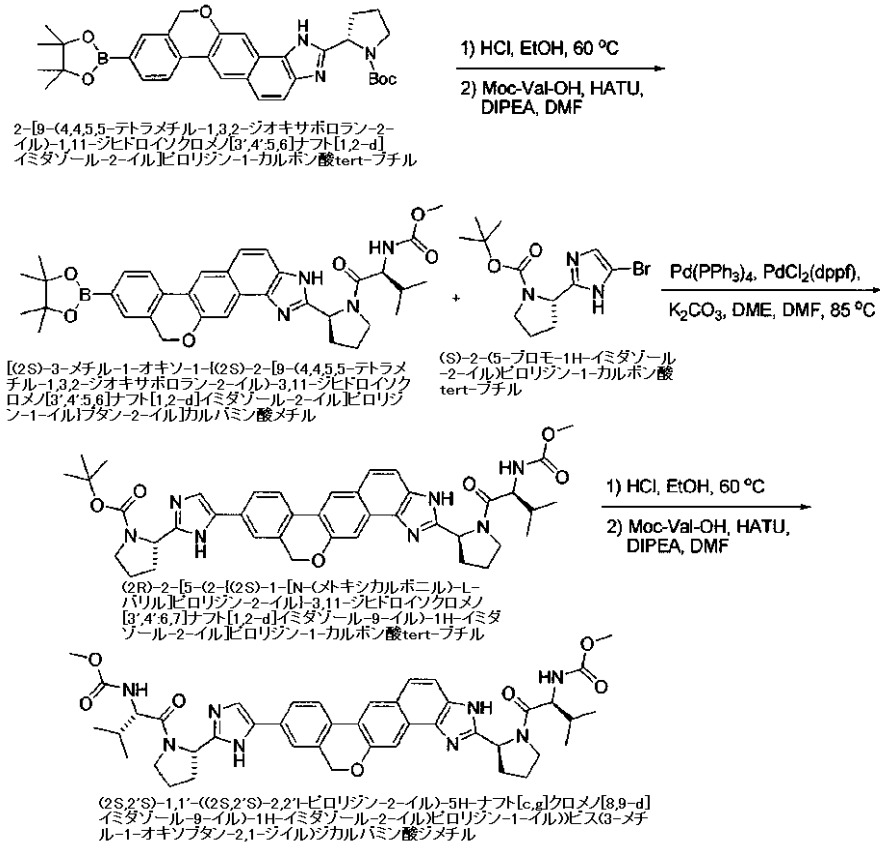
20

【2862】

(実施例MC)

【2863】

【化 1 1 8 0】



10

20

(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' 1-ピロリジン-2-イル) - 5H-ナフト [c, g] クロメノ [8, 9-d] イミダゾール-9-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル)) ビス (3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル) ジカルバミン酸ジメチル: この化合物を、 { (2S) - 1 - [(2R) - 2 - (5 - { 2 - [(2S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3-メチルブタノイル } ピロリジン-2-イル] - 3, 7-ジヒドロイソクロメノ [3', 4' : 5, 6] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-1-オキソブタン-2-イル} カルバミン酸メチルと類似の様式で、この手順の最初の工程において7-ヒドロキシ-1-テトラロンを5-ヒドロキシ-1-テトラロンの代わりに使用して作製した。実施例MCの合成における全ての反応は、 { (2S) - 1 - [(2R) - 2 - (5 - { 2 - [(2S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3-メチルブタノイル } ピロリジン-2-イル] - 3, 7-ジヒドロイソクロメノ [3', 4' : 5, 6] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-1-オキソブタン-2-イル} カルバミン酸メチルの合成においてと類似の生成物収率を与えた。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₃H₅₀N₈O₇: 790.91; observed [M+1]⁺: 791.6。

30

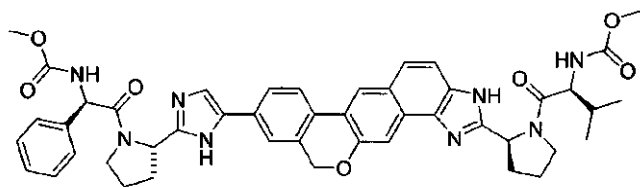
40

【2864】

(実施例MD)

【2865】

【化 1 1 8 1】



[1-(2-[(5-[2-(1-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)ピロリジン-2-イル)-1,11-ジヒドロインソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-フェニル-1-オキソアセト-2-イル]カルバミン酸メチル

10

実施例MD：この化合物を、(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'1-ピロリジン-2-イル)-5H-ナフト[c, g]クロメノ[8, 9-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチルと類似の様式で、最後のアミドカップリング工程において(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸の代わりに使用し、そしてCOMUをHATUの代わりに使用して作製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₆H₄₈N₈O₇: 824.92; observed [M+1]⁺: 825.67。

20

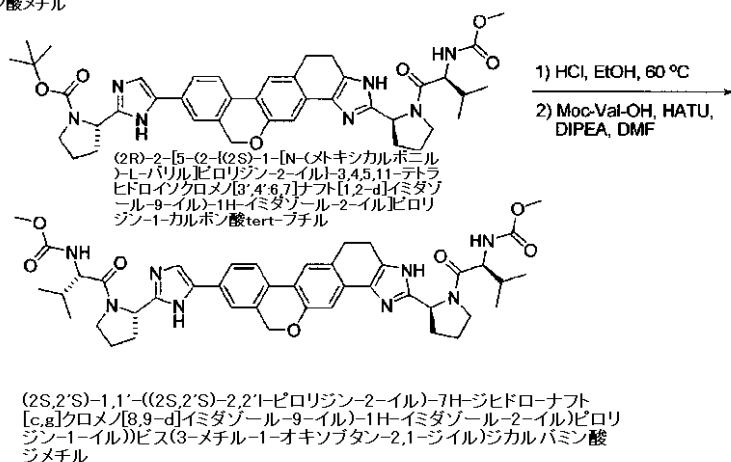
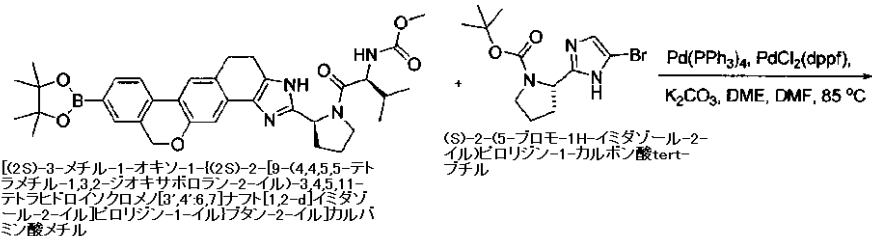
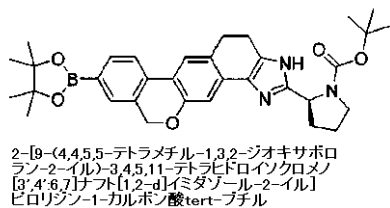
【2866】

(実施例ME)

【2867】

C1CCN(C1)C2=NC3=C(N2)C=C4C3C(=C5C4=C(C=C5)OC6=CC=CC=C6Cl)C=C7C=C(C=C7)C8=CC=CC=C8

2-(9-クロロ-1,4,5,11-テトラヒドロイソクモレン[4,3',6']ナフ[1,2-d]ミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキサート-チル



20

30

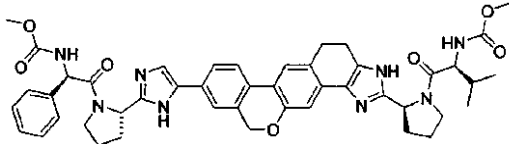
(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2'1 - ピロリジン - 2 - イル) - 7H - ジヒドロ - ナフト [c, g] クロメノ [8, 9 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル)) ビス (3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル) ジカルバミン酸ジメチル : この化合物を、(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2'1 - ピロリジン - 2 - イル) - 5H - ナフト [c, g] クロメノ [8, 9 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル)) ビス (3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル) ジカルバミン酸ジメチルと類似の様式で、2 - (9 - クロロ - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの MnO₂ 酸化を省略して作製した。LCMS - ESI⁺ : calculated for C₄₃H₅₂N₈O₇ : 792.40 ; observed [M+1]⁺ : 793.69。

40

(实施例 M F)

【 2 8 6 9 】

【化 1 1 8 3】



[1-(2-{5-[2-(1-{[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}ピロリジン-2-イル)-1,4,5,11-テトラヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル)-フェニル-1-オキソアセト-2-イル)カルバミン酸メチル

10

[1-(2-{5-[2-(1-{[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}ピロリジン-2-イル)-1,4,5,11-テトラヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル)-フェニル-1-オキソアセト-2-イル]カルバミン酸メチル：この化合物を、(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-1-ピロリジン-2-イル)-7H-ジヒドロナフト[c,g]クロメノ[8,9-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチルと類似の様式で、最後のアミドカップリング工程において(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸の代わりに使用し、そしてCOMUをHATUの代わりに使用して作製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₆H₅₀N₈O₇: 826.94; observed [M+1]⁺: 827.71。

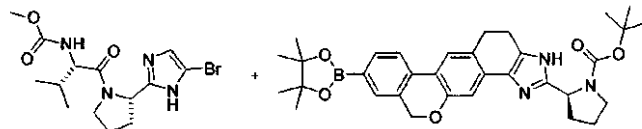
20

【2870】

(実施例MG)

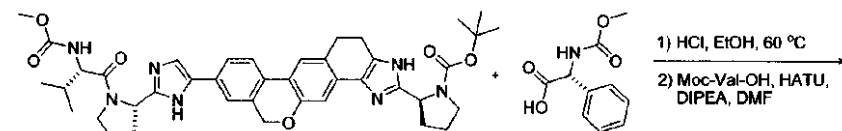
【2871】

【化 1 1 8 4】



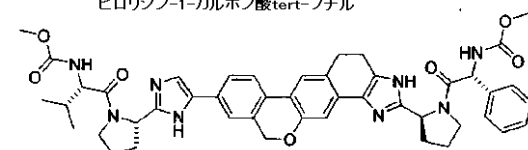
(S)-1-((S)-2-(5-プロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル + 2-(9-クロロ-1,4,5,11-テトラヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イルカルボ酸tert-ブチル

30



(2S)-2-(9-{2-[(2R)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バニル]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-3,4,5,11-テトラヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イルカルボ酸tert-ブチル + (R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸

40



[1-(2-{5-[2-(1-{[(メトキシカルボニル)アミノ](フェニル)アセチル]ピロリジン-2-イル)-1,4,5,11-テトラヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸

50

実施例MG：この化合物を、{ (2S) - 1 - [(2R) - 2 - (5 - { 2 - [(2S) - 1 - { (2R) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルアセチル } ピロリジン - 2 - イル] - 3, 7 - ジヒドロイソクロメノ [3', 4' : 5, 6] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチルと類似の様式で、(2S) - 2 - [9 - (2 - { (2R) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 3, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (2S) - 2 - [9 - (2 - { (2R) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 3, 7 - ジヒドロイソクロメノ [3', 4' : 5, 6] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの代わりに使用して作製した。LCMS - ESI⁺ : calculated for C₄₆H₅₀N₈O₇ : 826.94 ; observed [M + 1]⁺ : 827.64。

10

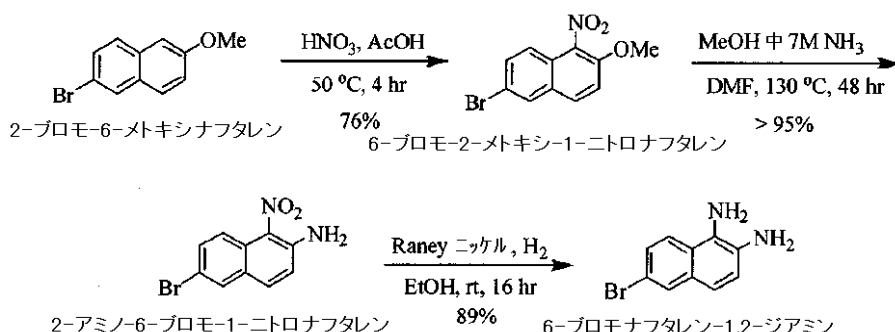
【2872】

(実施例MH)

【2873】

20

【化1185】



30

6-ブロモ-2-メトキシ-1-ニトロナフタレン：2-ブロモ-6-メトキシナフタレン (20 g, 84.4 mmol) を、70 °C で激しく攪拌することにより、酢酸 (140 mL) に溶解させた。この溶液を 50 °C まで冷却し、そして酢酸 (28 mL) 中の硝酸の溶液 (>90%, 4 mL) を滴下により添加した。得られた反応混合物を 50 °C で 4 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。その黄色固体を濾過により単離し、そして酢酸から再結晶して、6-ブロモ-2-メトキシ-1-ニトロナフタレン (18.7 g, 収率 76%) を得た。

40

【2874】

2-アミノ-6-ブロモ-1-ニトロナフタレン：6-ブロモ-2-メトキシ-1-ニトロナフタレン (12.6 g, 44.7 mmol)、ジメチルホルムアミド (25.6 mL) および MeOH 中 7 N の NH₃ 溶液 (128 mL, Sigma Aldrich から購入した) とを Parr ボンベ中で合わせた。このボンベを実験室用オーブンで 130 °C に加熱した。48 時間後、この反応器をオーブンから取り出し、そして室温まで冷却した。このボンベの内容物をガラス製の丸底フラスコに移した。このボンベをジクロロメタンおよびメタノールで徹底的にすすぎ、そしてそのすすぎ液をこのフラスコに加えた。このフラスコの内容物をロータリーエバポレーターで徹底的に濃縮すると、褐色固体が残った

50

。水（200 mL）をこのフラスコに添加し、そして得られた懸濁物を攪拌棒で30分間攪拌した。得られた淡褐色粉末を濾過により単離し、水で数回すすいだ。そのフィルターケーキを一晩風乾させて、6-ブロモ-1-ニトロナフタレン-2-アミン（11.6 g, 収率>95%）を得た。

【2875】

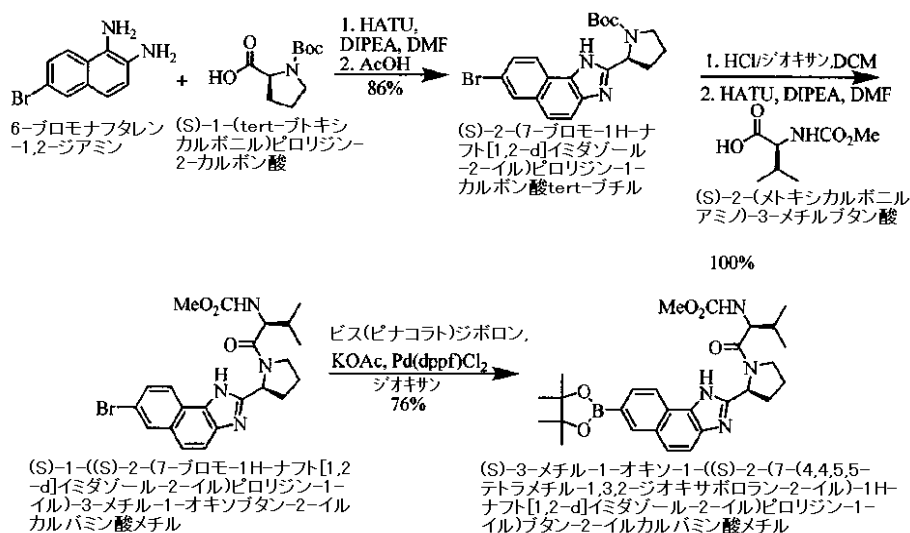
6-ブロモナフタレン-1,2-ジアミン：6-ブロモ-1-ニトロナフタレン-2-アミン（11.6 g, 43.4 mmol）のエタノール（430 mL）中の混合物に、アルゴン下Raneyニッケル（約5 g, 注記：このニッケルから水を除去する努力は行わなかった）を添加した。水素ガスを、この反応混合物に2分間吹き込んだ。この反応物を水素尾雰囲気下室温で攪拌した。16時間後、このRaneyニッケルをセライトで濾過することにより除去し、そして酢酸エチルですすいだ。その濾液を徹底的に濃縮して、6-ブロモナフタレン-1,2-ジアミン（9.2 g, 収率88%）を得た。

【2876】

（実施例M1）

【2877】

【化1186】



（S）-2-（7-ブロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル：6-ブロモナフタレン-1,2-ジアミン（1.92 g, 7.19 mmol）と、（S）-1-（tert-ブトキシカルボニル）ピロリジン-2-カルボン酸（1.55 g, 7.19 mmol）とHATU（2.73 g, 7.19 mmol）とをDMF（18 mL）中で合わせた。この攪拌混合物を0℃まで冷却し、その後、DIPEA（2.5 mL, 14.4 mmol）を滴下により添加した。3時間後、この反応混合物をEtOAc（200 mL）で希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（50%～85%のEtOAc/ヘキサン）により精製して、アミド付加体（位置化学は未決定, 2.71 g, 87%）を得た。このアミドをAcOH（50 mL）に溶解させ、そして40℃で18時間加熱した。室温まで冷却した後に、この溶液を減圧下で濃縮した。その粗製残渣をEtOAc（200 mL）に溶解させ、そして飽和水性NaHCO₃（2回）およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、（S）-2-（7-ブロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（2.57 g, 99%）を得た。

【2878】

(S)-1-((S)-2-(7-bromo-1H-naphtho[1,2-d]imidazole-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate methyl: (S)-2-(7-bromo-1H-naphtho[1,2-d]imidazole-2-yl)pyrrolidin-1-carboxylic tert-butyl (1.50 g, 3.60 mmol)をDCM (25 mL)に溶解させ、そしてHCl (ジオキサン中4 Mの溶液, 5 mL, 20 mmol)を一度に添加した。3時間攪拌した後に、この溶液を減圧下で濃縮した。この粗製残渣を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (631 mg, 3.60 mmol)、HATU (1.37 g, 3.60 mmol)およびDMF (18 mL)で処理した。この攪拌溶液を0℃まで冷却し、そしてDIPEA (1.9 mL, 10 mmol)を滴下により添加した。20分間攪拌した後に、この反応混合物を室温まで温めた。さらに10分後、これをEtOAc (150 mL)で希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0%~33%のMeOH/EtOAc)により精製して、表題化合物 (1.70 g, 100%)を得た。

10

【2879】

(S)-3-methyl-1-oxo-1-((S)-2-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazole-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate methyl: (S)-1-((S)-2-(7-bromo-1H-naphtho[1,2-d]imidazole-2-yl)pyrrolidin-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-ylcarbamate methyl (827 mg, 1.75 mmol)と、ビス(ピナコラト)ジボロン (532 mg, 2.10 mmol)と、KOAc (515 mg, 5.25 mmol)とPd(dppf)Cl₂ (128 mg, 0.175 mmol)とをジオキサン (18 mL)中で合わせた。この反応混合物を、N₂を吹き込むことにより10分間脱気し、次いで90℃で1.5時間攪拌した。次いで、これを室温まで冷却し、EtOAc (150 mL)で希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-3-methyl-1-oxo-1-((S)-2-(7-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporolan-2-yl)-1H-naphtho[1,2-d]imidazole-2-yl)pyrrolidin-1-yl)butan-2-ylcarbamate methyl (695 mg, 76%)を得た。

20

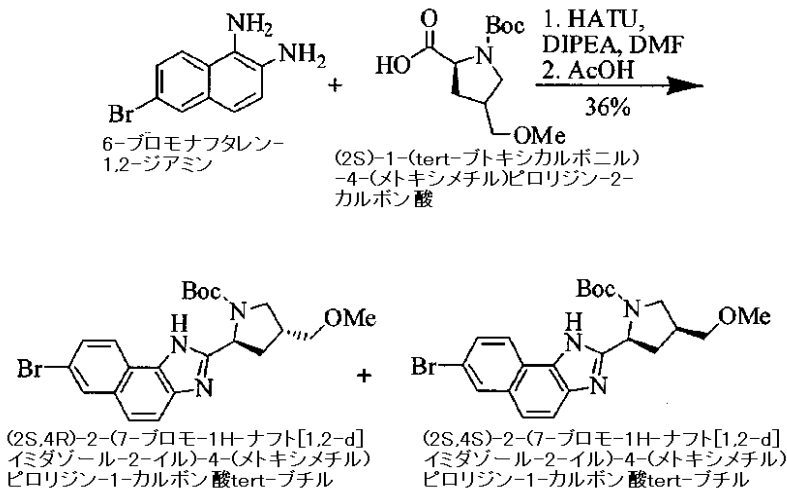
30

【2880】

(実施例MJ)

【2881】

【化 1 1 8 7】



10

(2S, 4R) - 2 - (7-ブロモ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル) - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルおよび(2S, 4S) - 2 - (7-ブロモ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル) - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: 6-ブロモナフタレン-1, 2-ジアミン (837mg, 3.53mmol) と、(2S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン-2-カルボン酸 (929mg, 3.58mmol) と HATU (1.34g, 3.53mmol) とを DMF (18mL) 中で合わせた。この攪拌混合物を 0℃ まで冷却し、その後、DIPEA (1.5mL, 8.83mmol) を添加し、そしてこの反応物を室温まで温めた。18時間後、この反応混合物を EtOAc (200mL) で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (65% ~ 90% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、アミド付加体 (位置化学は未決定, 1.48g, 87%) を得た。このアミドを AcOH (50mL) に溶解させ、そして 40℃ で 10 時間加熱した。室温まで冷却した後に、この溶液を減圧下で濃縮した。その粗製残渣を EtOAc (200mL) に溶解させ、そして飽和水性 NaHCO₃ (2回) およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (50% ~ 75% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、(2S, 4R) - 2 - (7-ブロモ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル) - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (極性が低い方の生成物, 641mg, 45%) および (2S, 4S) - 2 - (7-ブロモ-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル) - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (極性が高い方の生成物, 582mg, 41%) を得た。

20

30

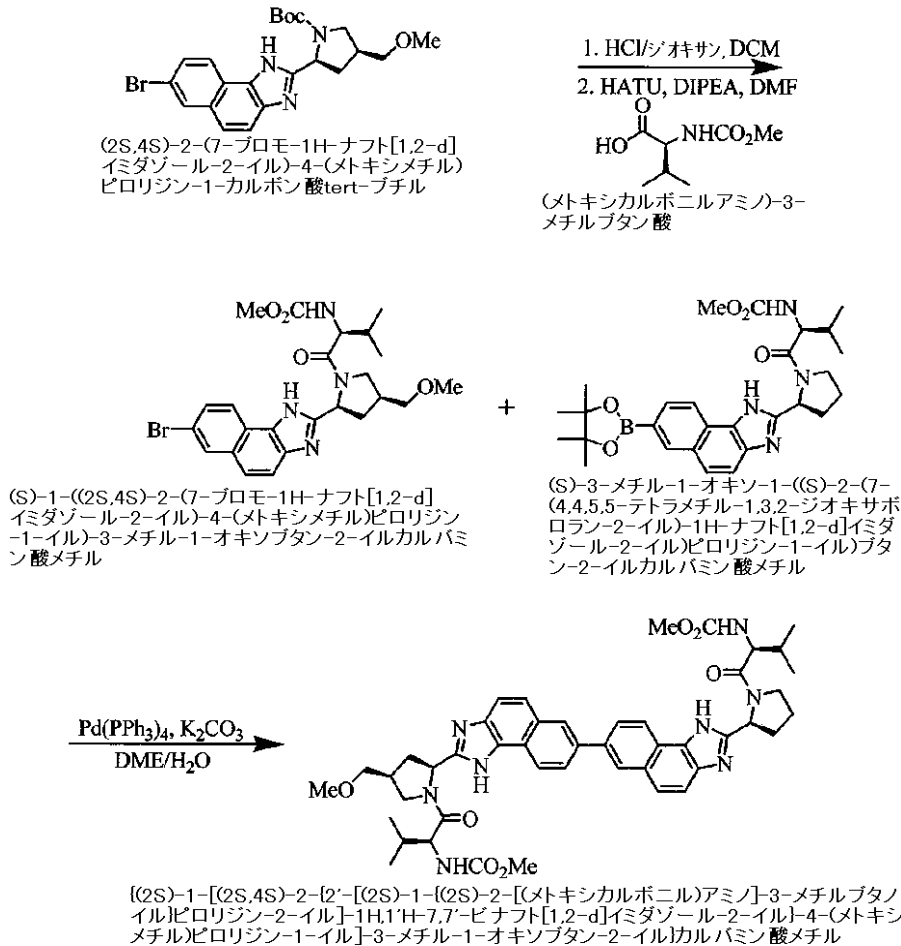
40

【2882】

(実施例MK)

【2883】

【化 1 1 8 8】



10

20

30

40

(S)-1-((2S,4S)-2-(7-ブロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: (2S,4S)-2-(7-ブロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (526 mg, 1.14 mmol) を DCM (15 mL) に溶解させ、そして HCl (ジオキサン中 4 M, 3 mL, 12 mmol) を添加した。この反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル (220 mg, 1.25 mmol)、HATU (433 mg, 1.14 mmol) および DMF (11 mL) で処理し、次いで 0℃ まで冷却した。DIPEA (0.99 mL, 5.7 mmol) を滴下により添加し、そしてこの反応物を即座に室温まで温めた。室温で 45 分後、この混合物を EtOAc (100 mL) で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃、水およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0%~33%の MeOH/EtOAc) により精製して、(S)-1-((2S,4S)-2-(7-ブロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (584 mg, 99%) を得た。

【2884】

{(2S)-1-[(2S,4S)-2-{2'-[(2S)-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル

50

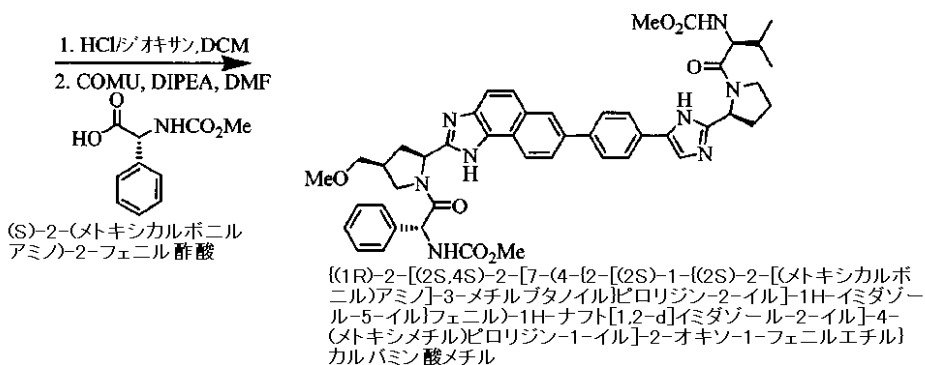
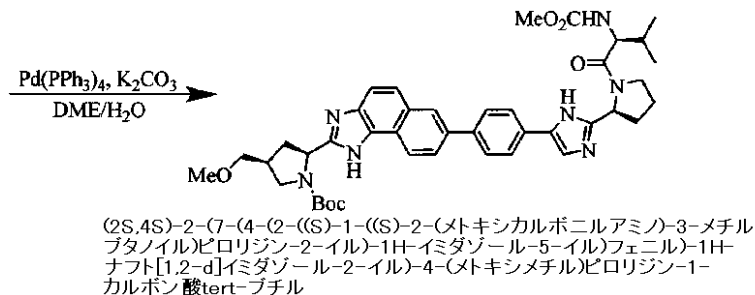
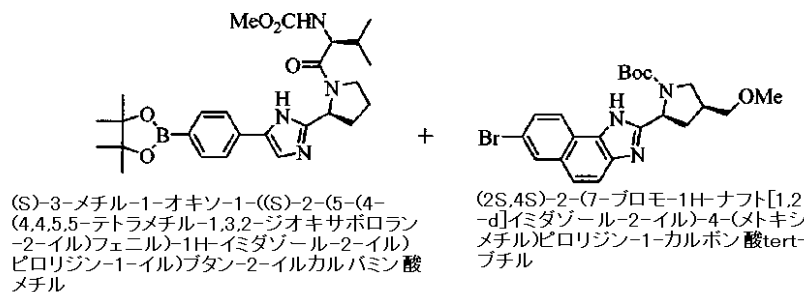
1 H, 1' H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル: (S)-1-((2S, 4S)-2-(7-ブromo-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (210 mg, 0.406 mmol) と、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル (253 mg, 0.487 mmol) と、Pd(PPh₃)₄ (47 mg, 0.0406 mmol) と K₂CO₃ (H₂O 中 2 M, 0.50 mL, 1.0 mmol) とを DME (4 mL) 中で合わせた。混合物を N₂ を吹き込むことにより 10 分間脱気し、85℃で15時間加熱した。冷却後、この反応混合物を 5 mL の MeOH で希釈し、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣を逆相 HPLC により精製して、{(2S)-1-[(2S, 4S)-2-{2'-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H, 1' H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル (140 mg, 42%) を得た。MS (ESI) m/z 831 [M+H]⁺。

【2885】

(実施例 M L)

【2886】

【化1189】



10

20

30

40

50

(2S, 4S) - 2 - (7 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 1H - ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル : (S) - 3 - メチル - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - (5 - (4 - (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) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (260 mg, 0.524 mmol) と、(2S, 4S) - 2 - (7 - ブロモ - 1H - ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (201 mg, 0.437 mmol) と、Pd (PPh₃)₄ (50 mg, 0.0437 mmol) と K₂CO₃ (H₂O 中 2M, 0.55 mL, 1.1 mmol) とを DME (4 mL) 中で合わせた。この反応混合物を、N₂ を吹き込むことにより脱気し、次いで 85 °C で 5 時間加熱した。完了したら、この反応混合物を室温まで冷却し、5 mL の MeOH で希釈し、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0% ~ 45% の MeOH / EtOAc) により精製して、(2S, 4S) - 2 - (7 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 1H - ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (163 mg, 50%) を得た。

10

20

【2887】

{ (1R) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [7 - (4 - {2 - [(2S) - 1 - {(2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル} ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル} フェニル) - 1H - ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル} カルバミン酸メチル : (2S, 4S) - 2 - (7 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 1H - ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (140 mg, 0.187 mmol) を DCM (5 mL) に溶解させ、そして HCl (ジオキサン 中 4M, 1 mL, 4 mmol) を添加した。1.5 時間攪拌した後に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (43 mg, 0.206 mmol)、COMU (80 mg, 0.187 mmol)、DMF (3 mL) および DIPEA (0.33 mL, 1.9 mmol) で処理した。室温で 20 分間攪拌した後に、この溶液を 30 mL の 10% の MeOH / EtOAc で希釈した。その有機層を飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、{ (1R) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - [7 - (4 - {2 - [(2S) - 1 - {(2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル} ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル} フェニル) - 1H - ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル} カルバミン酸メチル (106 mg, 68%) を得た。MS (ESI) m/z 841 [M+H]⁺。

30

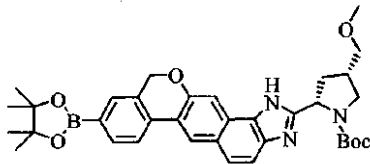
40

【2888】

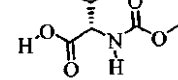
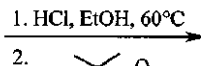
(実施例 MM)

【2889】

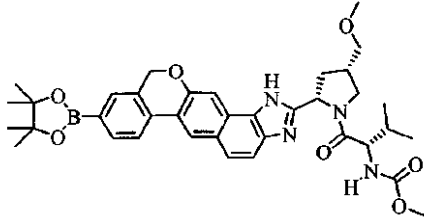
【化 1 1 9 0】



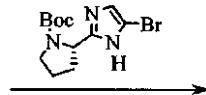
(2S,4S)-4-(メトキシメチル)-2-[(9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



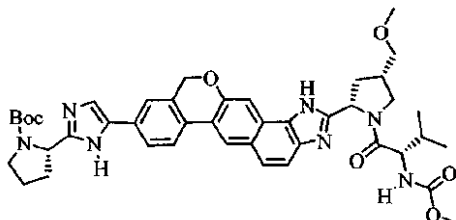
HATU, DIPEA, DMF, RT



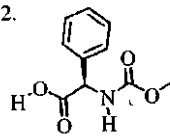
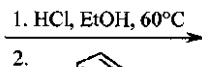
(2S,4S)-4-(メトキシメチル)-2-[(9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル



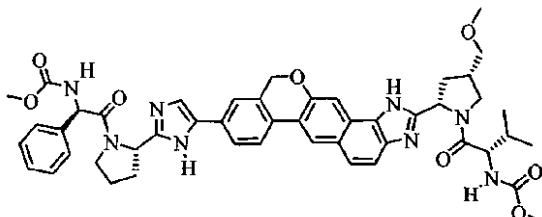
Pd(PPh₃)₄, PdCl₂(dppf), K₂CO₃, DME/DMF, 85°C



(2S)-2-[5-(2-((2S,4S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリン]-4-メチルピロリジン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



COMU, DIPEA, DMF, RT



[(1R)-2-[(2S)-2-(5-[2-((2S,4S)-1-(2S)-2-(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタンイル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル]カルバミン酸メチル

(2S, 4S) - { 4 - (メトキシメチル) - 2 - [(9 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル (methyl) : (2S, 4S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - (9 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (424 mg, 0.69 mmol)、エタノール (6 mL) および濃 HCl (2 mL) の溶液を 60 °C で 1 時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質を DCM (10 mL) に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル酪酸 (152 mg, 0.86 mmol) および HATU (303 mg, 0.79 mmol) の DMF (6 mL) 中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (360 μL, 2.08 mmol) を

10

20

30

40

50

添加した。室温で2時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、5%のNaHCO₃溶液、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、そして減圧下で乾燥させて、(2S, 4S) - {4 - (メトキシメチル) - 2 - [(9 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル(methyl)を得た。

【2890】

(2S) - 2 - [5 - (2 - {(2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L-バリル] - 4-メチルピロリジン-2-イル} - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。(2S, 4S) - {4 - (メトキシメチル) - 2 - [(9 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル(methyl) (0.69 mmol)、(S) - 2 - (5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (220 mg, 0.69 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (24 mg, 0.02 mmol) およびジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (31 mg, 0.04 mmol) の、1, 2-ジメトキシエタン (6.0 mL) とジメチルホルムアミド (1.0 mL) との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液 (水中2M, 1.04 mL, 2.0 mmol) を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで85℃アルゴン下で18時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、((2S) - 2 - [5 - (2 - {(2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L-バリル] - 4-メチルピロリジン-2-イル} - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (145 mg, 27%) を得た。

【2891】

{(1R) - 2 - [(2S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - {(2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3-メチルブタノイル} - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン-2-イル] - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル] - 2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル: (2S) - 2 - [5 - (2 - {(2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L-バリル] - 4-メチルピロリジン-2-イル} - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (145 mg, 0.18 mmol)、エタノール (3 mL) および濃HCl (1 mL) の溶液を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質をDCM (6 mL) に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、(R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2-フェニル酢酸 (51 mg, 0.24 mmol) およびCOMU (92 mg, 0.21 mmol) のDMF (3 mL) 中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (100 μL, 0.56 mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC (Gemini, 15%~43%のACN/H₂O + 0.1%のTFA) により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、{(1R) - 2 - [(2S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - {(2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ

] - 3 - メチルブタノイル} - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 1
1 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール -
9 - イル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1
- フェニルエチル} カルバミン酸メチル (68 mg, 39%) を得た。MS (ESI) m
/ z 870 [M+H]⁺。

【2892】

【化1190A】

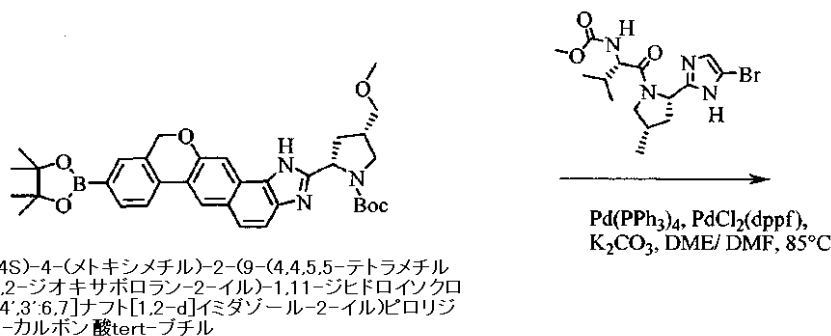
¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.71 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 8 Hz), 8.09 (m,
1H), 7.88 - 7.63 (m, 6H), 7.36 - 7.29 (m, 6H), 5.41 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.30 - 5.24 (m, 2H),
5.14 - 5.10 (m, 1H), 4.13 - 3.09 (m, 15H), 2.47 - 1.80 (m, 8H), 0.80 (dd, 6H, J = 6.4 Hz, J = 23
Hz).

10

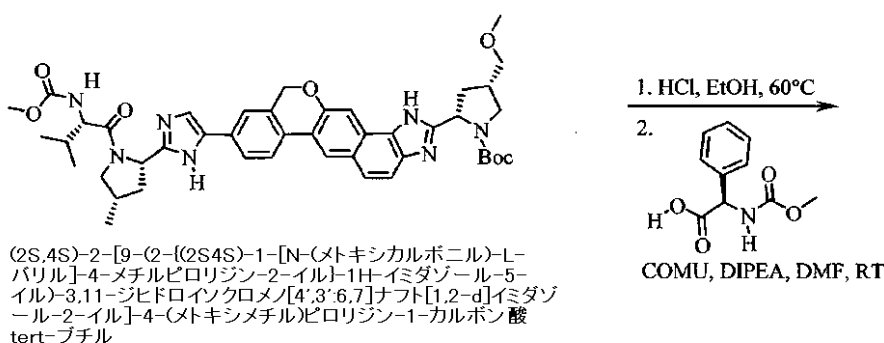
(実施例 MN)

【2893】

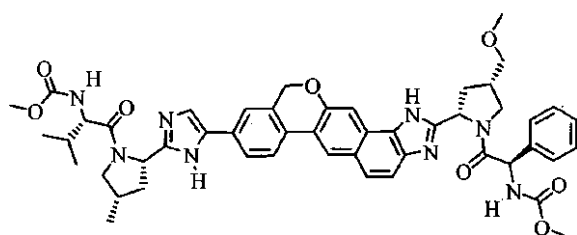
【化1191】



20



30



40

[(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-[2-((2S,4S)-1-[(2R)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニ
ルアセチル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4':3':6,7]
ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-
イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチル

50

(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 3, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル。 (2S, 4S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - (9 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (438mg, 0.72mmol)、(S) - 1 - ((2S, 4S) - 2 - (5 - ブロモ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (276mg, 0.72mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (41mg, 0.04mmol) およびジクロロ [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (52mg, 0.07mmol) の、1, 2 - ジメトキシエタン (8.6mL) とジメチルホルムアミド (1.5mL) との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液 (水中 2M, 1.07mL, 2.15mmol) を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで 85℃ アルゴン下で 18 時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 3, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (182mg, 32%) を得た。

【2894】

{ (2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2R) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルアセチル} - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル : (2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 3, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (182mg, 0.18mmol)、エタノール (3mL) および濃 HCl (1mL) 中の溶液を 60℃ で 1 時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質を DCM (6mL) に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、(R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (47mg, 0.23mmol) および COMU (85mg, 0.2mmol) の DMF (3mL) 中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (90μL, 0.52mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、そして分取逆相 HPLC (Gemini, 15% ~ 49% の ACN/H₂O + 0.1% の TFA) により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、{ (2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2R) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルアセチル} - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル (32mg, 39%) を得た。MS (ESI) m/z

884 [M+H]⁺。

【2895】

【化1191A】

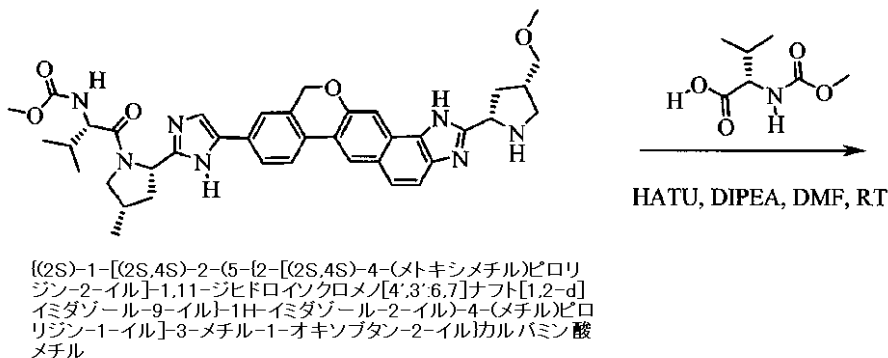
¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 8.70 (s, 1H), 8.21 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 8.08 (s, 1H), 7.90 – 7.64 (m, 6H), 7.34 – 7.31 (m, 3H), 7.64 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 5.47 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz), 5.28 – 5.25 (m, 3H), 5.05 – 5.01 (m, 1H), 4.19 – 4.04 (m, 3H), 3.67 – 3.15 (m, 15H), 2.51 – 2.46 (m, 4H), 1.95 – 1.92 (m, 2H), 1.82 – 1.76 (m, 1H), 1.10 (d, 3H, *J* = 6 Hz), 0.75 (dd, 6H, *J* = 6.8 Hz, *J* = 14 Hz)。

10

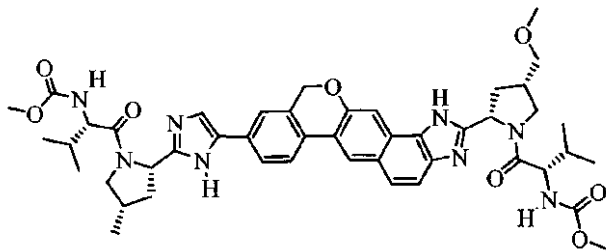
(実施例MO)

【2896】

【化1192】



20



30

40

{ (2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } - 4 - メトキシメチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル : { (2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メチル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル

50

4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) - 4-(メチル)ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-1-オキソブタン-2-イル} カルバミン酸メチル (57 mg, 0.08 mmol)、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル酪酸 (19 mg, 0.1 mmol)、HATU (303 mg, 0.79 mmol) の DMF (1 mL) 中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (43 μ L, 0.24 mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、5%の NaHCO₃ 溶液、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、そして分取逆相 HPLC (Gemini, 15%~43%の ACN/H₂O + 0.1%の TFA) により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、{(2S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-{2-[(2S, 4S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-4-メトキシメチルピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) - 4-メチルピロリジン-1-イル] - 3-メチル-1-オキソブタン-2-イル} カルバミン酸メチル (13 mg, 19%) を得た。MS (ESI) m/z 850 [M+H]⁺。

10

【2897】

【化1192A】

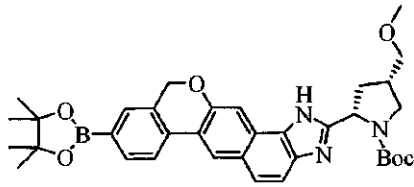
¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 8.66 (s, 1H), 8.28–8.13 (m, 1H), 8.12–7.99 (m, 1H), 7.90–7.75 (m, 3H), 7.73–7.65 (m, 1H), 7.63–7.57 (m, 1H), 7.34–7.19 (m, 2H), 5.30–5.24 (m, 2H), 5.21–4.95 (m, 2H), 4.33–3.93 (m, 6H), 3.23–3.58 (m, 12H), 2.76–2.59 (m, 2H), 2.02–1.73 (m, 6H), 1.12–1.07 (m, 3H), 0.86–0.68 (m, 12H).

20

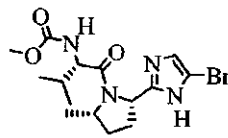
(実施例MP)

【2898】

【化 1 1 9 3】

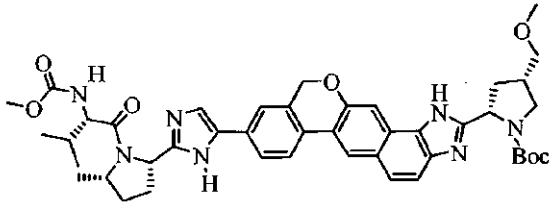


(2S,4S)-4-(メトキシメチル)-2-(9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, K_2CO_3 , DME/DMF, 85°C

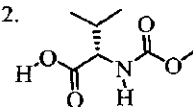
10



(2S,4S)-2-[9-(2-((2S,5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-3,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

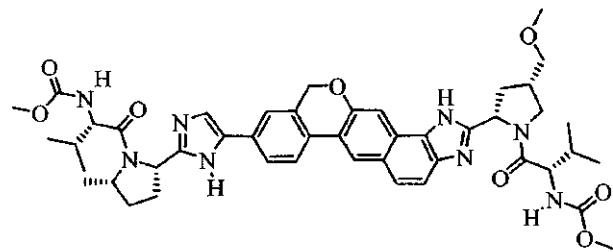
1. HCl, EtOH, 60°C

2.



HATU, DIPEA, DMF, RT

20



((2S)-1-((2S,5S)-2-(5-(2-((2S,4S)-1-((2S)-2-(メトキシカルボニル)アミノ)-3-メチルブタンイル)-4-メトキシメチルピロリジン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチル

30

(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 3, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル。 (2S, 4S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - (9 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (217 mg, 0.35 mmol)、 (S) - 1 - ((2S, 5S) - 2 - (5 - ブロモ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (170 mg, 0.39 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (21 mg, 0.02 mmol) およびジクロロ [1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (26 mg, 0.04 mmol) の、 1, 2 - ジメトキシエタン (4.3 mL) とジメチルホルムアミド (0.75 mL) との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液 (水中 2 M, 0.53 mL, 1.06 mmol) を添加した

40

50

。得られた混合物を脱気し、次いで 85℃アルゴン下で 18 時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - {(2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 3, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (110 mg, 39%) を得た。

【2899】

{(2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - {(2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル} - 4 - メトキシメチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル : (2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - {(2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 3, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (108 mg, 0.14 mmol)、エタノール (2 mL) および濃 HCl (0.7 mL) の溶液を 60℃で 1 時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質を DCM (10 mL) に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メチル酪酸 (31 mg, 0.18 mmol) および HATU (60 mg, 0.16 mmol) の DMF (2 mL) 中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (70 μL, 0.41 mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、5%の NaHCO₃ 溶液、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、室温で 2 時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、5%の NaHCO₃ 溶液、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、そして分取逆相 HPLC (Gemini, 15% ~ 43%の ACN/H₂O + 0.1%の TFA) により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、{(2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - {(2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル} - 4 - メトキシメチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル (52 mg, 45%) を得た。MS (ESI) m/z 850 [M + H]⁺。

【2900】

【化 1193A】

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.99 - 7.86 (m, 4H), 7.72 (s, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.51 (d, 1H, J = 8 Hz), 7.23 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 5.29 (s, 2H), 5.22 - 5.18 (m, 1H), 5.01 - 4.70 (m, 1H), 4.64 - 4.61 (m, 1H), 4.21-4.17 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.92 - 3.88 (m, 1H), 3.59 - 3.08 (m, 14H), 2.67 - 1.83 (m, 7H), 1.43 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.91-0.71 (m, 12H)。

(実施例 MQ)

【2901】

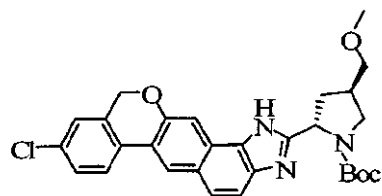
10

20

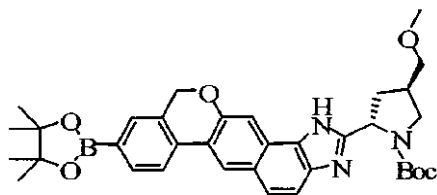
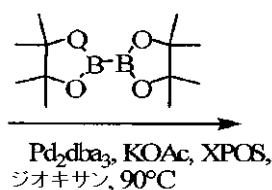
30

40

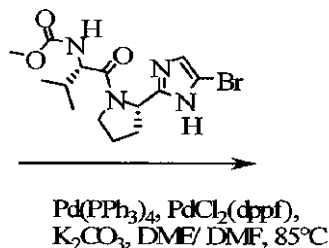
【化 1 1 9 4】



(2S,4R)-2-(9-クロロ-1,11-ジヒドロイソクロメノ
[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メ
キシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



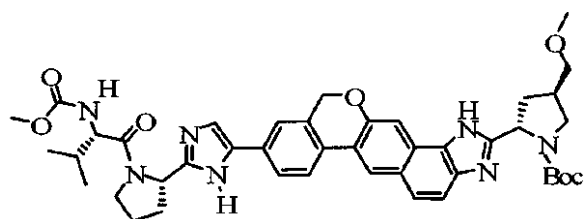
(2S,4R)-4-(tert-ブチル)-2-(9-(4,4,5,5-テトラメチル-
1,3,2-ジオキサスピロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロ
メノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カ
ルボン酸tert-ブチル



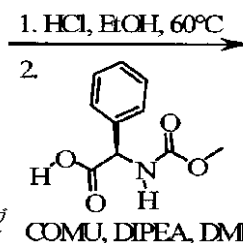
10

【 2 9 0 2】

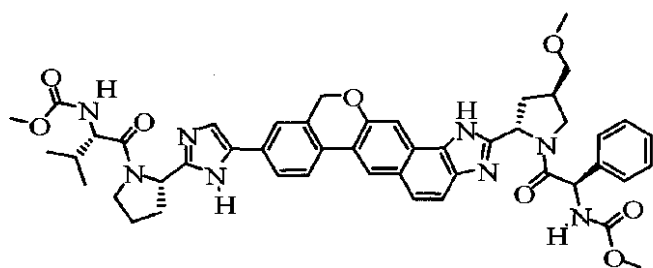
【化 1 1 9 5】



(2S,4R)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(tert-ブチル)-3-メチルブ
タノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロイ
ソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(tert-ブチル)
ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



30



[(1R)-2-[(2S,4R)-2-(9-(2-[(2S)-1-((S)-2-(tert-ブチル)-3-
メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロイソ
クロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(tert-ブチル)ピロリジン-1-
イル]-2-オキソフェニルエチル)カルバミン酸メチル

40

(2S, 4R) - tert-ブチル-4-(メトキシメチル)-2-(9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサスピロラン-2-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート: (2S, 4R) - tert-ブチル-2-(9-クロロ-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d

50

〕イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(335mg, 0.64mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(246mg, 0.96mmol)、酢酸カリウム(190mg, 1.9mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(24mg, 0.02mmol)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル(31mg, 0.06mmol)の1, 4-ジオキサン(3.3mL)中の脱気混合物を90℃で3時間加熱し、室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2*S*, 4*R*)-tert-ブチル4-(メトキシメチル)-2-(9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(379mg, 96%)を得た。

10

【2903】

(2*S*, 4*R*)-2-(9-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1*H*-イミダゾール-5-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。(2*S*, 4*R*)-4-(メトキシメチル)-2-(9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(299mg, 0.49mmol)、(*S*)-1-((*S*)-2-(5-プロモ-1*H*-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(217mg, 0.58mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(28mg, 0.02mmol)およびジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(35mg, 0.04mmol)の、1, 2-ジメトキシエタン(4.3mL)とジメチルホルムアミド(0.75mL)との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液(水中2*M*, 0.73mL, 1.46mmol)を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで85℃アルゴン下で18時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2*S*, 4*R*)-2-(9-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1*H*-イミダゾール-5-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(170mg, 45%)を得た。

20

30

【2904】

{(1*R*)-2-[(2*S*, 4*R*)-2-(9-{2-[(2*S*)-1-{ (2*S*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル)-1*H*-イミダゾール-5-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソフェニルエチル}カルバミン酸メチル: (2*S*, 4*S*)-2-(9-(2-((*S*)-1-((*S*)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1*H*-イミダゾール-5-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(170mg, 0.22mmol)、エタノール(3mL)および濃HCl(1mL)の溶液を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質をDCM(6mL)に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、(*R*)-2-(メトキシカル

40

50

ポニルアミノ)-2-フェニル酢酸(59mg, 0.28mmol)およびCOMU(108mg, 0.25mmol)のDMF(3mL)中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン(110μL, 0.66mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 15%~44%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、

{(1R)-2-[(2S, 4R)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル}-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソフェニルエチル}カルバミン酸メチル(67mg, 35%)を得た。

10

【2905】

【化1195A】

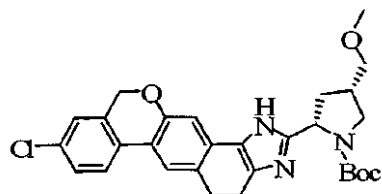
MS (ESI) *m/z* 870 [M + H]⁺. ¹H NMR (400MHz, dmso) δ 8.71 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.01 (m, 1H), 7.91 – 7.64 (m, 6H), 7.38 –7.28 (m, 6H), 6.85 (s, 1H), 5.51 (d, 1H, *J* = 7.2 Hz), 5.39 – 5.29 (m, 3H), 5.13 – 5.09 (m, 1H),4.11 – 3.04 (m, 15H), 2.77 – 1.98 (m, 8H), 0.79 (dd, 6H, *J* = 6.8 Hz, *J* = 12.8 Hz).

20

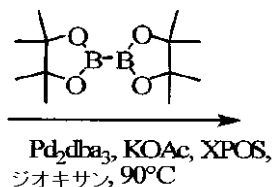
(実施例MR)

【2906】

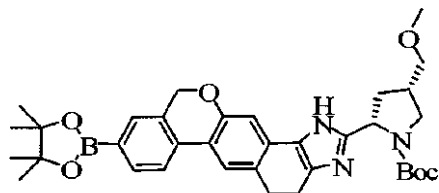
【化1196】



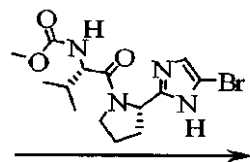
(2S,4S)-2-(9-クロロ-4,5-ジヒドロ-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



30



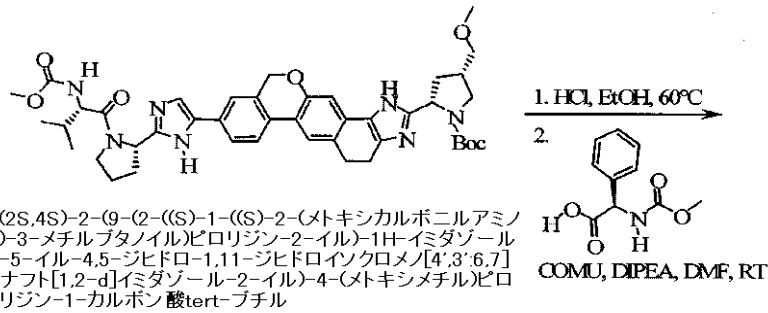
(2S,4S)-4-(メトキシメチル)-2-(9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサスポロラン-2-イル)-4,5-ジヒドロ-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



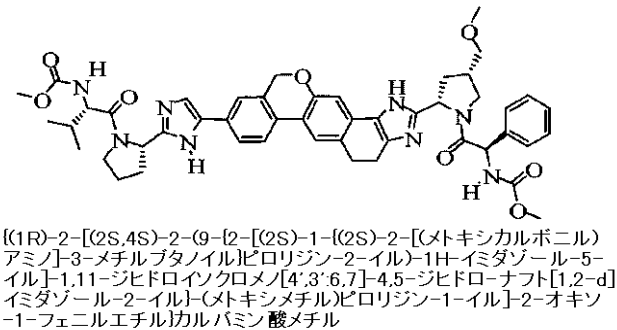
40

【2907】

【化 1 1 9 7】



10



20

(2S, 4S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - (9 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ[4', 3' : 6, 7]ナフト[1, 2 - d]イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル : (2S, 4S) - 2 - (9 - クロロ - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ[4', 3' : 6, 7]ナフト[1, 2 - d]イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (322mg, 0.61mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(235mg, 0.92mmol)、酢酸カリウム(182mg, 1.9mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(23mg, 0.02mmol)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリ-*i*-プロピル-1, 1'-ビフェニル(29mg, 0.06mmol)の1, 4-ジオキサン(3.3mL)中の脱気混合物を90℃で3時間加熱し、室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 4S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - (9 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ[4', 3' : 6, 7]ナフト[1, 2 - d]イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(267mg, 70%)を得た。

30

40

【2908】

(2S, 4S) - 2 - (9 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル)ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ[4', 3' : 6, 7]ナフト[1, 2 - d]イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル。(2S, 4S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - (9 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ[4', 3' : 6, 7]ナフト[1, 2 - d]イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル(267mg, 0.52mmol)、(S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - ブロモ - 1H - イミダゾール

50

ル-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(195mg, 0.52mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(25mg, 0.02mmol)およびジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(32mg, 0.04mmol)の、1,2-ジメトキシエタン(4.3mL)とジメチルホルムアミド(0.75mL)との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液(水中2M, 0.65mL, 1.3mmol)を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで85℃アルゴン下で18時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル-4,5-ジヒドロ-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(75mg, 22%)を得た。

【2909】

{(1R)-2-[(2S, 4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]-4,5-ジヒドロ-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル}-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル:(2S, 4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル-4,5-ジヒドロ-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(75mg, 0.09mmol)、エタノール(2mL)および濃HCl(0.6mL)の溶液を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質をDCM(6mL)に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(26mg, 0.13mmol)およびCOMU(47mg, 0.11mmol)のDMF(2mL)中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン(50μL, 0.29mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 15%~44%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、{(1R)-2-[(2S, 4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]-4,5-ジヒドロ-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル}-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル(15mg, 18%)を得た。

MS(ESI)m/z 872 [M+H]⁺。

【2910】

【化1197A】

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 7.95 - 7.63 (m, 6H), 7.35 - 7.25 (m, 7H), 6.97 (s, 1H), 5.42 (d, 1H, J=6.8 Hz), 5.18 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.28 - 2.63 (m, 19H), 2.47 - 1.80 (m, 8H), 0.77 (dd, 6H, J=4.8 Hz, J=12.4 Hz).

10

20

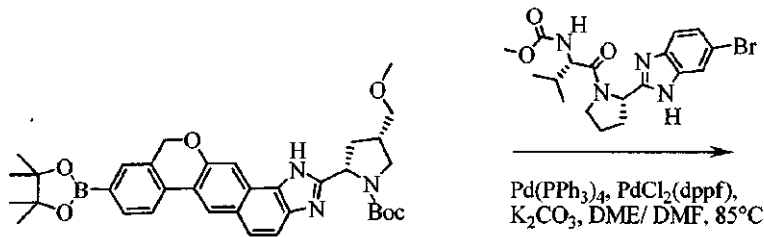
30

40

(実施例MS)

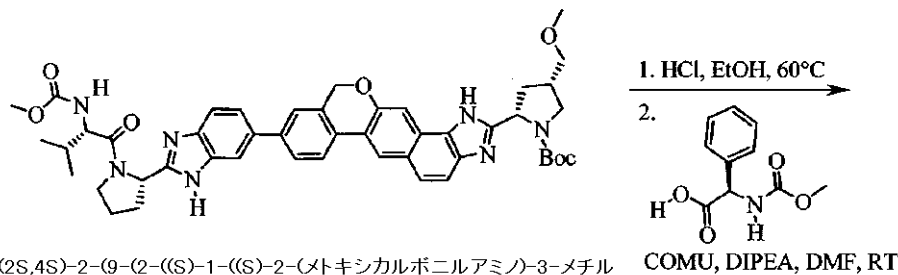
【2911】

【化1198】



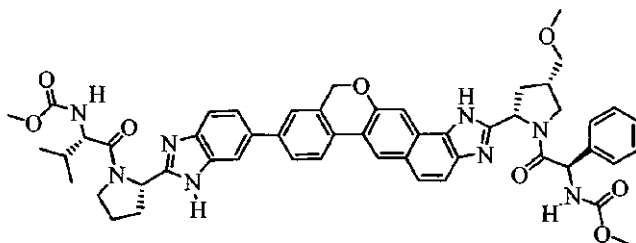
10

(2S,4S)-4-(メキシメチル)-2-(9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



20

(2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(メキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



30

((2S)-2-(((2S,4S)-2-(9-(2-((2S)-1-((2S)-2-(メキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)カルバミン酸メチル

(2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(メキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。(2S,4S)-4-(メキシメチル)-2-(9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(400mg, 0.85mmol)、(S)-1-((S)-2-(6-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(360mg, 0.85mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(38mg, 0.03mmol)およびジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(48mg, 0.07mmol)の、1

40

50

、 2-ジメトキシエタン (8.0 mL) とジメチルホルムアミド (1.4 mL) との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液 (水中 2 M, 0.98 mL, 1.96 mmol) を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで 85 °C アルゴン下で 18 時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (156 mg, 29%)。

10

【2912】

{(2S)-2-[[(2S, 4S)-2-{9-[2-((2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル: (2S, 4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (156 mg, 0.18 mmol)、エタノール (3 mL) および濃 HCl (1 mL) の溶液を 60 °C で 1 時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質を DCM (6 mL) に溶解させた。この溶液を濃縮し、そして (90 mg, 0.12 mmol) のこの物質に、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (34 mg, 0.16 mmol) および COMU (61 mg, 0.14 mmol) の DMF (2 mL) 中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (60 μL , 0.37 mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮し、そして分取逆相 HPLC (Gemini, 15%~49% の ACN/H₂O + 0.1% の TFA) により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、{(2S)-2-[[(2S, 4S)-2-{9-[2-((2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-yl]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル (62 mg, 56%) を得た。MS (ESI) m/z 920 [M+H]⁺。

20

30

【2913】

【化 1198A】

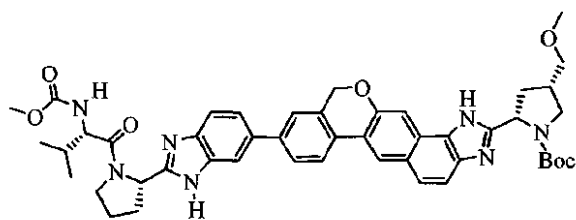
¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 8.73 (s, 1H), 8.17 (d, 2H, $J=8.4$ Hz), 7.94 (d, 3H, $J=8.8$ Hz), 7.84-7.67 (m, 6H), 7.37-7.29 (m, 6H), 5.48 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 5.35-5.20 (m, 5H), 4.14-3.12 (m, 15H), 2.52-1.92 (m, 8H), 0.80 (dd, 6H, $J=6.8$ Hz, $J=6.4$ Hz)。

40

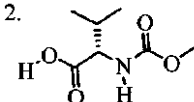
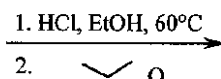
(実施例 MT)

【2914】

【化 1 1 9 9】

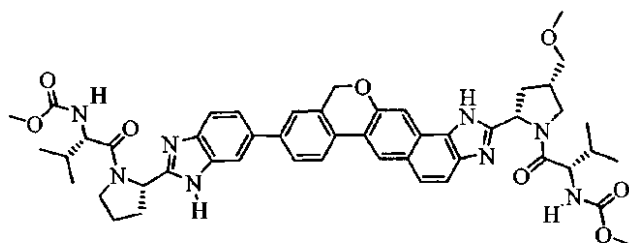


(2S,4S)-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



HATU, DIPEA, DMF, RT

10



[(2S)-2-[(2S,4S)-2-[9-[2-((2S)-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキシブタン-2-イル]カルバミン酸メチル

20

{ (2S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - { 9 - [2 - ((2S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル] - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル } - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル : (2S, 4S) - tert - ブチル - 2 - (9 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - イル) - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (156 mg, 0.18 mmol)、エタノール (3 mL) および濃 HCl (1 mL) の溶液を 60 °C で 1 時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質を DCM (6 mL) に溶解させた。この溶液を濃縮し、そして (68 mg, 0.09 mmol) のこの物質に、(R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (21 mg, 0.12 mmol) および COMU (41 mg, 0.1 mmol) の DMF (1 mL) 中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (50 μL, 0.28 mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌した後、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、そして分取逆相 HPLC (Gemini, 15% ~ 44% の ACN / H₂O + 0.1% の TFA) により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、{ (2S) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - { 9 - [2 - ((2S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - y] - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル } - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル (32 mg, 40%) を得た。MS (ESI) m/z 886 [M+H]⁺。

30

40

50

【 2 9 1 5 】

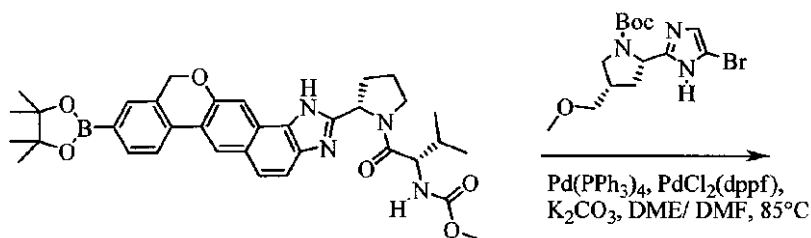
【 化 1 1 9 9 A 】

¹H NMR (400 MHz, dmsO) δ 8.71 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.95 – 7.64 (m, 8H), 7.28 (dd, 2H, $J = 8.8$ Hz, $J = 14.4$ Hz), 5.31 (s, 2H), 5.23 – 5.19 (m, 2H), 4.09 – 3.85 (m, 5H), 3.58 – 3.28 (m, 14H), 2.47 – 1.89 (m, 9H), 0.83 – 0.72 (m, 12H).

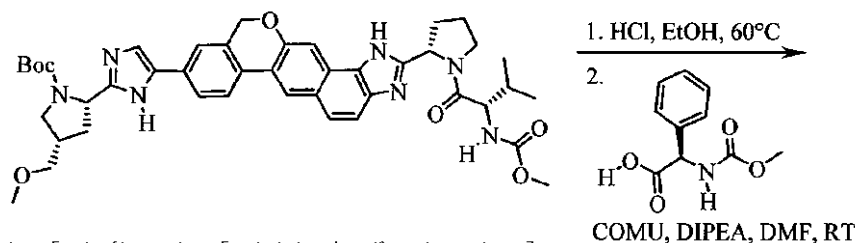
(実施例 MU)

【 2 9 1 6 】

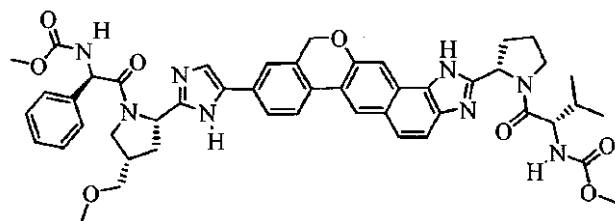
【 化 1 2 0 0 】



(2S)-1-2-[(9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロインダノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキシブタン-2-イル]カルバミン酸メチル



(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-ピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロインダノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]カルボン酸tert-ブチル



[(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]-ピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロインダノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル]カルバミン酸メチル

(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - ピロリジン - 2 - イル } - 1, 11 - ジヒドロインダノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル。
(2S) - { - 2 - [(9 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボ

10

20

30

40

50

ロラン-2-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル(methyl)(460mg, 0.74mmol)、(2S, 4S)-2-(5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(250mg, 0.61mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(35mg, 0.03mmol)およびジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(45mg, 0.06mmol)の、1, 2-ジメトキシエタン(9.0mL)とジメチルホルムアミド(1.5mL)との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液(水中2M, 0.92mL, 1.84mmol)を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで85℃アルゴン下で18時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 4S)-2-[5-(2-{(2S, 4S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-ピロリジン-2-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(123mg)。

10

【2917】

{(1R)-2-[(2S, 4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-ピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル:(2S, 4S)-2-[5-(2-{(2S, 4S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-ピロリジン-2-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-カルボン酸tert-ブチル(122mg, 0.16mmol)、エタノール(3mL)および濃HCl(1mL)の溶液を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質をDCM(3mL)に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(43mg, 0.2mmol)およびCOMU(77mg, 0.18mmol)のDMF(3mL)中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン(80μL, 0.37mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 15%~44%のACN/H₂O+0.1%のTFA)により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、{(1R)-2-[(2S, 4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-ピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル(60mg, 44%)を得た。MS(ESI)m/z 870 [M+H]⁺。

20

30

40

【2918】

【化1200A】

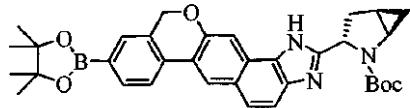
¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 8.71 (s, 1H), 8.22 (d, 1H, J=8 Hz), 8.09 (m, 1H), 7.88-7.63 (m, 6H), 7.36-7.29 (m, 6H), 5.41 (d, 1H, J=8.4 Hz), 5.30-5.24 (m, 2H), 5.14-5.10 (m, 1H), 4.13-3.09 (m, 15H), 2.47-1.80 (m, 8H), 0.80 (dd, 6H, J=6.4 Hz, J=23 Hz).

50

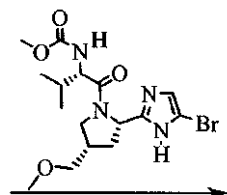
(実施例MV)

【2919】

【化1201】

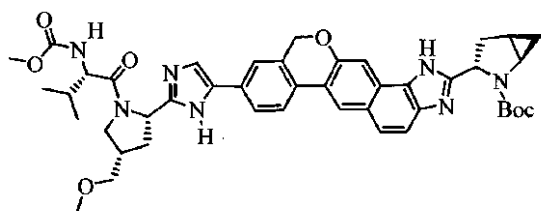


(1R,3S,5R)-3-(9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサ
ボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]
ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ
[3.1.0]ヘキサ-2-カルボン酸tert-ブチル



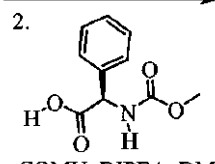
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$,
 K_2CO_3 , ジオキサン / DMSO,
 95°C

10



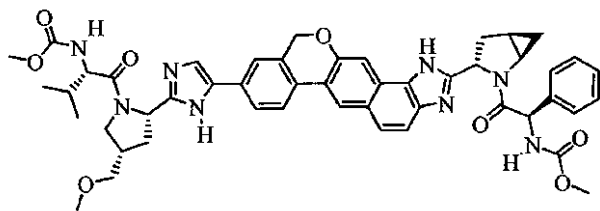
(1R,3S,5R)-3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニル
アミノ)-3-メチルブタノイル)-4-メトキシメチルピロリジン-
2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロイソクロ
メノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビ
シクロ[3.1.0]ヘキサ-2-カルボン酸tert-ブチル

1. HCl , EtOH , 60°C



COMU, DIPEA, DMF, RT

20



[(1R)-2-[(1R,3S,5R)-2-(9-[2-((2S,5S)-1-((2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]
-3-メチルブタノイル)-4-メトキシメチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-
イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-アザ
ビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル)カルバミン酸メチル

30

40

(1R, 3S, 5R) - 3 - (9 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカル
ボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - メトキシメチルピロリジン - 2 - イル
) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ[4', 3' :
6, 7] ナフト[1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 2 - アザビシクロ[3. 1.
0] ヘキサ - 2 - カルボン酸 tert - ブチル。(1R, 3S, 5R) - 3 - (9 -
(4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 1
1 - ジヒドロイソクロメノ[4', 3' : 6, 7] ナフト[1, 2 - d] イミダゾール -
2 - イル) - 2 - アザビシクロ[3. 1. 0] ヘキサ - 2 - カルボン酸 tert - ブチ
ル (213 mg, 0. 37 mmol)、(S) - 1 - ((2S, 4S) - 2 - (5 - プロ

50

モ-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(142 mg, 0.31 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(35 mg, 0.03 mmol)およびジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)(22 mg, 0.03 mmol)の、1,4-ジオキサソ(3.0 mL)とジメチルスルホキシド(3.0 mL)との混合物中の溶液に、炭酸カリウムの溶液(水中2 M, 0.46 mL, 0.9 mmol)を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで95℃アルゴン下で7時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(1R, 3S, 5R)-3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-メトキシメチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸 tert-ブチル(101 mg, 42%)。

【2920】

{(1R)-2-[(1R, 3S, 5R)-2-(9-{2-[(2S, 5S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-4-メトキシメチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル。(1R, 3S, 5R)-3-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-メトキシメチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸 tert-ブチル 101 mg, 0.16 mmol)、エタノール(3 mL)および濃HCl(1 mL)の溶液を60℃で1時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質をDCM(3 mL)に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(35 mg, 0.17 mmol)およびCOMU(63 mg, 0.15 mmol)のDMF(3 mL)中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン(70 μL , 0.38 mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(Na_2SO_4)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 15%~44%のACN/ H_2O +0.1%のTFA)により精製した。生成物の画分を凍結乾燥させて、メチルメチル{(1R)-2-[(1R, 3S, 5R)-2-(9-{2-[(2S, 5S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-4-メトキシメチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバメート(71 mg, 63)を得た。

MS(ESI)m/z 882 [M+H]⁺。

【2921】

【化1201A】

¹H NMR (400 MHz, dmso) δ 8.66 (s, 1H), 8.17 (d, 1H, $J=8.8$ Hz), 8.04 (s, 1H), 7.87-7.59 (m, 6H), 7.39-7.22 (m, 6H), 5.72 (d, 1H, $J=7.6$ Hz), 5.68 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 5.13-5.01 (m, 2H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.81-3.00 (m, 13H), 2.60 (m, 1H), 2.43-2.37 (m, 3H), 1.92-1.82 (m, 3H), 0.83-0.58 (m, 7H), 0.59 (s, 1H), 0.00 (s, 1H)。

10

20

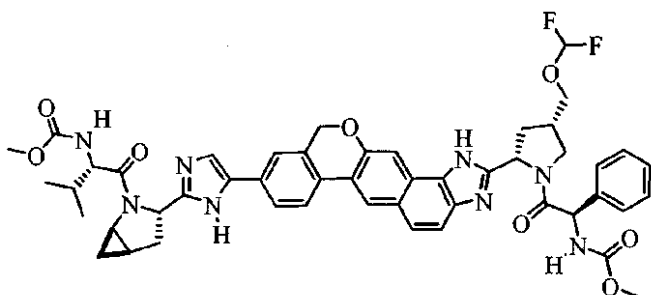
30

40

(実施例 MW)

【2922】

【化1202】



[(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-[2-[(1R,3S,5R)-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]-5-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロインダノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(ジフルオロメトキシ)メチルピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル]カルバミン酸メチル

10

20

この化合物を、実施例〇〇と同じ条件を使用して、それぞれの(1R, 3S, 5R)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸および(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-((ジフルオロメトキシ)メチル)ピロリジン-2-カルボン酸で適宜置き換えて合成した。

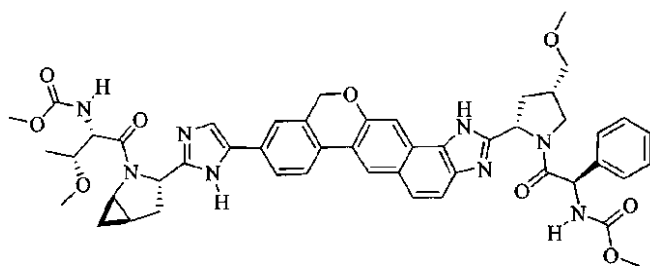
MS (ESI) m/z 918 [M+H]⁺。

【2923】

(実施例 MX)

【2924】

【化1203】



[(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-[2-[(1R,3S,5R)-1-[(2S,3S)-3-メトキシ-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]ブタノイル]-5-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロインダノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(ジフルオロメトキシ)メチルピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル]カルバミン酸メチル

40

この化合物を、実施例〇〇と同じ条件を使用して、それぞれの(1R, 3S, 5R)-2-((2S, 3S)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸および(2S, 3R)-3-

50

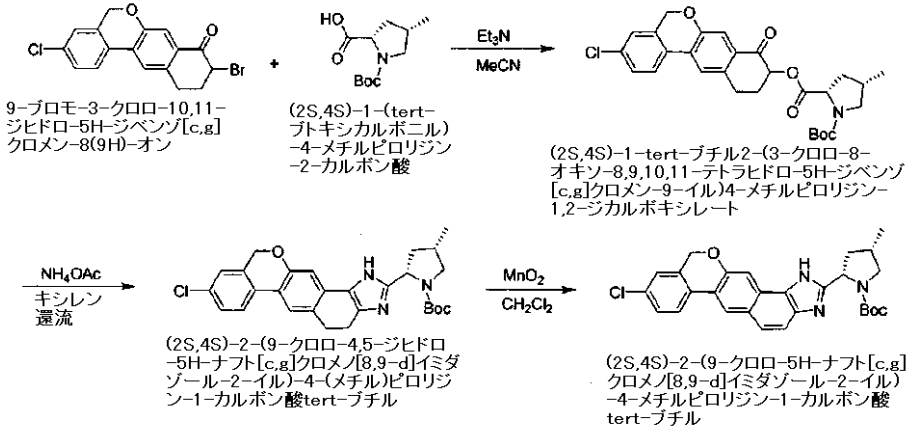
メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸で適宜置き換えて合成した。
MS (ESI) m/z 898 [M+H]⁺。

【2925】

(実施例MY)

【2926】

【化1204】

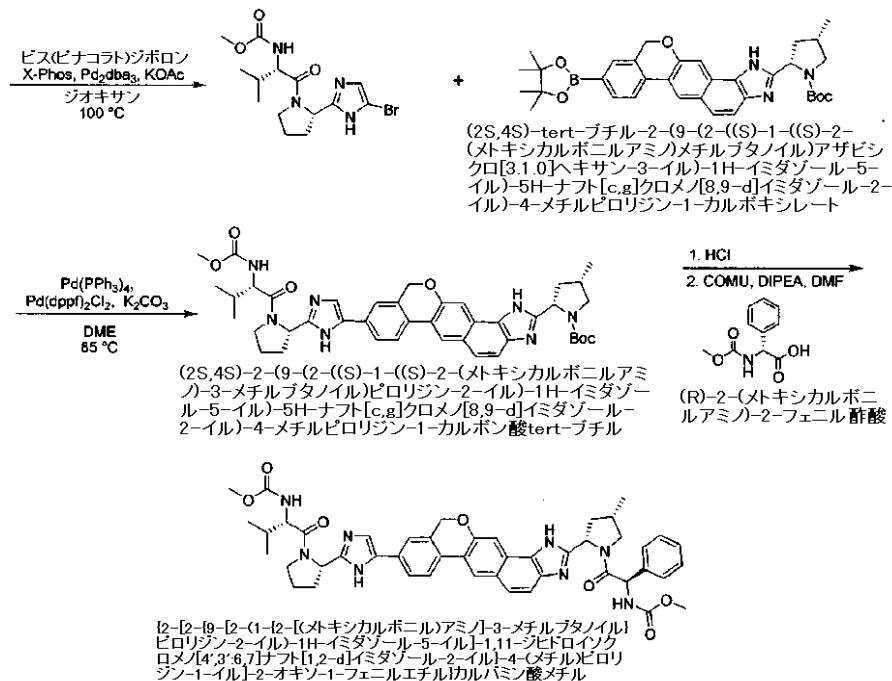


10

【2927】

【化1205】

(S)-1-((S)-2-(5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル



30

40

(2S,4S)-1-tert-ブチル-2-(3-クロロ-8-オキシ-8,9,10,11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c,g]クロメン-9-イル)-4-メチルピロリジン-1,2-ジカルボキシレート: 9-ブromo-3-クロロ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,g]クロメン-8(9H)-オン (1.32 g, 3.63 mmol) の MeCN (40 mL) 中の溶液に、(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピロリジン-2-カルボン酸 (1.0 g, 4.36 mmol) および DIPEA (0.7 mL, 3.99 mmol) を添加した。18時間攪拌した後に、

50

この溶液をEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（10%～40%のEtOAc／ヘキサン）により精製して、(2S, 4S) - 1 - 2 - (3 - クロロ - 8 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 9 - イル) 4 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸tert - ブチル (1.31 g, 70%) を得た。

【2928】

(2S, 4S) - 2 - (9 - クロロ - 4, 5 - ジヒドロ - 5H - ナフト [c, g] クロメノ [8, 9 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル: (2S, 4S) - 1 - 2 - (3 - クロロ - 8 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 9 - イル) 4 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸tert - ブチル (1.31 g, 2.56 mmol) をキシレン (25 mL) および酢酸アンモニウム (3.95 g, 51.2 mmol) に添加し、そしてこの溶液を136℃まで加熱し、そして一晩攪拌した。翌朝、その溶液を室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈し、そして水、飽和水性NaHCO₃およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（60%～100%のEtOAc／ヘキサン）により精製して、(2S, 4S) - 2 - (9 - クロロ - 4, 5 - ジヒドロ - 5H - ナフト [c, g] クロメノ [8, 9 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (711 mg, 56%) を得た。

【2929】

(2S, 4S) - 2 - (9 - クロロ - 5H - ナフト [c, g] クロメノ [8, 9 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル: (2S, 4S) - 2 - (9 - クロロ - 4, 5 - ジヒドロ - 5H - ナフト [c, g] クロメノ [8, 9 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (935 mg, 1.9 mmol) のCH₂Cl₂ (20 mL) 中の溶液に、MnO₂ (8.25 g, 95 mmol) を添加した。この反応混合物を3時間攪拌し、次いでセライトで濾過した。そのフィルターケーキを豊富なCH₂Cl₂およびMeOHで洗浄し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（0%～10%のMeOH／EtOAc）により精製して、(2S, 4S) - 2 - (9 - クロロ - 5H - ナフト [c, g] クロメノ [8, 9 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (692 mg, 74%) を得た。

【2930】

(2S, 4S) - tert - ブチル - 2 - (9 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) メチルブタノイル) アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 5H - ナフト [c, g] クロメノ [8, 9 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート: ジオキサン (15 mL) 中の (2S, 4S) - 2 - (9 - クロロ - 5H - ナフト [c, g] クロメノ [8, 9 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (692 mg, 1.41 mmol) をビス (ピナコラト) ジボロン (1.07 g, 4.23 mmol)、KOAc (415 mg, 4.23 mmol)、X - Phos (52 mg, 0.11 mmol)、およびPd₂dba₃ (26 mg, 0.03 mmol) に添加した。この溶液をN₂で10分間脱気し、次いで100℃で16時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、飽和水性NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（0%～30%のMeOH／EtOAc）により精製して、(2S, 4S) - tert - ブチル - 2 - (9 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) メチルブタノイル) アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 5H - ナフト [c, g] クロメノ [8, 9 - d] イミダゾール - 2

－イル)－4－メチルピロリジン－1－カルボキシレート (821mg, 定量的) を得た。

【2931】

(2S, 4S)－2－(9－(2－((S)－1－((S)－2－(メトキシカルボニルアミノ)－3－メチルブタノイル)ピロリジン－2－イル)－1H－イミダゾール－5－イル)－5H－ナフト [c, g] クロメノ [8, 9-d] イミダゾール－2－イル)－4 (メチル) ピロリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル：(2S, 4S)－tert－ブチル－2－(9－(2－((S)－1－((S)－2－(メトキシカルボニルアミノ)メチルブタノイル)アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン－3－イル)－1H－イミダゾール－5－イル)－5H－ナフト [c, g] クロメノ [8, 9-d] イミダゾール－2－イル)－4－メチルピロリジン－1－カルボキシレート (821mg, 1. 41mmol)、(S)－1－((S)－2－(5－ブロモ－1H－イミダゾール－2－イル)ピロリジン－1－イル)－3－メチル－1－オキソブタン－2－イルカルバミン酸メチル (1. 05g, 2. 82mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 162mg, 0. 14mmol) およびジクロロ [1, 1'－ビス (ジフェニルホスフィン) フェロセン] パラジウム (II) (102mg, 0. 14mmol) の DME (15mL) 中の溶液に、炭酸カリウムの溶液 (水中 2M, 2. 32mL, 4. 65mmol) を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで 85℃ で 18 時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 4S)－2－(9－(2－((S)－1－((S)－2－(メトキシカルボニルアミノ)－3－メチルブタノイル)ピロリジン－2－イル)－1H－イミダゾール－5－イル)－5H－ナフト [c, g] クロメノ [8, 9-d] イミダゾール－2－イル)－4メチルピロリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル (386mg, 37%) を得た。

【2932】

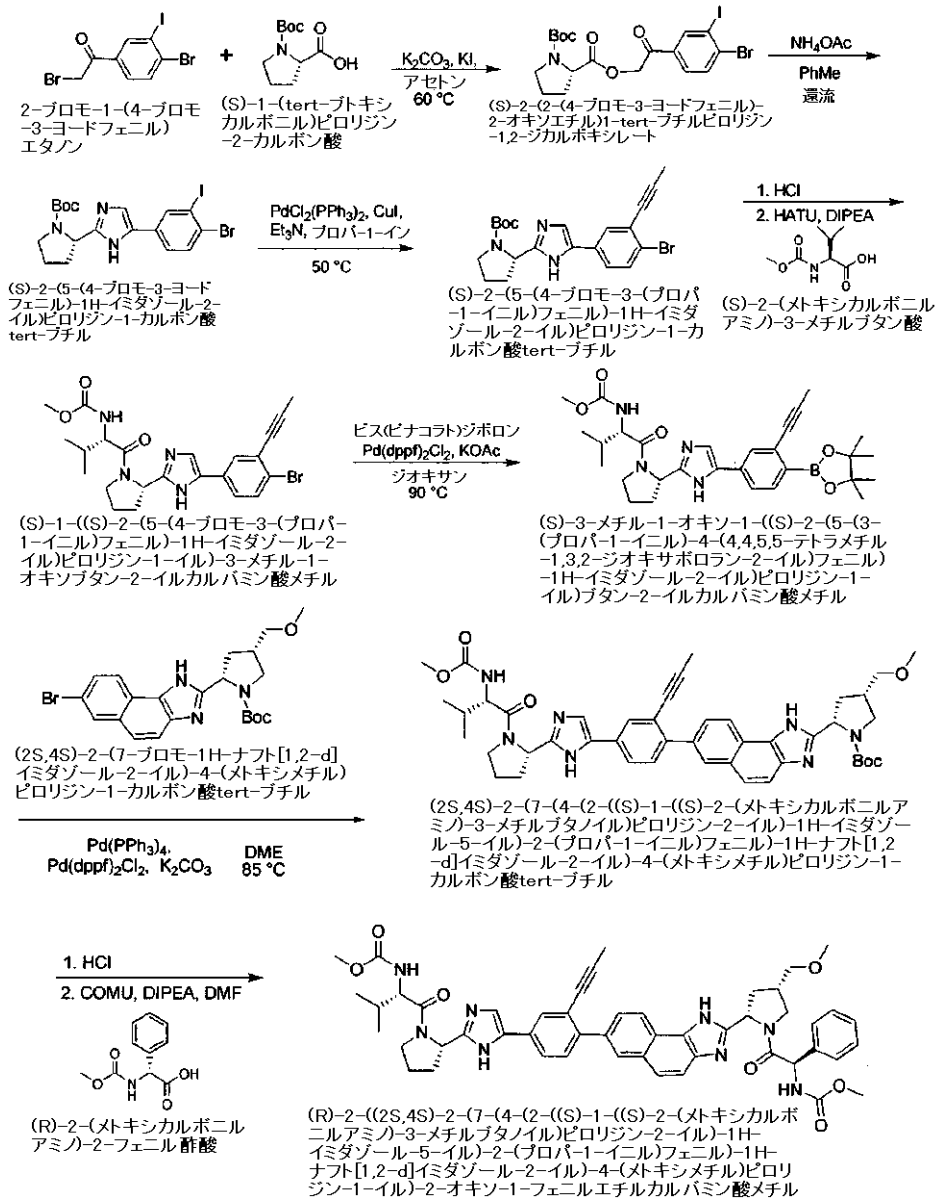
{2－[2－{9－[2－(1－{2－[(メトキシカルボニル)アミノ]－3－メチルブタノイル}ピロリジン－2－イル)－1H－イミダゾール－5－イル]－1, 11－ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール－2－イル}－4－(メチル)ピロリジン－1－イル]－2－オキソ－1－フェニルエチル}カルバミン酸メチル：(2S, 4S)－2－(9－(2－((S)－1－((S)－2－(メトキシカルボニルアミノ)－3－メチルブタノイル)ピロリジン－2－イル)－1H－イミダゾール－5－イル)－5H－ナフト [c, g] クロメノ [8, 9-d] イミダゾール－2－イル)－4メチルピロリジン－1－カルボン酸 tert－ブチル (386mg, 0. 52mmol)、CH₂Cl₂ (8mL)、MeOH (2mL) および HCl (ジオキサン中 4M, 2mL) 中の溶液を一晩攪拌した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質を DMF (8mL) に溶解させた。この溶液を濃縮し、そしてこの物質に、(R)－2－(メトキシカルボニルアミノ)－2－フェニル酢酸 (108mg, 0. 52mmol) および COMU (248mg, 0. 52mmol) の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (0. 45mL, 2. 6mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌した後に、この反応物を 10% の MeOH/EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、そして HPLC により精製して、{2－[2－{9－[2－(1－{2－[(メトキシカルボニル)アミノ]－3－メチルブタノイル}ピロリジン－2－イル)－1H－イミダゾール－5－イル]－1, 11－ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール－2－イル}－4－メチルピロリジン－1－イル]－2－オキソ－1－フェニルエチル}カルバミン酸メチル (27mg, 6%) を得た。LCMS－ESI⁺：calculated for C₄₇H₅₀N₈O₇：838. 38；observed [M+1]⁺：840. 12。

【2933】

(実施例 M Z)

【2934】

【化1206】



10

20

30

40

50

(S)-2-(2-(4-ブロモ-3-ヨードフェニル)-2-オキシエチル)-1-tert-ブチルピロリジン-1,2-ジカルボキシレート:

2-ブロモ-1-(4-ブロモ-3-ヨードフェニル)エタノン (20 mmol) のアセトン (65 mL) 中の溶液に、(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (3.14 mmol)、 K_2CO_3 (2.5 g, 18 mmol)、および KI (235 mg, 1.4 mmol) を添加した。15 時間攪拌した後に、この溶液を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO_3 およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(2-(4-ブロモ-3-ヨードフェニル)-2-オキシエチル)-1-tert-ブチルピロリジン-1,2-ジカルボキシレート (3.6 g, 34%) を得た。

【2935】

(S)-2-(5-(4-bromo-3-iodophenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl: (S)-2-(2-(4-bromo-3-iodophenyl)-2-oxoethyl)-1-tert-butylpyrrolidine-1,2-dicarboxylate (3.6 g, 6.7 mmol) to PhMe (65 mL) and acetic anhydride (5.5 g, 67 mmol) was added, and the solution was heated to 110 °C and stirred overnight. The next morning, the solution was cooled to room temperature and then EtOAc was added to dilute, and then water, saturated aqueous NaHCO₃ and brine were added in sequence to wash. The organic material was dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by silica column chromatography (40%~100% EtOAc/hexane) to give (S)-2-(5-(4-bromo-3-iodophenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl (2.9 g, 84%)

10

【2936】

(S)-2-(5-(4-bromo-3-(prop-1-en-1-yl)phenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl: (S)-2-(5-(4-bromo-3-iodophenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl (1.5 g, 2.9 mmol) to PdCl₂(PPh₃)₄ (145 mg, 0.2 mmol), CuI (77 mg, 0.4 mmol) and Et₃N (29 mL) was added. Prop-1-ene was added to the solution and the reaction mixture was heated to 50 °C for 1.5 hours. After cooling, the solution was diluted with EtOAc, washed with NH₄Cl, water and brine. The organic material was dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel chromatography to give (S)-2-(5-(4-bromo-3-(prop-1-en-1-yl)phenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl (1.25 g)

20

【2937】

(S)-1-((S)-2-(5-(4-bromo-3-(prop-1-en-1-yl)phenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl carbamate methyl: (S)-2-(5-(4-bromo-3-(prop-1-en-1-yl)phenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl (400 mg, 0.98 mmol) to DCM (8 mL) was dissolved, MeOH (2 mL) and HCl (4 M in dioxane, 2 mL) was added. The reaction mixture was stirred for 22 hours and then concentrated under reduced pressure. The crude residue was (S)-2-(methoxycarbonyl)-3-methylbutanoic acid (163 mg, 0.93 mmol), HATU (354 mg, 0.98 mmol) and DMF (10 mL) were added, and then DIPEA (0.81 mL, 4.65 mmol) was added dropwise. 2 hours later, the mixture was diluted with EtOAc, washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine. The organic material was dried with MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel chromatography (0%~30% MeOH/EtOAc) to give (S)-1-((S)-2-(5-(4-bromo-3-(prop-1-en-1-yl)phenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl carbamate methyl (369 mg, 81%)

30

40

【2938】

(S)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl carbamate-1-((S)-2-(5-(3-(prop-1-en-1-yl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxasporolan-2-yl)phenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-yl)butan-2-yl carbamate methyl: dioxane (10 mL) containing (S)-1-((S)-2-(5-(4-bromo-3-(prop-1-en-1-yl)phenyl)-1H-imidazole-2-yl)pyrrolidine-1-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl carbamate methyl (369 mg, 0.76 mmol) was added to bis(pinacolato)diboron (232 mg, 0.91 mmol), KOAc (223 mg, 2.28 mmol) and Pd(dppf)

50

)₂Cl₂ (56 mg, 0.076 mmol) に添加した。この溶液をN₂で10分間脱気し、次いで90℃で5時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、飽和水性NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0%~30%のMeOH/EtOAc) により精製して、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(3-(プロパー1-イニル)-4-(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)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル (153 mg, 38%) を得た。

【2939】

(2S, 4S)-2-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-(プロパー1-イニル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: (S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(5-(3-(プロパー1-イニル)-4-(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)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル (153 mg, 0.28 mmol)、(2S, 4S)-2-(7-プロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (158 mg, 0.34 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (32 mg, 0.028 mmol)、Pd(dppf)₂ Cl₂ (20 mg, 0.028 mmol)、およびK₂CO₃ (H₂O中2M, 0.46 mL, 0.92 mmol) をDME (4 mL) 中で合わせた。この混合物をN₂を10分間吹き込むことにより脱気し、85℃で16時間加熱した。冷却後、この反応混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0%~30%のMeOH/EtOAc) により精製して、(2S, 4S)-2-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-(プロパー1-イニル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (66 mg, 30%) を得た。

【2940】

(R)-2-((2S, 4S)-2-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-(プロパー1-イニル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル: (2S, 4S)-2-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-(プロパー1-イニル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (66 mg, 0.084 mmol) をDCM (2 mL) に溶解させ、MeOH (0.5 mL) およびHCl (ジオキサン中4M, 0.5 mL) を添加した。この反応混合物を2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (18 mg, 0.084 mmol)、COMU (40 mg, 0.084 mmol) およびDMF (3 mL) で処理し、次いでDIPEA (0.73 mL, 0.42 mmol) を滴下により添加した。15時間後、この混合物を10%のMeOH/EtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をHPLCにより精製して、(R)-2-((2S, 4S)-2-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-(プロパー1-イニル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル (18 mg, 0.084 mmol) を得た。

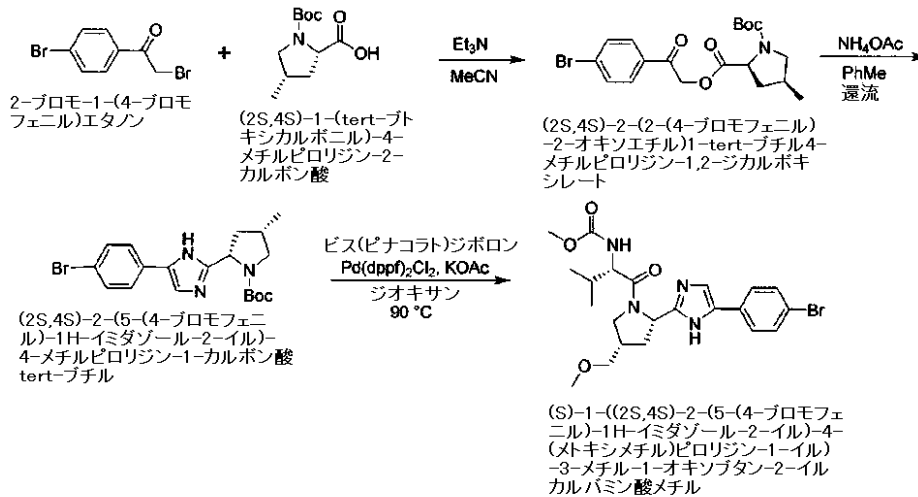
(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-2-(プロパー-1-イニル)フェニル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル(16 mg, 21%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₅₀H₅₄N₈O₇: 878.41; observed [M+1]⁺: 879.60。

【2941】

(実施例NA)

【2942】

【化1207】

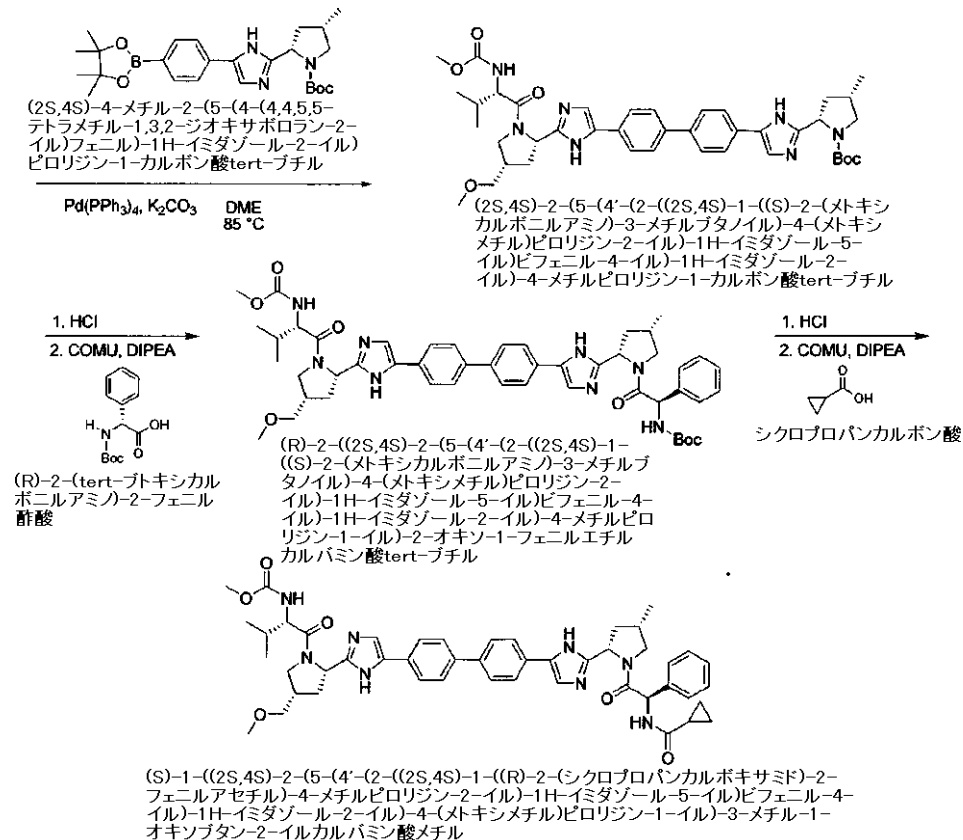


10

20

【2943】

【化1208】



30

40

50

(2S, 4S) - 2 - (2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - オキシエチル) 1 - tert - ブチル 4 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート : 2 - ブロモ - 1 - (4 - ブロモフェニル) エタノン (505 mg, 1.82 mmol) の MeCN (18 mL) 中の溶液に、(2S, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (500 mg, 2.18 mmol) およびトリエチルアミン (0.27 mL, 2.0 mmol) を添加した。15 時間攪拌した後に、この溶液を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (10% ~ 35% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、(2S, 4S) - 2 - (2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - オキシエチル) 1 - tert - ブチル 4 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (748 mg, 97%) を得た。

10

【2944】

(2S, 4S) - 2 - (5 - (4 - ブロモフェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル : (2S, 4S) - 2 - (2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - オキシエチル) 1 - tert - ブチル 4 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (748 mg, 1.75 mmol) を PhMe (17 mL) および酢酸アンモニウム (2.7 g, 35 mmol) に添加し、そしてこの溶液を 110 °C 加熱し、そして一晩攪拌した。翌朝、その溶液を室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈し、そして水、飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (60% ~ 100% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、(2S, 4S) - 2 - (5 - (4 - ブロモフェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (606 mg, 85%) を得た。

20

【2945】

(2S, 4S) - 4 - メチル - 2 - (5 - (4 - (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) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル : ジオキササン (15 mL) 中の (2S, 4S) - 2 - (5 - (4 - ブロモフェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (606 mg, 1.49 mmol) をビス (ピナコラト) ジボロン (455 mg, 1.79 mmol)、KOAc (439 mg, 4.47 mmol)、および Pd(dppf)₂Cl₂ (109 mg, 0.15 mmol) に添加した。この溶液を N₂ で 10 分間脱気し、次いで 90 °C で 2.5 時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、飽和水性 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (0% ~ 30% の MeOH / EtOAc) により精製して、(2S, 4S) - 4 - メチル - 2 - (5 - (4 - (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) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (628 mg, 93%) を得た。

30

40

【2946】

(2S, 4S) - 2 - (5 - (4' - (2 - ((2S, 4S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル : (S) - 1 - ((2S, 4S) - 2 - (5 - (4 - ブロモフェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (621 mg, 1.26 mmol)、(2S, 4

50

S) - 4 - メチル - 2 - (5 - (4 - (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) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (6 2 8 m g , 1 . 3 9 m m o l) 、 Pd (P Ph ₃)₄ (1 4 5 m g , 0 . 1 3 m m o l) 、 および K₂CO₃ (H₂O 中 2 M , 2 . 0 m L , 4 . 1 6 m m o l) を DME (1 3 m L) 中で合わせた。この混合物を N₂ を 1 0 分間吹き込むことにより脱気し、8 5 °C で 1 6 時間加熱した。冷却後、この反応混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0 % ~ 3 0 % の MeOH / EtOAc) により精製して、(2 S , 4 S) - 2 - (5 - (4 ' - (2 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (3 4 2 m g , 3 7 %) を得た。

10

【 2 9 4 7 】

(R) - 2 - ((2 S , 4 S) - 2 - (5 - (4 ' - (2 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチルカルバミン酸 *tert* - ブチル : (2 S , 4 S) - 2 - (5 - (4 ' - (2 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチル (3 4 2 m g , 0 . 4 6 m m o l) を DCM (4 m L) に溶解させ、MeOH (1 m L) および HCl (ジオキサン中 4 M , 1 m L) を添加した。この反応混合物を一晩攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (R) - 2 - (*tert* - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (1 1 6 m g , 0 . 4 6 m m o l) 、 COMU (2 2 0 m g , 0 . 6 4 m m o l) および DMF (5 m L) で処理し、次いで DIPEA (0 . 4 m L , 2 . 3 1 m m o l) を滴下により添加した。2 時間後、この混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0 % ~ 3 0 % の MeOH / EtOAc) により精製して、(R) - 2 - ((2 S , 4 S) - 2 - (5 - (4 ' - (2 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチルカルバミン酸 *tert* - ブチル (2 9 6 m g , 7 4 %) を得た。

20

30

【 2 9 4 8 】

(S) - 1 - ((2 S , 4 S) - 2 - (5 - (4 ' - (2 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((R) - 2 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - フェニルアセチル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル : (R) - 2 - ((2 S , 4 S) - 2 - (5 - (4 ' - (2 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチルカルバミン酸 *tert* - ブチル (2 9 6 m g , 0 . 3 3 m m o l) を DCM (4 m L) に溶解させ、MeOH (1 m L) および HCl (ジオキサン中 4 M , 1 m L) を添加した。この反

40

50

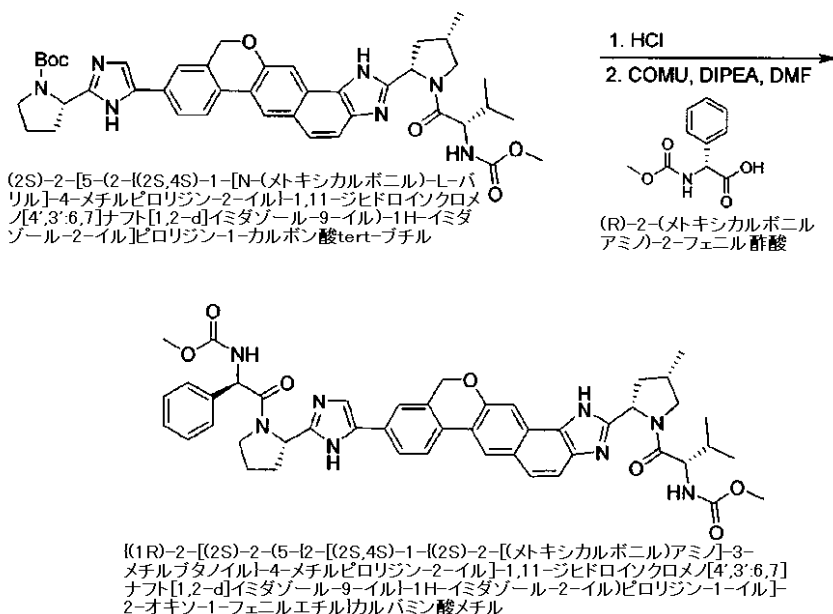
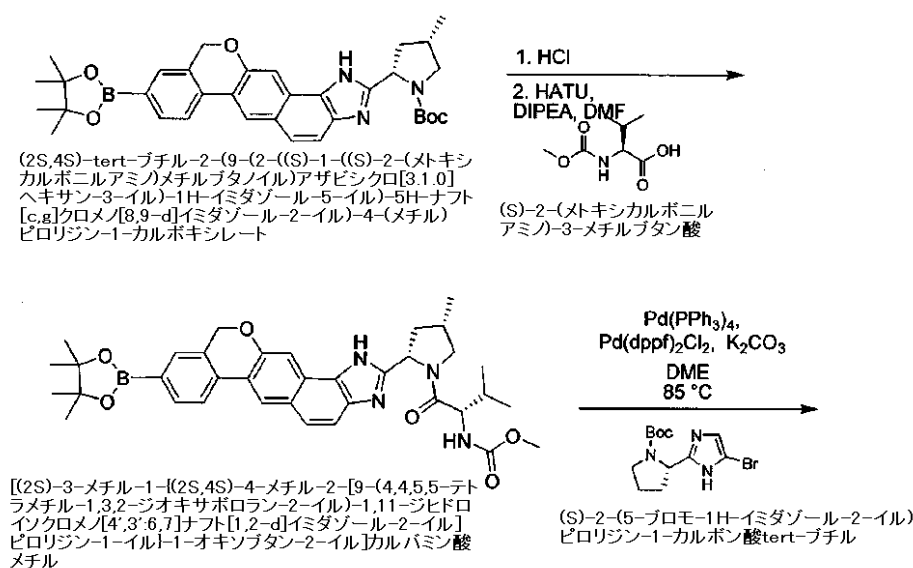
応混合物を一晩攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣をシクロプロパンカルボン酸 (38 μ L, 0.28 mmol)、COMU (162 mg, 0.34 mmol) および DMF (4 mL) で処理し、次いで DIPEA (0.29 mL, 1.65 mmol) を滴下により添加した。30 分後、この混合物を 10% の MeOH/EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を HPLC により精製して、(S)-1-((2S,4S)-2-(5-(4'-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(シクロプロパンカルボキサミド)-2-フェニルアセチル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (68 mg, 24%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₈H₅₆N₈O₆: 840.43; observed [M+1]⁺: 842.14。

【2949】

(実施例 NB)

【2950】

【化1209】



〔(2S)‐3‐メチル‐1‐{(2S, 4S)‐4‐メチル‐2‐〔9‐(4, 4, 5, 5‐テトラメチル‐1, 3, 2‐ジオキサボロラン‐2‐イル)‐1, 11‐ジヒドロイソクロメノ〔4′, 3′: 6, 7〕ナフト〔1, 2‐d〕イミダゾール‐2‐イル〕ピロリジン‐1‐イル}‐1‐オキソブタン‐2‐イル〕カルバミン酸メチル: (2S, 4S)‐tert‐ブチル‐2‐(9‐(2‐((S)‐1‐((S)‐2‐(メトキシカルボニルアミノ)メチルブタノイル)アザビシクロ〔3. 1. 0〕ヘキサノ‐3‐イル)‐1H‐イミダゾール‐5‐イル)‐5H‐ナフト〔c, g〕クロメノ〔8, 9‐d〕イミダゾール‐2‐イル)‐4‐(メチル)ピロリジン‐1‐カルボキシレート (950 mg, 1. 63 mmol) をDCM (12 mL) に溶解させ、MeOH (3 mL) およびHCl (ジオキサン中4 M, 3 mL) を添加した。この反応混合物を4時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を(S)‐2‐(メトキシカルボニルアミノ)‐3‐メチルブタン酸 (285 mg, 1. 63 mmol)、HATU (620 mg, 1. 63 mmol) およびDMF (15 mL) で処理し、次いでDIPEA (1. 42 mL, 8. 15 mmol) を滴下により添加した。1時間後、この混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0%~30%のMeOH/EtOAc) により精製して、〔(2S)‐3‐メチル‐1‐{(2S, 4S)‐4‐メチル‐2‐〔9‐(4, 4, 5, 5‐テトラメチル‐1, 3, 2‐ジオキサボロラン‐2‐イル)‐1, 11‐ジヒドロイソクロメノ〔4′, 3′: 6, 7〕ナフト〔1, 2‐d〕イミダゾール‐2‐イル〕ピロリジン‐1‐イル}‐1‐オキソブタン‐2‐イル〕カルバミン酸メチル (596 mg, 57%) を得た。

【2951】

(2S)‐2‐〔5‐(2‐{(2S, 4S)‐1‐〔N‐(メトキシカルボニル)‐L‐バリル〕‐4‐メチルピロリジン‐2‐イル}‐1, 11‐ジヒドロイソクロメノ〔4′, 3′: 6, 7〕ナフト〔1, 2‐d〕イミダゾール‐9‐イル)‐1H‐イミダゾール‐2‐イル〕ピロリジン‐1‐カルボン酸tert‐ブチル: 〔(2S)‐3‐メチル‐1‐{(2S, 4S)‐4‐メチル‐2‐〔9‐(4, 4, 5, 5‐テトラメチル‐1, 3, 2‐ジオキサボロラン‐2‐イル)‐1, 11‐ジヒドロイソクロメノ〔4′, 3′: 6, 7〕ナフト〔1, 2‐d〕イミダゾール‐2‐イル〕ピロリジン‐1‐イル}‐1‐オキソブタン‐2‐イル〕カルバミン酸メチル (298 mg, 0. 47 mmol)、(S)‐2‐(5‐ブromo‐1H‐イミダゾール‐2‐イル)ピロリジン‐1‐カルボン酸tert‐ブチル (443 mg, 1. 4 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (54 mg, 0. 05 mmol)、PdCl₂(dppf)₂ (36 mg, 0. 05 mmol)、およびK₂CO₃ (H₂O中2 M, 0. 78 mL, 1. 55 mmol) をDME (5 mL) 中で合わせた。この混合物をN₂を10分間吹き込むことにより脱気し、85℃で16時間加熱した。冷却後、この反応混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0%~30%のMeOH/EtOAc) により精製して、(2S)‐2‐〔5‐(2‐{(2S, 4S)‐1‐〔N‐(メトキシカルボニル)‐L‐バリル〕‐4‐メチルピロリジン‐2‐イル}‐1, 11‐ジヒドロイソクロメノ〔4′, 3′: 6, 7〕ナフト〔1, 2‐d〕イミダゾール‐9‐イル)‐1H‐イミダゾール‐2‐イル〕ピロリジン‐1‐カルボン酸tert‐ブチル (84 mg, 24%) を得た。

【2952】

{(1R)‐2‐〔(2S)‐2‐(5‐{2‐〔(2S, 4S)‐1‐{(2S)‐2‐〔(メトキシカルボニル)アミノ〕‐3‐メチルブタノイル}‐4‐メチルピロリジン‐2‐イル}‐1, 11‐ジヒドロイソクロメノ〔4′, 3′: 6, 7〕ナフト〔1, 2‐d〕イミダゾール‐9‐イル}‐1H‐イミダゾール‐2‐イル)ピロリジン‐1‐

イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル} カルバミン酸メチル: (2S) - 2 - [5 - (2 - { (2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (84 mg, 0.11 mmol) を DCM (2.5 mL) に溶解させ、MeOH (0.5 mL) および HCl (ジオキサン中 4 M, 0.5 mL) を添加した。この反応混合物を 18 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (23 mg, 0.11 mmol)、COMU (53 mg, 0.11 mmol) および DMF (3 mL) で処理し、次いで DIPEA (0.10 mL, 0.56 mmol) を滴下により添加した。30 分後、この混合物を 10% の MeOH / EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を HPLC により精製して、{(1R) - 2 - [(2S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - {(2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル} - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル} カルバミン酸メチル (41 mg, 45%) を得た。LCMS - ESI⁺: calculated for C₄₇H₅₀N₈O₇: 838.38; observed [M+1]⁺: 839.39。

10

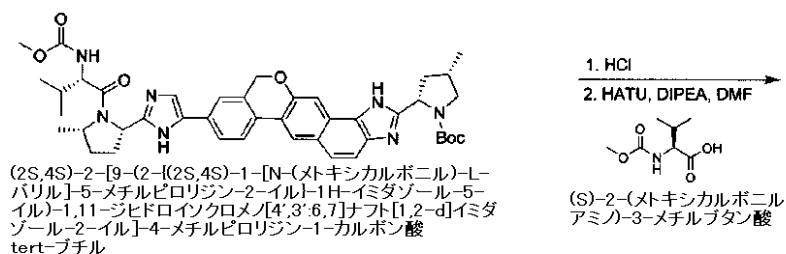
20

【2953】

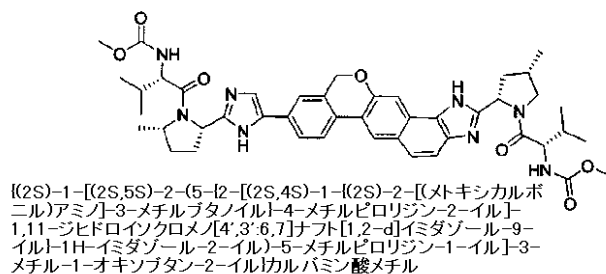
(実施例 NC)

【2954】

【化 1210】



30



40

{ (2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル} - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル: (2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d]

50

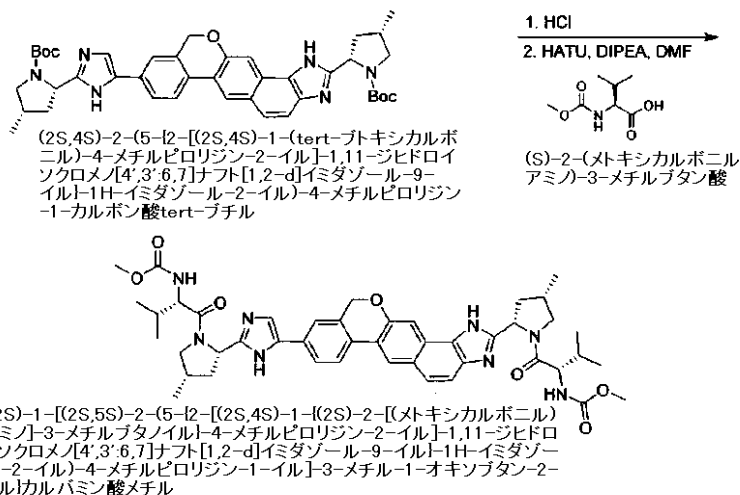
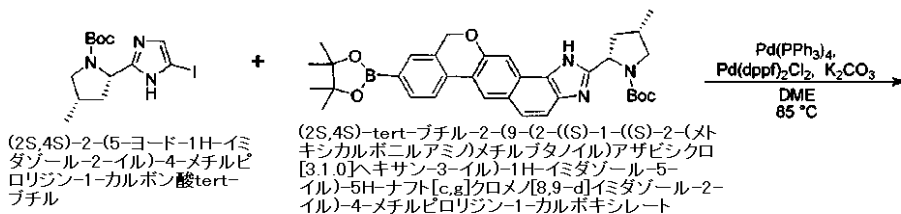
] イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル
 (164 mg, 0.23 mmol) をDCM (2.57 mL) に溶解させ、MeOH (0.7 mL) およびHCl (ジオキサン中4M, 0.7 mL) を添加した。この反応混合物を16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(30 mg, 0.17 mmol)、HATU (65 mg, 0.17 mmol) およびDMF (3 mL) で処理し、次いでDIPEA (0.15 mL, 0.85 mmol) を滴下により添加した。45分後、この混合物を10%のMeOH/EtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をHPLCにより精製して、{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル(23 mg, 16%)を得た。
 LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₅H₅₄N₈O₇: 818.41; observed [M+1]⁺: 820.70。

【2955】

(実施例ND)

【2956】

【化1211】



(2S,4S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-4-メチルピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: (2S,4S)-tert-ブチル-2-(9-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)メチルブタノイル)アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-

1H-イミダゾール-5-イル)-5H-ナフト[*c*, *g*]クロメノ[8, 9-*d*]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボキシレート(293mg, 0.078mmol)、(2*S*, 4*S*)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(300mg, 0.52mmol)、Pd(PPh₃)₄(60mg, 0.052mmol)、PdCl₂(dppf)₂(38mg, 0.052mmol)、およびK₂CO₃(H₂O中2M, 0.86mL, 1.72mmol)をDME(6mL)中で合わせた。この混合物をN₂を10分間吹き込むことにより脱気し、85℃で16時間加熱した。冷却後、この反応混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(100%のEtOAc)により精製して、(2*S*, 4*S*)-2-(5-{2-[(2*S*, 4*S*)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-メチルピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(183mg, 50%)を得た。

10

【2957】

{(2*S*)-1-[(2*S*, 5*S*)-2-(5-{2-[(2*S*, 4*S*)-1-{(2*S*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-4-メチルピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル:(2*S*, 4*S*)-2-(5-{2-[(2*S*, 4*S*)-1-(*tert*-ブトキシカルボニル)-4-メチルピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(183mg, 0.26mmol)をDCM(4mL)に溶解させ、MeOH(1mL)およびHCl(ジオキサン中4M, 1mL)を添加した。この反応混合物を2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(91mg, 0.52mmol)、HATU(198mg, 0.52mmol)およびDMF(5mL)で処理し、次いでDIPEA(0.45mL, 2.6mmol)を滴下により添加した。1時間後、この混合物を10%のMeOH/EtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をHPLCにより精製して、{(2*S*)-1-[(2*S*, 5*S*)-2-(5-{2-[(2*S*, 4*S*)-1-{(2*S*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-4-メチルピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル(6mg, 3%)を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₅H₅₄N₈O₇: 818.41; observed [M+1]⁺: 819.41。

20

30

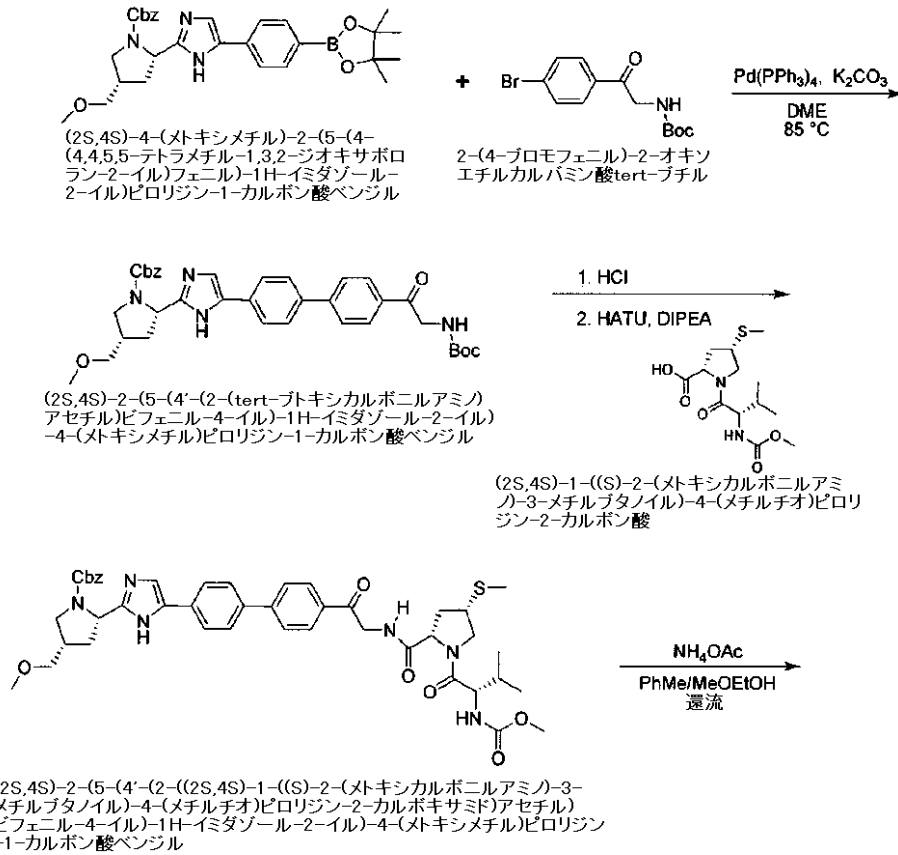
40

【2958】

(実施例NE)

【2959】

【化 1 2 1 2】

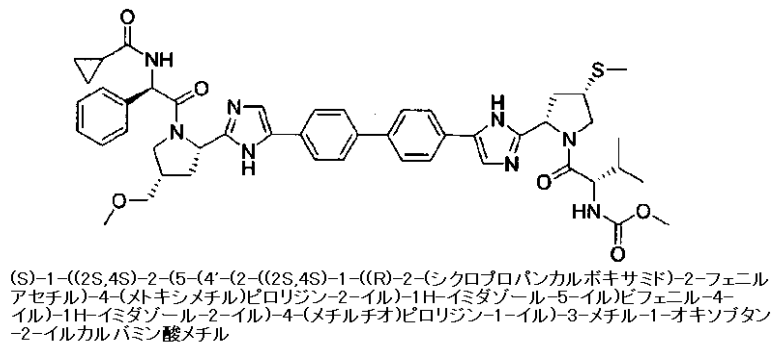
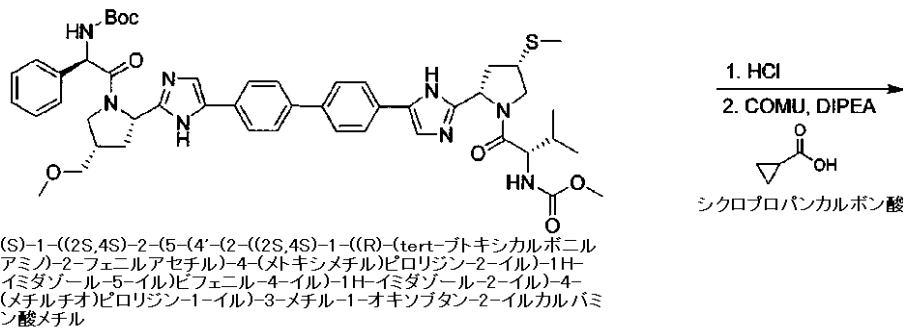
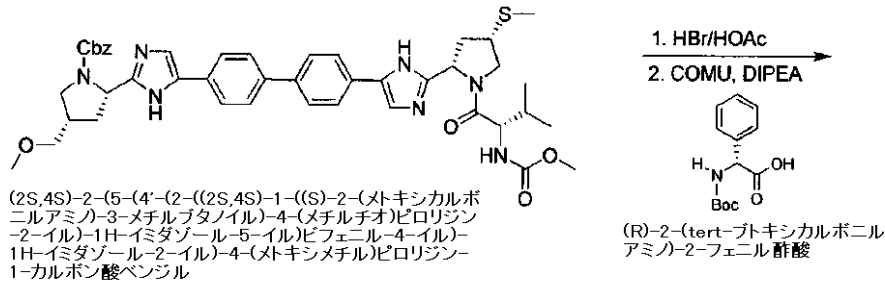


10

20

【 2 9 6 0】

【化 1 2 1 3】



(2*S*, 4*S*)-2-(5-(4'-(2-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ)アセチル)ビフェニル-4-イル)-1*H*-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル: (2*S*, 4*S*)-4-(メトキシメチル)-2-(5-(4-(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)-1*H*-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル (500 mg, 0.97 mmol)、2-(4-ブロモフェニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 *tert*-ブチル (364 mg, 1.16 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (112 mg, 0.097 mmol)、および K₂CO₃ (H₂O 中 2 M, 1.6 mL, 3.2 mmol) を DME (10 mL) 中で合わせた。この混合物を N₂ を 10 分間吹き込むことにより脱気し、85℃で18時間加熱した。冷却後、この反応混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0%~30%の MeOH/EtOAc) により精製して、生成物 (357 mg, 56%) を得た。

【2961】

(2*S*, 4*S*)-2-(5-(4'-(2-((2*S*, 4*S*)-1-((*S*)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-(メチルチオ)ピロリジン-2-カルボキサミド)アセチル)ビフェニル-4-イル)-1*H*-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジル: (2*S*, 4*S*)

- 2 - (5 - (4 ' - (2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノ) アセチル) ビフェ
 ニル- 4 - イル) - 1 H - イミダゾール- 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジ
 ン- 1 - カルボン酸ベンジル (6 4 0 m g , 1 . 0 2 m m o l) を D C M (8 m L) に溶
 解させ、MeOH (2 m L) およびHCl (ジオキサン中 4 M , 2 m L) を添加した。こ
 の反応混合物を 1 4 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (2 S , 4 S)
) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 -
 (メチルチオ) ピロリジン- 2 - カルボン酸 (3 2 4 m g , 1 . 0 2 m m o l) 、HAT
 U (3 8 8 m g , 1 . 0 2 m m o l) およびDMF (1 0 m L) で処理し、次いでDIP
 EA (0 . 9 m L , 5 . 1 2 m m o l) を滴下により添加した。1 時間後、この混合物を
 EtOAc で希釈し、そして飽和水性NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。そ
 の有機物をMgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリ
 カカラムクロマトグラフィー (0 % ~ 3 0 % のMeOH / EtOAc) により精製して
 、(2 S , 4 S) - 2 - (5 - (4 ' - (2 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((S) - 2 - (メ
 トキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - (メチルチオ) ピロリジ
 ン- 2 - カルボキサミド) アセチル) ビフェニル- 4 - イル) - 1 H - イミダゾール- 2 -
 イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン- 1 - カルボン酸ベンジル (4 8 7 m g , 5
 8 %) を得た。

10

【 2 9 6 2 】

(2 S , 4 S) - 2 - (5 - (4 ' - (2 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((S) - 2 - (メ
 トキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - (メチルチオ) ピロリジ
 ン- 2 - イル) - 1 H - イミダゾール- 5 - イル) ビフェニル- 4 - イル) - 1 H - イミ
 ダゾール- 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン- 1 - カルボン酸ベンジル : (2
 S , 4 S) - 2 - (5 - (4 ' - (2 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((S) - 2 - (メ
 トキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - (メチルチオ) ピロリジ
 ン- 2 - カルボキサミド) アセチル) ビフェニル- 4 - イル) - 1 H - イミダゾール- 2 - イ
 ル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン- 1 - カルボン酸ベンジル (4 8 7 m g , 0 . 5
 9 m m o l) に、PhMe (6 m L) 、MeOEtOH (1 m L) 、および酢酸アンモニ
 ウム (0 . 9 1 g , 1 1 . 8 m m o l) を添加し、そしてこの溶液を 1 1 0 °C で加熱した
 。この溶液を 3 時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、そしてEtOAc で希釈し、そして
 水、飽和水性NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄ で
 乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマト
 グラフィー (0 % ~ 3 0 % のMeOH / EtOAc) により精製して、(2 S , 4 S) - 2 -
 (5 - (4 ' - (2 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミ
 ノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - (メチルチオ) ピロリジン- 2 - イル) - 1 H - イ
 ミダゾール- 5 - イル) ビフェニル- 4 - イル) - 1 H - イミダゾール- 2 - イル) - 4
 - (メトキシメチル) ピロリジン- 1 - カルボン酸ベンジル (2 7 6 m g , 5 8 %) を得
 た。

20

30

【 2 9 6 3 】

(S) - 1 - ((2 S , 4 S) - 2 - (5 - (4 ' - (2 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((R) - (t e r t -
 ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニルアセチル) - 4 - (メ
 トキシメチル) ピロリジン- 2 - イル) - 1 H - イミダゾール- 5 - イル) ビフェニル-
 4 - イル) - 1 H - イミダゾール- 2 - イル) - 4 - (メチルチオ) ピロリジン- 1 - イ
 ル) - 3 - メチル- 1 - オキソブタン- 2 - イルカルバミン酸メチル : (2 S , 4 S) -
 2 - (5 - (4 ' - (2 - ((2 S , 4 S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニル
 アミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - (メチルチオ) ピロリジン- 2 - イル) - 1 H
 - イミダゾール- 5 - イル) ビフェニル- 4 - イル) - 1 H - イミダゾール- 2 - イル)
 - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン- 1 - カルボン酸ベンジル (2 2 0 m g , 0 . 2 7
 m m o l) を D C M (5 m L) 、MeOH (0 . 4 m L) に溶解させ、そして 0 °C まで冷
 却した。HBr (AcOH 中 3 3 % , 1 m L) を滴下により添加した。1 時間攪拌した後
 に、この混合物を減圧下で、PhMe と一緒にエバポレートして濃縮した。この粗製残渣

40

50

を (R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (68 mg, 0.27 mmol)、COMU (129 mg, 0.27 mmol) および DMF (5 mL) で処理し、次いで DIPEA (0.24 mL, 1.35 mmol) を滴下により添加した。1 時間後、この混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0% ~ 40% の MeOH / EtOAc) により精製して、(S) - 1 - ((2S, 4S) - 2 - (5 - (4' - (2 - ((2S, 4S) - 1 - ((R) - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニルアセチル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メチルチオ) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (179 mg, 73%) を得た。

10

【2964】

(S) - 1 - ((2S, 4S) - 2 - (5 - (4' - (2 - ((2S, 4S) - 1 - ((R) - 2 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - フェニルアセチル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メチルチオ) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル : (S) - 1 - ((2S, 4S) - 2 - (5 - (4' - (2 - ((2S, 4S) - 1 - ((R) - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニルアセチル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メチルチオ) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (179 mg, 0.20 mmol) を DCM (5 mL) に溶解させ、MeOH (1 mL) および HCl (ジオキサン中 4M, 1 mL) を添加した。この反応混合物を 20 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣をシクロプロパンカルボン酸 (16 μL, 0.20 mmol)、COMU (96 mg, 0.20 mmol) および DMF (5 mL) で処理し、次いで DIPEA (0.17 mL, 1.0 mmol) を滴下により添加した。30 分後、この混合物を 10% の MeOH / EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を HPLC により精製して、(S) - 1 - ((2S, 4S) - 2 - (5 - (4' - (2 - ((2S, 4S) - 1 - ((R) - 2 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - フェニルアセチル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メチルチオ) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (34 mg, 20%) を得た。LCMS - ESI⁺: calculated for C₄₈H₅₆N₈O₆S: 872.40; observed [M+1]⁺: 874.38。

20

30

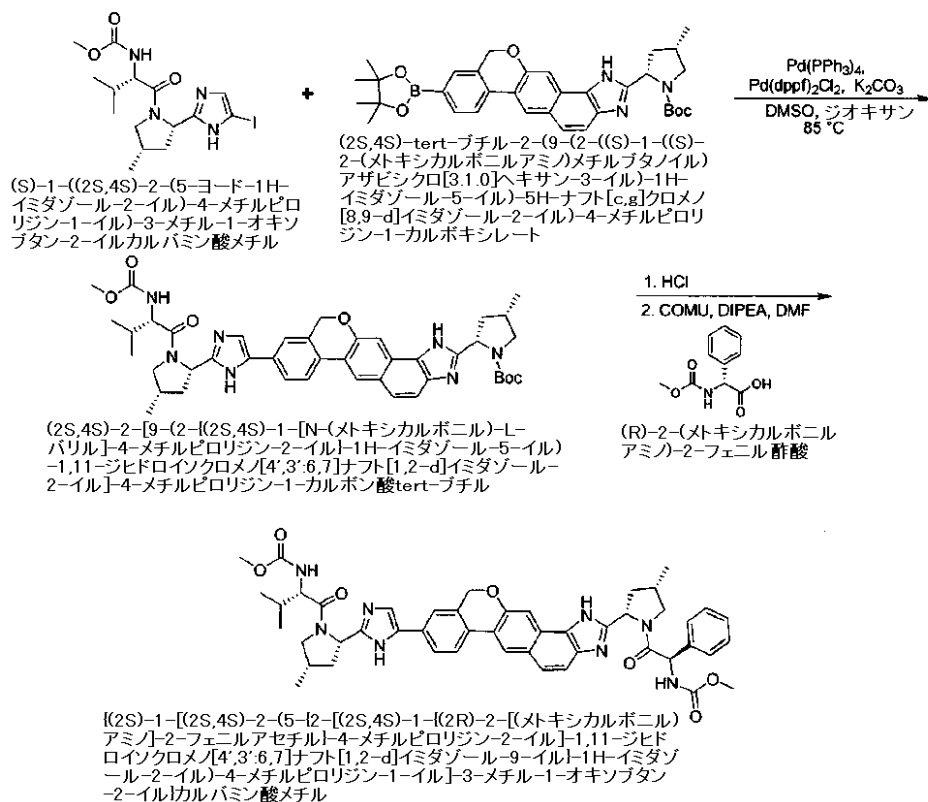
【2965】

(実施例 NF)

40

【2966】

【化 1 2 1 4】



10

20

(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル : (

(2S, 4S) - tert - ブチル - 2 - (9 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ)メチルブタノイル)アザビシクロ [3. 1. 0]ヘキサン - 3 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 5H - ナフト [c, g]クロメノ [8, 9 - d]イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (558 mg, 0. 96 mmol)、(S) - 1 - ((2S, 4S) - 2 - (5 - ヨード - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (501 mg, 1. 15 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (111 mg, 0. 096 mmol)、PdCl₂ (dppf)₂ (70 mg, 0. 096 mmol)、および K₂CO₃ (H₂O 中 2 M, 1. 6 mL, 3. 17 mmol) を DMSO (6 mL) および ジオキサン (6 mL) 中で合わせた。この混合物を N₂ を 10 分間吹き込むことにより脱気し、95 °C で 14 時間加熱した。冷却後、この反応混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0% ~ 30% の MeOH / EtOAc) により精製して、(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (257 mg, 35%) を得た。

30

40

【2967】

50

{ (2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2R) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルアセチル } - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル : (2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (257 mg, 0.34 mmol) を DCM (4 mL) に溶解させ、MeOH (1 mL) および HCl (ジオキサン中 4 M, 1 mL) を添加した。この反応混合物を 3 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (71 mg, 0.34 mmol)、COMU (161 mg, 0.34 mmol) および DMF (6 mL) で処理し、次いで DIPEA (0.3 mL, 1.67 mmol) を滴下により添加した。15 時間後、この混合物を 10% の MeOH / EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を HPLC により精製して、{ (2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2R) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルアセチル } - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル (152 mg, 53%) を得た。

10

20

【2968】

【化1214A】

LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₈H₅₂N₈O₇: 852.40; observed [M+1]⁺: 854.26. ¹H NMR (CD₃OD): 8.677 (s, 1H), 8.232-7.837 (m, 5H), 7.695-7.673 (m, 2H), 7.496-7.426 (m, 5H), 5.499 (s, 1H), 5.445-5.401 (m, 1H), 5.337 (s, 1H), 5.253-5.208 (q, 1H, J = 7.2 Hz), 4.870 (m, 1H), 4.230 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 3.781 (m, 1H), 3.671 (s, 3H), 3.607 (s, 3H), 3.425 (m, 3H), 2.750-2.689 (m, 2H), 2.683 (m, 2H), 2.384 (m, 1H), 1.894 (quint, 2H, J = 12 Hz), 1.249-1.151 (m, 6H), 0.974-0.890 (m, 6H).

30

(実施例 NG)

【2969】

[illegible]

(2 S, 5 S) - 1 - t e r t - ブチル 2 - (2 - オキソ - 2 - (8 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 5 H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 3 - イル) エチル) 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート : 3 - (2 - ブロモアセチル) - 10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 8 (9 H) - オンの MeCN (30 mL) 中の溶液に、(2 S, 5 S) - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (1.2 g, 3.23 mmol) およびトリエチルアミン (0.48 mL, 3.55 mmol) を添加し、そしてこの溶液を 50 °C で加熱した。15 時間攪拌した後に、その溶液を室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (20 % ~ 50 % の EtOAc / ヘキサン) により精製して、(2 S, 5 S) - 1 - 2 - (2 - オキソ - 2 - (8 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 5 H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 3 - イル) エチル) 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 t e r t - ブチル (1.09 g, 65 %) を得た。

(2 S, 5 S) - 2 - (2 - (9 - ブロモ - 8 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラ
ヒドロ - 5 H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) 1 - t e

(2 S, 5 S) - 1 - t e r t - ブチル 2 - (2 - オキソ - 2 - (8 - オキソ - 8 , 9
, 1 0 , 1 1 - テトラヒドロ - 5 H - ジベンゾ [c , g] クロメン - 3 - イル) エチル)
5 - メチルピロリジン - 1 , 2 - ジカルボキシレート : 3 - (2 - ブロモアセチル) - 1
0 , 1 1 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [c , g] クロメン - 8 (9 H) - オンの Me C N
(3 0 m L) 中の溶液に、 (2 S , 5 S) - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 5
- メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 . 2 g , 3 . 2 3 m m o l) およびトリエチル
アミン (0 . 4 8 m L , 3 . 5 5 m m o l) を添加し、そしてこの溶液を 5 0 ° C で加熱し

40

(2S, 5S) - 2 - (2 - (9 - ブロモ - 8 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラ
ヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) 1 - t e 50

tert-ブチル5-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート: (2S, 5S)-1-tert-ブチル2-(2-オキソ-2-(8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル)エチル)5-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (1.29 g, 2.48 mmol) を DCM (17.5 mL) および MeOH (7 mL) の溶液に溶解させ、次いでピリジニウムトリプロミド (873 mg, 2.73 mmol) で処理した。室温で1時間攪拌した後に、この反応混合物を DCM および 10% の HCl で希釈し、そして DCM で抽出した。その有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、そしてその粗製物質をさらに精製せずに持ち越した。

【2971】

(2S, 5S)-2-(2-(9-((2S, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-カルボニルオキシ)-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル)-2-オキソエチル)1-tert-ブチル5-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート: (2S, 5S)-2-(2-(9-ブロモ-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル)-2-オキソエチル)1-tert-ブチル5-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (700 mg, 1.17 mmol) を、(2S, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-カルボン酸 (375 mg, 1.64 mmol) のアセトン (6 mL) 中の溶液 および Cs₂CO₃ (267 mg, 0.82 mmol) で処理した。この攪拌反応混合物を 40℃ で 16 時間加熱し、次いで室温まで冷却し、そして CH₂Cl₂ で希釈し、そして 3 回抽出した。その有機相をブラインで洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (40% ~ 100% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、(2S, 5S)-2-(2-(9-((2S, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-カルボニルオキシ)-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル)-2-オキソエチル)1-tert-ブチル5-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (464 mg, 53%) を得た。

【2972】

(2S, 5S)-2-(9-{2-[(2S, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: (2S, 5S)-2-(2-(9-((2S, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-カルボニルオキシ)-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル)-2-オキソエチル)1-tert-ブチル5-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (464 mg, 0.62 mmol) および NH₄OAc (8.48 g, 110.0 mmol) を、10:1 の PhMe / 2-メトキシエタノールの溶液 (22 mL) に懸濁させた。この攪拌反応混合物を 110℃ で 20 時間加熱し、次いで室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈した。その有機相を水、飽和水性 NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0% ~ 30% の MeOH / EtOAc) により精製して、(2S, 5S)-2-(9-{2-[(2S, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (393 mg, 90%) を得た。

【2973】

(2S, 4S)-2-(5-{2-[(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカル

10

20

30

40

50

ボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル : (2 S, 5 S) - 2 - (9 - {2 - [(2 S, 5 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル} - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (393 mg, 0.55 mmol) を DCM (7 mL) に懸濁させ、そして活性 MnO₂ (1.45 g, 16.7 mmol) を一度に添加した。この反応混合物を 40 °C で加熱した。2.5 時間攪拌した後に、この混合物を室温まで冷却し、そしてそのスラリーをセライトで濾過した。そのフィルターケーキを豊富な CH₂Cl₂ および MeOH で洗浄し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その粗製物質をさらに精製せずに次の工程に持ち越して、(2 S, 4 S) - 2 - (5 - {2 - [(2 S, 4 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (328 g, 85 %) を得た。

10

【2974】

{(2 S) - 1 - [(2 S, 5 S) - 2 - (5 - {2 - [(2 S, 4 S) - 1 - {(2 S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル} - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル : (2 S, 4 S) - 2 - (5 - {2 - [(2 S, 4 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (164 mg, 0.23 mmol) を DCM (7 mL) に溶解させ、MeOH (1.5 mL) および HCl (ジオキサン中 4 M, 1.5 mL) を添加した。この反応混合物を 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (81 mg, 0.46 mmol)、HATU (175 mg, 0.46 mmol) および DMF (5 mL) で処理し、次いで DIPEA (0.4 mL, 2.34 mmol) を滴下により添加した。35 分後、この混合物を 10 % の MeOH / EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を HPLC により精製して、{(2 S) - 1 - [(2 S, 5 S) - 2 - (5 - {2 - [(2 S, 4 S) - 1 - {(2 S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル} - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル (132 mg, 69 %) を得た。

20

30

40

【2975】

【化1215A】

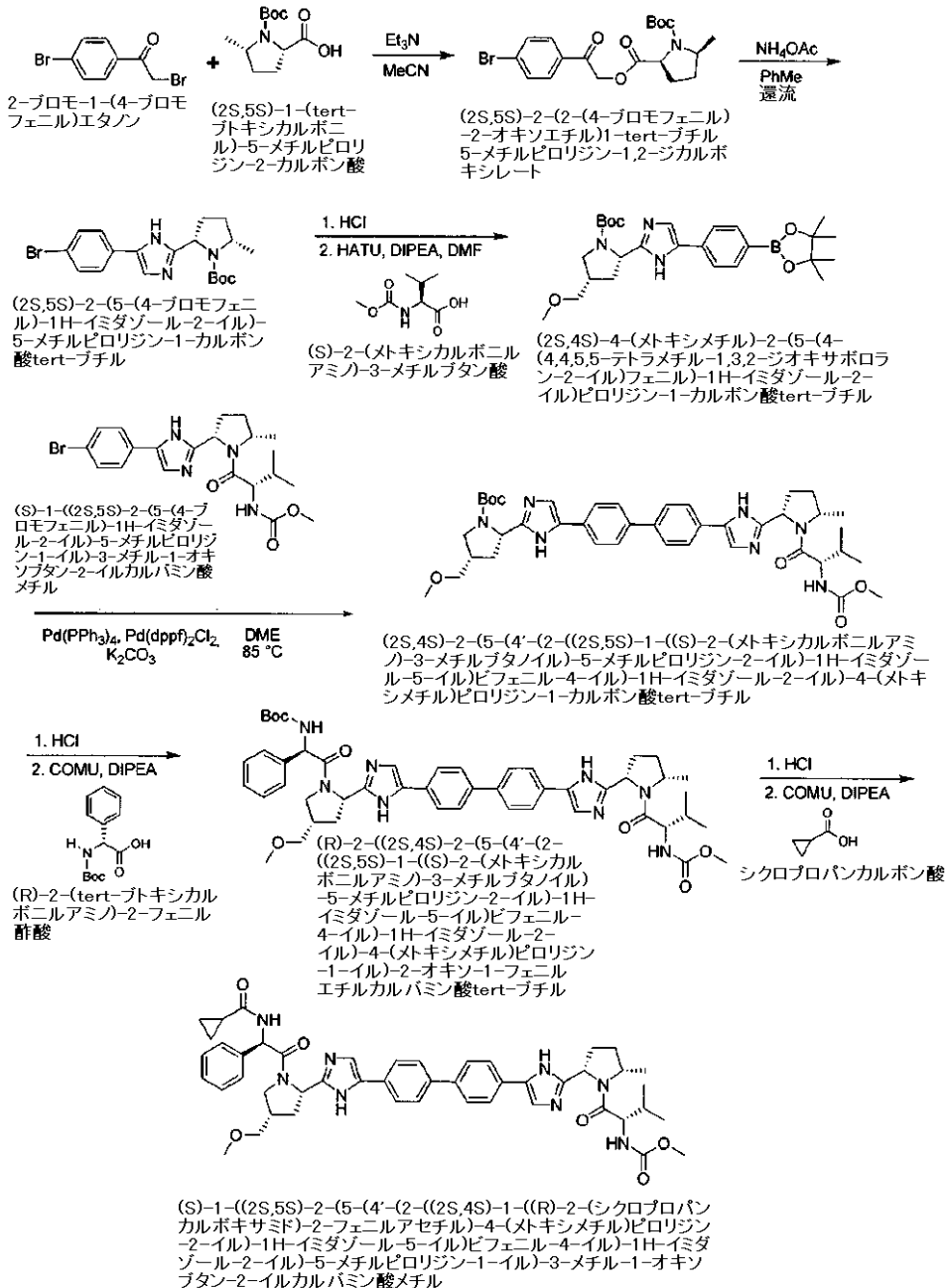
LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₅H₅₄N₈O₇: 818.41; observed [M+1]⁺: 820.19. ¹H NMR (CD₃OD): 8.492 (m, 1H), 8.179-7.538 (m, 7H), 5.267-5.201 (m, 3H), 5.125-5.082 (m, 1H), 4.070 (m, 1H), 3.383-3.592 (m, 4 H), 3.225 (s, 3H), 2.466-2.249 (m, 5H), 1.992-1.892 (m, 3H), 1.568 (d, 3H, J=6.4 Hz), 1.490 (d, 3H, J=6.8 Hz), 1.266 (m, 2H), 1.020-0.806 (m, 14H).

50

(実施例 NH)

【2976】

【化1216】



10

20

30

40

(2S, 5S) - 2 - (2 - (4 - ブロモフェニル) - 2 - オキシエチル) 1 - tert-ブチル 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート : 2 - ブロモ - 1 - (4 - ブロモフェニル) エタノン (505 mg, 1.82 mmol) の MeCN (18 mL) 中の溶液に、(2S, 5S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (500 mg, 2.18 mmol) およびトリエチルアミン (0.27 mL, 2.0 mmol) を添加した。15 時間攪拌した後に、この溶液を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラ

50

ムクロマトグラフィー（１０％～４０％のEtOAc／ヘキサン）により精製して、（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－（４－ブロモフェニル）－２－オキシエチル）１－tert－ブチル５－メチルピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（６４０mg，８２％）を得た。

【２９７７】

（２Ｓ，５Ｓ）－２－（５－（４－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－５－メチルピロリジン－１－カルボン酸tert－ブチル：（２Ｓ，５Ｓ）－２－（２－（４－ブロモフェニル）－２－オキシエチル）１－tert－ブチル５－メチルピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（６４０mg，１．５mmol）をPhMe（１２mL）、MeOEtOH（３mL）および酢酸アンモニウム（２．３g，３０mmol）に添加し、そしてこの溶液を１１０℃で加熱した。２時間攪拌した後に、その溶液を室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈し、そして水、飽和水性NaHCO₃およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（１００％のEtOAc）により精製して、（２Ｓ，５Ｓ）－２－（５－（４－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－５－メチルピロリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（５６２mg，９２％）を得た。

10

【２９７８】

（Ｓ）－１－（（２Ｓ，５Ｓ）－２－（５－（４－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－５－メチルピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イルカルバミン酸メチル：（２Ｓ，５Ｓ）－２－（５－（４－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－５－メチルピロリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（５６２mg，１．３８mmol）をDCM（８mL）に溶解させ、MeOH（２mL）およびHCl（ジオキサン中４M，２mL）を添加した。この反応混合物を４時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を（Ｓ）－２－（メトキシカルボニルアミノ）－３－メチルブタン酸（２４１mg，１．３８mmol）、HATU（５２５mg，１．３８mmol）およびDMF（１４mL）で処理し、次いでDIPEA（１．２mL，６．９mmol）を滴下により添加した。３０分後、この混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（０％～１０％のMeOH／EtOAc）により精製して、（Ｓ）－１－（（２Ｓ，５Ｓ）－２－（５－（４－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－５－メチルピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イルカルバミン酸メチル（５０３mg，７９％）を得た。

20

30

【２９７９】

（２Ｓ，４Ｓ）－２－（５－（４’－（２－（（２Ｓ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（メトキシカルボニルアミノ）－３－メチルブタノイル）－５－メチルピロリジン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）ビフェニル－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－４－（メトキシメチル）ピロリジン－１－カルボン酸tert－ブチル：（２Ｓ，４Ｓ）－４－（メトキシメチル）－２－（５－（４－（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）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）ピロリジン－１－カルボン酸tert－ブチル（４６１mg，０．９５mmol）、（Ｓ）－１－（（２Ｓ，５Ｓ）－２－（５－（４－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－５－メチルピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イルカルバミン酸メチル（５０３mg，１．０８mmol）Pd(PPh₃)₄（１１０mg，０．０９５mmol）、PdCl₂(dppf)₂（７０mg，０．０９５mmol）、およびK₂CO₃（H₂O中２M，１．５６mL，３．１mmol）をDME（１０mL）中で合わせた。この混合物をN₂を１０分間吹き込むことにより脱気し、８５℃で１６時間加熱した。冷却後、この反応混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ

40

50

、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（0%～30%のMeOH/EtOAc）により精製して、（2S, 4S）-tert-ブチル2-（5-（4'-（2-（（2S, 5S）-1-（（S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタノイル）-5-メチルピロリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）ビフェニル-4-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-1-カルボキシレートカルボキシレート（289mg, 41%）を得た。

【2980】

（R）-2-（（2S, 4S）-2-（5-（4'-（2-（（2S, 5S）-1-（（S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタノイル）-5-メチルピロリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）ビフェニル-4-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-1-イル）-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸tert-ブチル：（2S, 4S）-2-（5-（4'-（2-（（2S, 5S）-1-（（S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタノイル）-5-メチルピロリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）ビフェニル-4-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（289mg, 0.39mmol）をDCM（4mL）に溶解させ、MeOH（1mL）およびHCl（ジオキサン中4M, 1mL）を添加した。この反応混合物を2時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を（R）-2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-2-フェニル酢酸（98mg, 0.39mmol）、COMU（186mg, 0.39mmol）およびDMF（5mL）で処理し、次いでDIPEA（0.34mL, 1.96mmol）を滴下により添加した。30分後、この混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（0%～30%のMeOH/EtOAc）により精製して、（R）-2-（（2S, 4S）-2-（5-（4'-（2-（（2S, 5S）-1-（（S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタノイル）-5-メチルピロリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）ビフェニル-4-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-1-イル）-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸tert-ブチル（201mg, 59%）を得た。

【2981】

（S）-1-（（2S, 5S）-2-（5-（4'-（2-（（2S, 4S）-1-（（R）-2-（シクロプロパンカルボキサミド）-2-フェニルアセチル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）ビフェニル-4-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）-5-メチルピロリジン-1-イル）-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル：（R）-2-（（2S, 4S）-2-（5-（4'-（2-（（2S, 5S）-1-（（S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタノイル）-5-メチルピロリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）ビフェニル-4-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-1-イル）-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸tert-ブチル（201mg, 0.23mmol）をDCM（4mL）に溶解させ、MeOH（1mL）およびHCl（ジオキサン中4M, 1mL）を添加した。この反応混合物を4時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣をシクロプロパンカルボン酸（18μL, 0.23mmol）、COMU（110mg, 0.23mmol）およびDMF（5mL）で処理し、次いでDIPEA（0.20mL, 1.15mmol）を滴下により添加した。30分後、この混合物を10%のMeOH/EtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで順番に洗浄した。その有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をHPLCにより精製して、（S）-1-（（2S, 5S）-2-（5-（4'-（2-（（2S, 4S）-1-

10

20

30

40

50

((R) - 2 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 2 - フェニルアセチル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (25 mg, 13%) を得た。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₈H₅₆N₈O₆: 840.43; observed [M+1]⁺: 842.39。

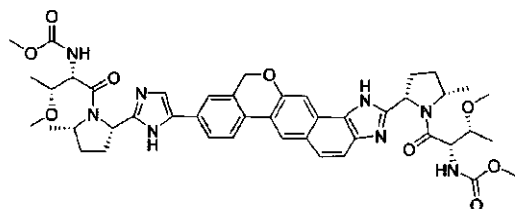
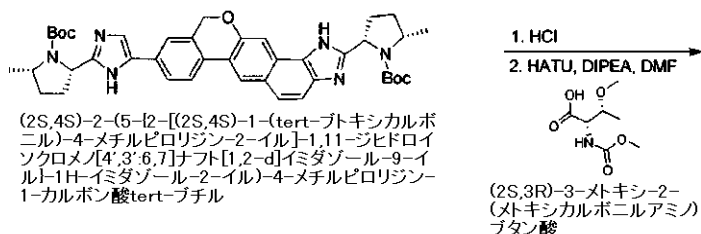
【2982】

(実施例 N I)

【2983】

【化1217】

10



[(2S,3R)-3-methoxy-1-[(2S,5S)-2-[9-(2-{(2S,5S)-1-[N-(methoxycarbonyl)-O-methyl-L-treonine]-5-methylpyrrolidin-2-yl]-1H-imidazole-5-yl)-1,11-dihydroisochromeno[4',3':6,7]naphto[1,2-d]imidazole-2-yl]-5-methylpyrrolidine-1-yl]-1-oxobutane-2-yl]carbamine methyl ester

20

[(2 S , 3 R) - 3 - メトキシ - 1 - { (2 S , 5 S) - 2 - [9 - (2 - { (2 S , 5 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - O - メチル - L - トレオニル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル } - 1 - オキソブタン - 2 - イル] カルバミン酸メチル : (2 S , 4 S) - 2 - (5 - { 2 - [(2 S , 4 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (164 mg , 0 . 23 mmol) を DCM (7 mL) に溶解させ、MeOH (1 . 5 mL) および HCl (ジオキサン中 4 M , 1 . 5 mL) を添加した。この反応混合物を 16 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (2 S , 3 R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (90 mg , 0 . 46 mmol) 、HATU (175 mg , 0 . 46 mmol) および DMF (6 mL) で処理し、次いで DIPEA (0 . 4 mL , 2 . 34 mmol) を滴下により添加した。30 分後、この混合物を 10% の MeOH / EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を HPLC により精製して、[(2 S , 3 R) - 3 - メトキシ - 1 - { (2 S , 5 S) - 2 - [9 - (2 - { (2 S , 5 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - O - メチル - L - トレオニル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル } - 1 - オキソブタン - 2 - イル] カ

30

40

50

ルバミン酸メチル（97 mg, 50%）を得た。

【2984】

【化1217A】

LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₅H₅₄N₈O₉: 850.40;

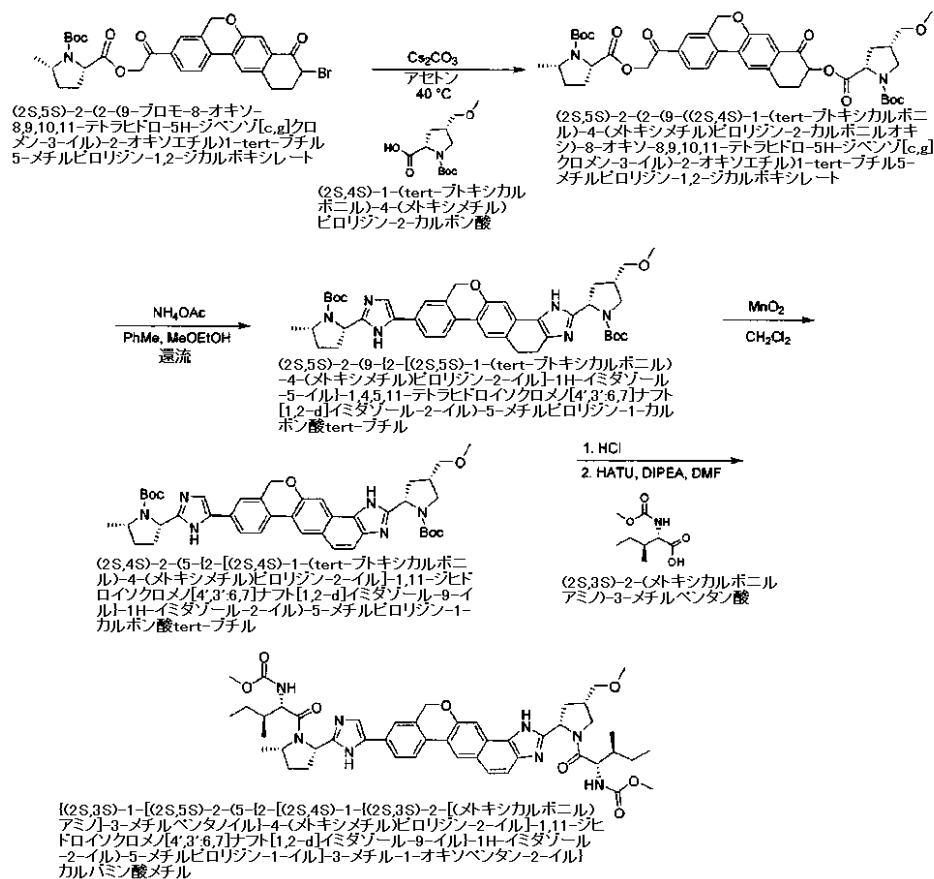
observed [M+1]⁺: 851.58. ¹H NMR (CD₃OD): 8.631 (s, 1H), 8.191-7.938 (m, 7H), 6.100 (m, 1H), 5.925 (m, 1H), 5.303 (m, 3H), 5.179 (t, 1H, J=6.8 Hz), 4.406-4.358 (m, 2H), 3.754-3.598 (m, 8H), 3.376 (s, 3H), 3.263 (s, 3H), 2.625-2.256 (m, 6H), 2.038-1.955 (m, 2H), 1.598 (d, 3H, J=6.4 Hz), 1.530 (d, 3H, J=6.8 Hz), 1.302-1.099 (m, 6H).

10

（実施例 N J）

【2985】

【化1218】



20

30

40

(2S, 5S) - 2 - (2 - (9 - ((2S, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボニルオキシ) - 8 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) 1 - tert - ブチル 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート: (2S, 5S) - 2 - (2 - (9 - ブロモ - 8 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) 1 - tert - ブチル 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (800 mg, 1.34 mmol) を、(2S, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (485 mg, 1.87 mmol) のア

50

セトン（6 mL）中の溶液および Cs_2CO_3 （306 mg, 0.94 mmol）で処理した。この攪拌反応混合物を 40℃で 16 時間加熱し、次いで室温まで冷却し、そして CH_2Cl_2 で希釈し、そして 3 回抽出した。その有機相をブラインで洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（40%～100%の EtOAc /ヘキサン）により精製して、（2S, 5S）-2-（2-（9-（（2S, 5S）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-5-メチルピロリジン-2-カルボニルオキシ）-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル）-2-オキソエチル）1-tert-ブチル 5-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート（680 mg, 65%）を得た。

10

【2986】

（2S, 5S）-2-（9-（2-（（2S, 5S）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）-1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル：（2S, 5S）-2-（2-（9-（（2S, 5S）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-5-メチルピロリジン-2-カルボニルオキシ）-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル）-2-オキソエチル）1-tert-ブチル 5-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート（680 mg, 0.87 mmol）および NH_4OAc （10.0 g, 130.0 mmol）を、10：の PhMe / 2-メトキシエタノール中の溶液（22 mL）に懸濁させた。この攪拌反応混合物を 110℃で 24 時間加熱し、次いで室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈した。その有機相を水、飽和水性 NaHCO_3 、およびブラインで洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（0%～30%の MeOH / EtOAc ）により精製して、（2S, 5S）-2-（9-（2-（（2S, 5S）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）-1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（461 mg, 72%）を得た。

20

30

【2987】

（2S, 4S）-2-（5-（2-（（2S, 4S）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-2-イル）-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル：（2S, 5S）-2-（9-（2-（（2S, 5S）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-2-イル）-1H-イミダゾール-5-イル）-1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（461 mg, 0.62 mmol）を DCM （7 mL）に懸濁させ、そして活性 MnO_2 （1.6 g, 18.8 mmol）を一度に添加した。この反応混合物を 40℃で加熱した。5.5 時間攪拌した後に、この混合物を室温まで冷却し、そしてそのスラリーをセライトで濾過した。そのフィルターケーキを豊富な CH_2Cl_2 および MeOH で洗浄し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その粗製物質をさらに精製せずに次の工程に持ち越して、（2S, 4S）-2-（5-（2-（（2S, 4S）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-2-イル）-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル）-1H-イミダゾール-2-イル）-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（414 g, 90%）を得た。

40

【2988】

50

{(2S, 3S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - {(2S, 3S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルペンタノイル} - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル}カルバミン酸メチル : (2S, 4S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (207mg, 0.28mmol) を DCM (4mL) に溶解させ、MeOH (1mL) および HCl (ジオキサン中 4M, 1mL) を添加した。この反応混合物を 1.5 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (2S, 3S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルペンタン酸 (106mg, 0.56mmol)、HATU (214mg, 0.56mmol) および DMF (5mL) で処理し、次いで DIPEA (0.49mL, 2.8mmol) を滴下により添加した。30 分後、この混合物を 10% の MeOH / EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を HPLC により精製して、{(2S, 3S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - {(2S, 3S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルペンタノイル} - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル}カルバミン酸メチル (132mg, 69%) を得た。LCMS - ESI⁺ : calculated for C₄₅H₅₄N₈O₇ : 876.45 ; observed [M+1]⁺ : 879.02。

10

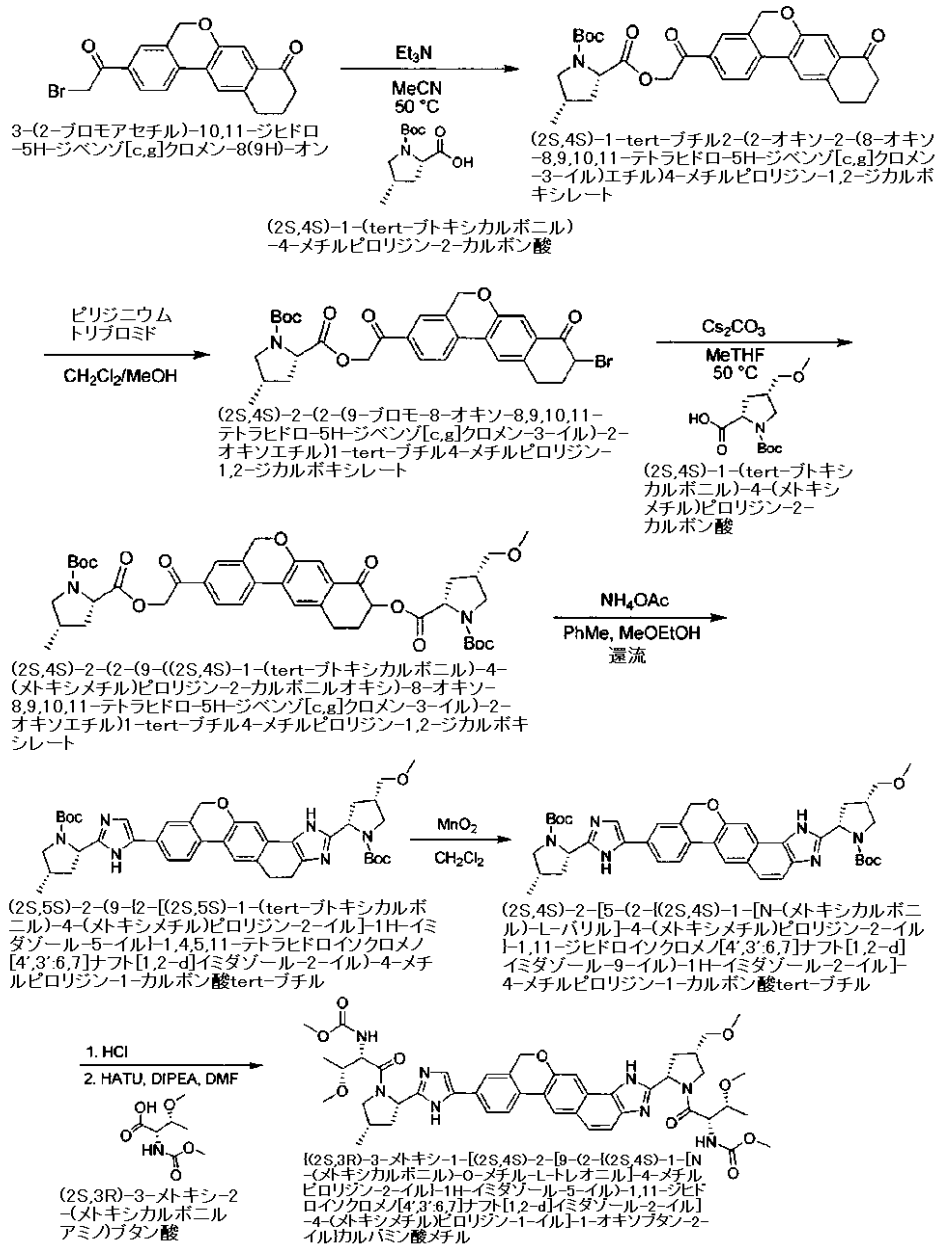
20

【2989】

(実施例 NK)

【2990】

【化 1 2 1 9】



10

20

30

(2S,4S)-1-tert-ブチル2-(2-オキソ-2-(8-オキソ-8,9,10,11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c,g]クロメン-3-イル)エチル)-4-メチルピロリジン-1,2-ジカルボキシレート: 3-(2-プロモアセチル)-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,g]クロメン-8(9H)-オン (647 mg, 1.74 mmol) の MeCN (20 mL) 中の溶液に、((2S,4S)-1-(tert-ブチカルボニル)-4-メチルピロリジン-2-カルボン酸 (559 mg, 2.44 mmol) および DIPEA (0.36 mL, 2.09 mmol) を添加し、そしてこの溶液を 60℃ で加熱した。3 時間攪拌した後に、その溶液を室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (20%~50% の EtOAc/ヘキサン) により精製して、(2S,4S)-1-tert-ブチル2-(2-オキソ-2-(8-オキソ-8,9,10,11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c,g]クロメン-3-イル)

40

50

エチル) 4-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (621mg, 69%) を得た。

【2991】

(2S, 4S)-2-(2-(9-ブロモ-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル)-2-オキソエチル) 1-tert-ブチル 4-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート: (2S, 4S)-1-tert-ブチル 2-(2-オキソ-2-(8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル)エチル) 4-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (621mg, 1.19mmol) を DCM (10mL) および MeOH (4mL) の溶液に溶解させ、次いでピリジニウムトリブロミド (421mg, 1.3mmol) で処理した。室温で1.5時間攪拌した後に、この反応混合物を DCM および 10% の HCl で希釈し、そして DCM で抽出した。その有機相を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、そしてその粗製物質をさらに精製せずに持ち越した。

10

【2992】

(2S, 4S)-2-(2-(9-((2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル)-2-オキソエチル) 1-tert-ブチル 4-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート: (2S, 4S)-2-(2-(9-ブロモ-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル)-2-オキソエチル) 1-tert-ブチル 4-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (709mg, 1.18mmol) を、(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-カルボン酸 (614mg, 2.36mmol) の Me-THF (12mL) 中の溶液および Cs₂CO₃ (384mg, 1.18mmol) で処理した。この攪拌反応混合物を 50℃ で 16 時間加熱し、次いで室温まで冷却し、そして CH₂Cl₂ で希釈し、そして 3 回抽出した。その有機相をブラインで洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (40%~100% の EtOAc/ヘキサン) により精製して、(2S, 4S)-2-(2-(9-((2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル)-2-オキソエチル) 1-tert-ブチル 4-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (651mg, 71%) を得た。

20

30

【2993】

(2S, 5S)-2-(9-{2-[(2S, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: (2S, 4S)-2-(2-(9-((2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル)-2-オキソエチル) 1-tert-ブチル 4-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (651mg, 0.84mmol) および NH₄OAc (10.0g, 129.7mmol) を、10:1 の PhMe/2-メトキシエタノールの溶液 (22mL) に懸濁させた。この攪拌反応混合物を 110℃ で 20 時間加熱し次いで室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈した。その有機相を水、飽和水性 NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0%~30% の MeOH/EtOAc) により精製して、(2S, 5S)-2-(9-{2-[(2S, 5S)-1-(tert-ブ

40

50

トキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル} - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (382 mg, 62%) を得た。

【2994】

(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - {(2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル} - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル : (2S, 5S) - 2 - (9 - {2 - [(2S, 5S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル} - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (382 mg, 0.52 mmol) を DCM (8 mL) に懸濁させ、そして活性 MnO₂ (1.35 g, 15.5 mmol) を一度に添加した。この反応混合物を 35℃ で加熱した。15 時間攪拌した後に、この混合物を室温まで冷却し、そしてそのスラリーをセライトで濾過した。そのフィルターケーキを豊富な CH₂Cl₂ および MeOH で洗浄し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その粗製物質をさらに精製せずに次の工程に持ち越して、(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - {(2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル} - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (347 g, 91%) を得た。

【2995】

{(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - [(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - {(2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - O - メチル - L - トレオニル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル : (2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - {(2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル} - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (174 mg, 0.24 mmol) を DCM (4 mL) に溶解させ、MeOH (1 mL) および HCl (ジオキサン中 4 M, 1 mL) を添加した。この反応混合物を 5 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を ((2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (92 mg, 0.48 mmol)、HATU (182 mg, 0.48 mmol) および DMF (5 mL) で処理し、次いで DIPEA (0.31 mL, 2.4 mmol) を滴下により添加した。35 分後、この混合物を 10% の MeOH/EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を HPLC により精製して、{(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 1 - [(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - {(2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - O - メチル - L - トレオニル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル (72 mg, 34%) を得た。

【2996】

【化 1 2 1 9 A】

LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₆H₅₆N₈O₁₀: 880.41; observed [M+1]⁺: 882.39. ¹H NMR (CD₃OD): 8.558 (s, 1H), 8.123-7.572 (m, 7H), 5.436-5.391 (dd, 1H, *J*=7.2, 3.6 Hz), 5.252 (s, 2H), 5.220 (m, 1H), 4.493-4.444 (m, 2H), 4.287-4.206 (m, 2H), 3.756-3.256 (m, 21H), 2.834 (m, 1H), 2.717-2.621 (m, 2H), 2.500 (m, 1H), 2.150 (m, 1H), 1.882 (m, 1H), 1.208 (d, 3H, *J*=6.4 Hz), 1.159-1.099 (m, 6H).

(実施例 N L)

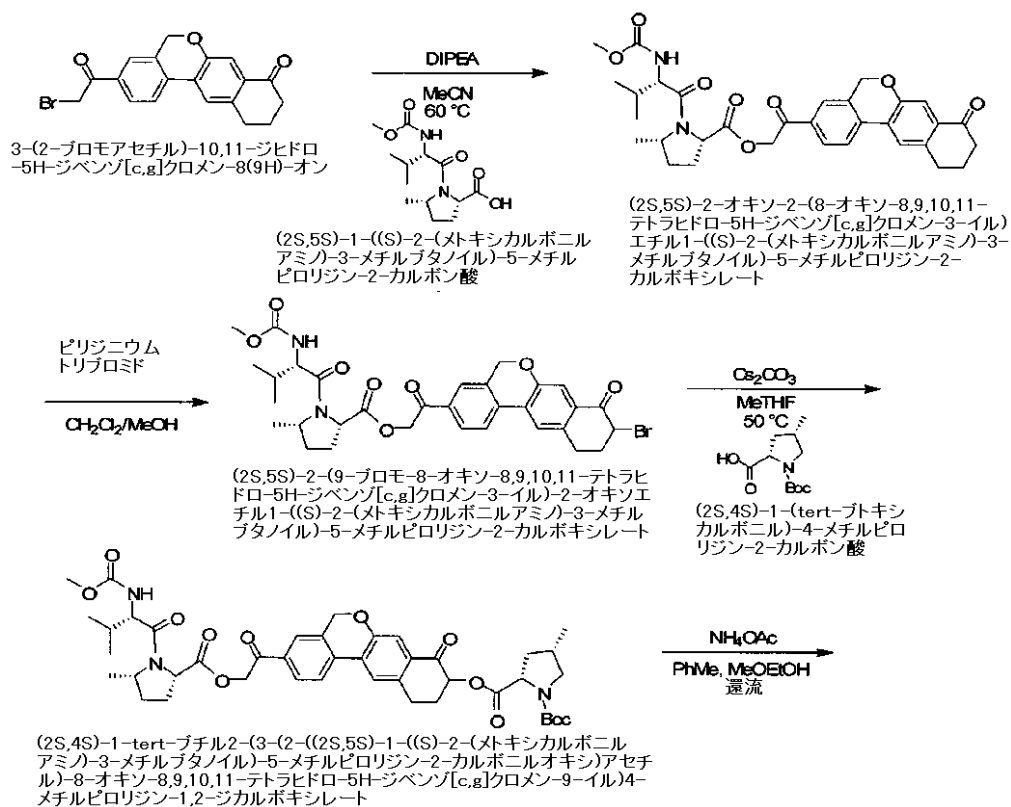
【 2 9 9 7 】

【化 1 2 2 0】

10

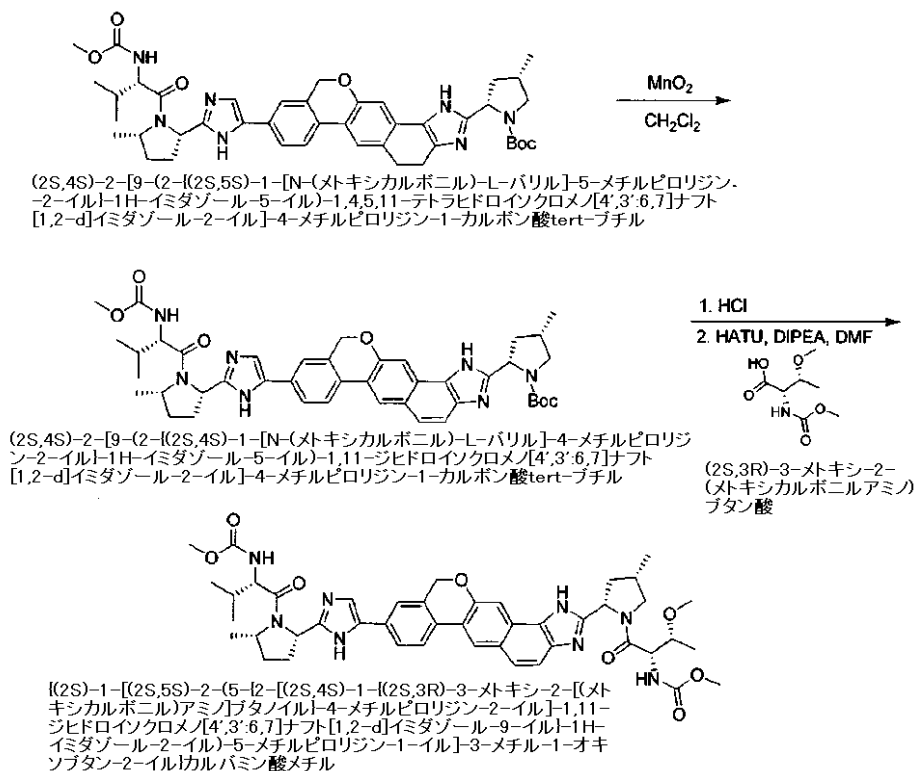
20

30



【 2 9 9 8 】

【化 1 2 2 1】



10

20

30

40

50

(2S, 5S) - 2 - オキソ - 2 - (8 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 3 - イル) エチル 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボキシレート : 3 - (2 - プロモアセチル) - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 8 (9H) - オン (750 mg, 2.02 mmol) の MeCN (20 mL) 中の溶液に、(2S, 5S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (600 mg, 2.09 mmol) および DIPEA (0.35 mL, 2.02 mmol) を添加し、そしてこの溶液を 60 °C で加熱した。4 時間攪拌した後に、その溶液を室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (40% ~ 80% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、(2S, 5S) - 2 - オキソ - 2 - (8 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 3 - イル) エチル 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボキシレート (1.16 g, 定量的) を得た。

【2999】

(2S, 5S) - 2 - (9 - プロモ - 8 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 3 - イル) - 2 - オキソエチル 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボキシレート : (2S, 5S) - 2 - オキソ - 2 - (8 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 3 - イル) エチル 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボキシレート (400 mg, 0.61 mmol) を DCM (15 mL) および MeOH (6 mL) の溶液に溶解させ、次いでピリジニウムトリブロミド (409 mg

、1.28mmol)で処理した。2時間の時点で、ピリジニウムトリブロミドのさらなる部分(40mg)を添加した。室温でさらに20分間攪拌した後に、この反応混合物をDCMおよび10%のHClで希釈し、そしてDCMで抽出した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、そしてその粗製物質をさらに精製せずに持ち越した。

【3000】

(2S, 4S)-1-tert-butyl-2-(3-(2-((2S, 5S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-5-メチルピロリジン-2-カルボニルオキシ)アセチル)-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-9-イル)4-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート: (2S, 5S)-2-(9-ブromo-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル)-2-オキソエチル1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-5-メチルピロリジン-2-カルボキシレート)を、(2S, 4S)-1-(tert-butyl-4-メチルピロリジン-2-カルボン酸(280mg, 1.22mmol)のMe-THF(6mL)中の溶液およびCs₂CO₃(199mg, 0.61mmol)で処理した。この攪拌反応混合物を50℃で2.5時間加熱し、次いで室温まで冷却し、そしてCH₂Cl₂で希釈し、そして3回抽出した。その有機相をブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(50%~100%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、(2S, 4S)-1-tert-butyl-2-(3-(2-((2S, 5S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-5-メチルピロリジン-2-カルボニルオキシ)アセチル)-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-9-イル)4-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(441mg, 90%)を得た。

【3001】

(2S, 4S)-2-[9-(2-{(2S, 5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-5-イル)-1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-butyl: (2S, 4S)-1-tert-butyl-2-(3-(2-((2S, 5S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-5-メチルピロリジン-2-カルボニルオキシ)アセチル)-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-9-イル)4-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(441mg, 0.55mmol)およびNH₄OAc(5g, 65.0mmol)を、10:1のPhMe/2-メトキシエタノールの溶液(11mL)に懸濁させた。この攪拌反応混合物を110℃で7時間加熱し、次いで室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を水、飽和水性NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(0%~30%のMeOH/EtOAc)により精製して、(2S, 4S)-2-[9-(2-{(2S, 5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-5-イル)-1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-butyl(266mg, 63%)を得た。

【3002】

(2S, 4S)-2-[9-(2-{(2S, 4S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-4-メチルピロリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-5-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-butyl: (

(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 4, 5, 11 テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (266 mg, 0.35 mmol) を DCM (7 mL) に懸濁させ、そして活性 MnO₂ (908 mg, 10.45 mmol) を一度に添加した。この反応混合物を一晩攪拌した。15 時間攪拌した後に、さらなる活性 MnO₂ (500 mg, 5.75 mmol) を一度に添加した。

【3003】

35 °C で 2 時間攪拌した後に、この混合物を室温まで冷却し、そしてそのスラリーをセライトで濾過した。そのフィルターケーキを豊富な CH₂Cl₂ および MeOH で洗浄し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その粗製物質をさらに精製せずに次の工程に持ち越して、(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (266 mg, 定量的) を得た。

【3004】

{ (2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] ブタノイル} - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル : (2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (266 mg, 0.23 mmol) を DCM (4 mL) に溶解させ、MeOH (1 mL) および HCl (ジオキサン中 4 M, 1 mL) を添加した。この反応混合物を 1.5 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (44 mg, 0.23 mmol)、HATU (87 mg, 0.23 mmol) および DMF (5 mL) で処理し、次いで DIPEA (0.3 mL, 1.75 mmol) を滴下により添加した。30 分後、この混合物を 10 % の MeOH / EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を HPLC により精製して、{ (2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル} - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル (59 mg, 31 %) を得た。

【3005】

【化 1221A】

LCMS-ESI⁺:

calculated for C₄₅H₅₄N₈O₈: 834.41; observed [M+1]⁺: 836.89. ¹H NMR (CD₃OD): 8.186 (s, 1H), 7.800-7.291 (m, 7H), 5.258-5.213 (dd, 1H, J=7.2, 3.6 Hz), 5.027-4.918 (m, 4H), 4.620 (t, 1H, J=6.8 Hz), 4.246 (m, 1H), 4.116 (m, 1H), 3.972 (d, 1H, J=8.8 Hz), 3.701-3.675 (m, 1H), 3.503 (s, 3H), 3.479 (s, 3H), 3.177 (s, 3H), 2.554-2.191 (m, 3H), 1.906-1.821 (m, 6H), 1.392 (d, 2H, J=6.4 Hz), 1.113-0.728 (m, 12H).

10

20

30

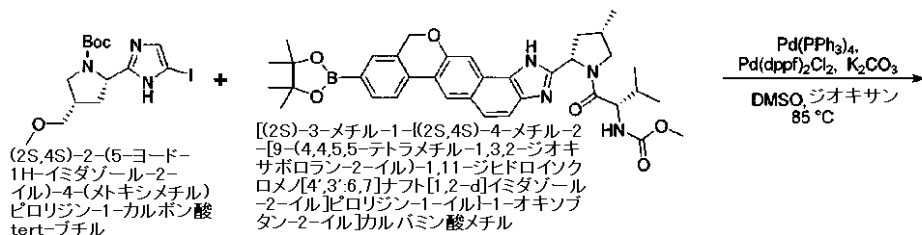
40

50

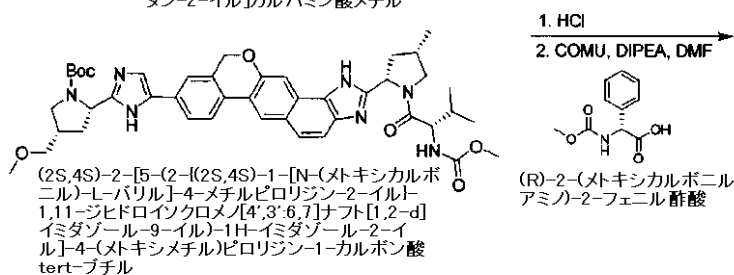
(実施例 NM)

【3006】

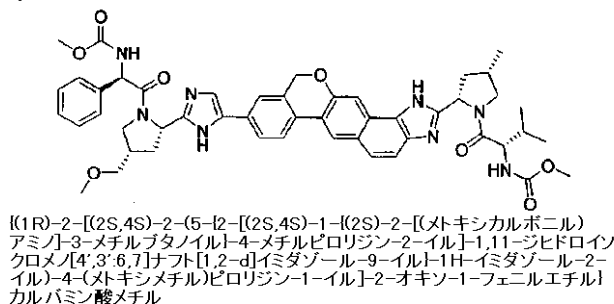
【化1222】



10



20



30

(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S , 4 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル : [(2 S) - 3 - メチル - 1 - { (2 S , 4 S) - 4 - メチル - 2 - [9 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル } - 1 - オキソブタン - 2 - イル] カルバミン酸メチル (312 mg , 0 . 49 mmol) 、 (S) - 1 - ((2 S , 4 S) - 2 - (5 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (219 mg , 0 . 54 mmol) 、 Pd (PPh₃)₄ (58 mg , 0 . 05 mmol) 、 PdCl₂ (dppf)₂ (36 mg , 0 . 05 mmol) 、 および K₂CO₃ (H₂O 中 2 M , 0 . 8 mL , 1 . 6 mmol) を DMSO (5 mL) およびジオキサン (5 mL) 中で合わせた。この混合物を N₂ を 10 分間吹き込むことにより脱気し、95 °C で 5 時間まで加熱した。冷却後、この反応混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0 % ~ 30 % の MeOH / EtOAc) により精製して、(2 S , 4 S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S , 4 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1 , 11 - ジヒドロイ

40

50

ソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル) - 1 H-イミダゾール-2-イル] - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (166 mg, 43%) を得た。

【3007】

{ (1R) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } - 4 - メチルピロリジン-2-イル] - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1 H-イミダゾール-2-イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン-1-イル] - 2-オキソ-1-フェニルエチル } カルバミン酸メチル : (2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L-バリル] - 4 - メチルピロリジン-2-イル } - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル) - 1 H-イミダゾール-2-イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (166 mg, 0.21 mmol) を DCM (4 mL) に溶解させ、MeOH (1 mL) および HCl (ジオキサン中 4 M, 1 mL) を添加した。この反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2-フェニル酢酸 (44 mg, 0.21 mmol)、COMU (100 mg, 0.21 mmol) および DMF (5 mL) で処理し、次いで DIPEA (0.18 mL, 1.05 mmol) を滴下により添加した。1 時間後、この混合物を 10% の MeOH/EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を HPLC により精製して、{ (1R) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } - 4 - メチルピロリジン-2-イル] - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1 H-イミダゾール-2-イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン-1-イル] - 2-オキソ-1-フェニルエチル } カルバミン酸メチル (71 mg, 38%) を得た。

【3008】

【化 1222A】

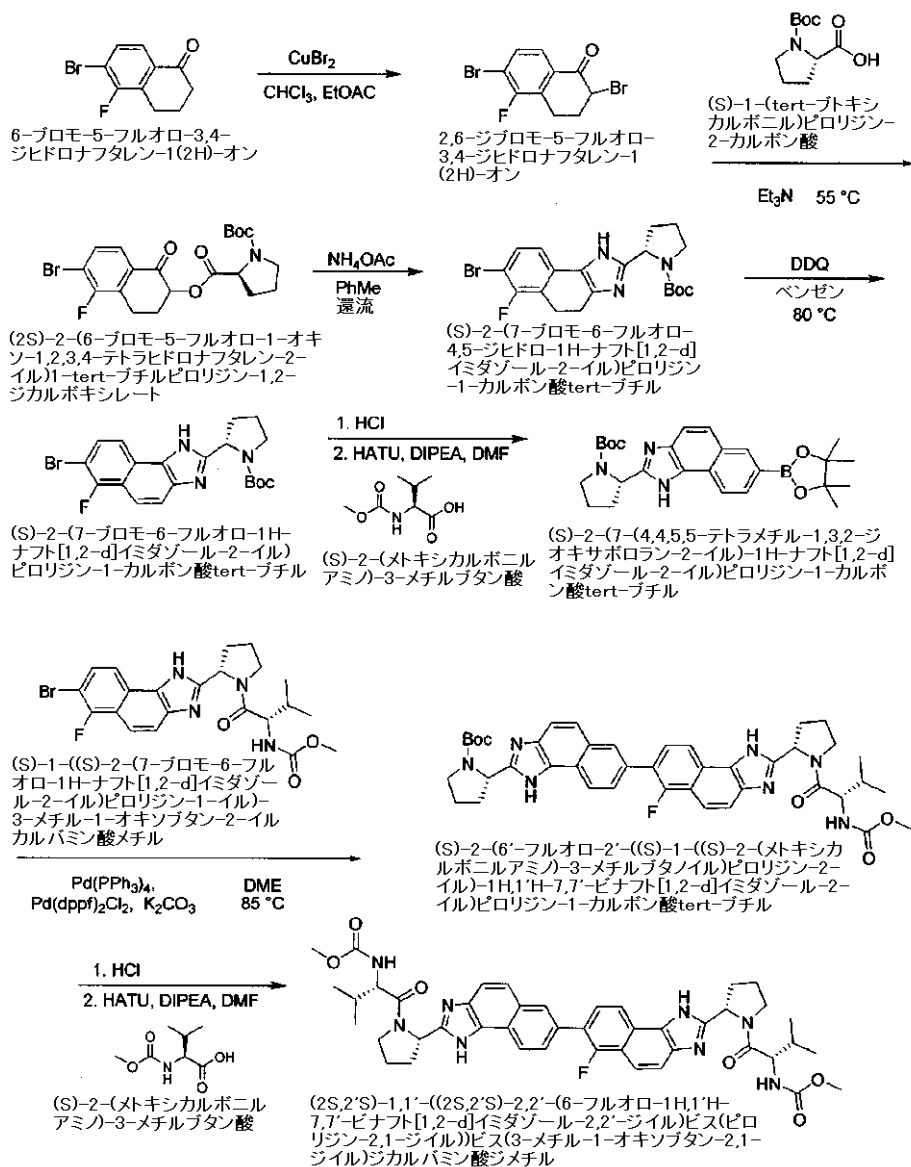
LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₉H₅₄N₈O₈: 882.41;

observed [M+1]⁺: 884.34. ¹H NMR (CD₃OD): 8.462 (s, 1H), 8.029-7.471 (m, 7H), 7.394-7.343 (m, 5H), 5.410 (d, 2H, J=6.8 Hz), 5.300 (m, 1H), 5.233 (m, 2H), 4.341 (m, 1H), 4.236 (d, 1H, J=7.2 Hz), 3.603 (s, 3H), 3.551 (s, 3H), 3.522-3.241 (m, 8H), 2.650 (m, 1H), 2.550 (m, 2H), 1.977-1.926 (m, 4H), 1.221 (d, 3H, J=3.2 Hz), 0.897-0.779 (dd, 6H, J=19.2, 6.8 Hz).

(実施例 NN)

【3009】

【化 1 2 2 3】



10

20

30

2, 6-ジブロモ-5-フルオロ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2 H) -オン : 6-ブロモ-5-フルオロ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2 H) -オン (900 mg, 3.7 mmol) の CHCl_3 (25 mL) および EtOAc (25 mL) 中の溶液に、臭化銅 II (1.65 g, 7.4 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 80°C で 7 時間加熱した。加熱後、この混合物を室温まで冷却し、 CH_2Cl_2 および飽和水性 NH_4Cl で希釈し、そして分離した。その有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製物質を精製せずに次の工程に持ち越した。

40

【3010】

(2S)-2-(6-ブロモ-5-フルオロ-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル)1-tert-ブチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート : 2, 6-ジブロモ-5-フルオロ-3, 4-ジヒドロナフタレン-1 (2 H) -オンの MeCN (30 mL) 中の溶液に、(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸 (1.12 g, 5.2 mmol) およびトリエチルアミン (0.62 mL, 4.48 mmol) を添加し、そしてこの溶液を 55°C で加熱した。15 時間攪拌した後に、その溶液を室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈し、そして飽和

50

水性 NaHCO_3 およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（10%～35%の EtOAc /ヘキサン）により精製して、(2S)-2-(6-ブロモ-5-フルオロ-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) 1-tert-ブチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (648 mg, 38%) を得た。

【3011】

(S)-2-(7-ブロモ-6-フルオロ-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: (2S)-2-(6-ブロモ-5-フルオロ-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-イル) 1-tert-ブチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (773 mg, 1.69 mmol) に、PhMe (15 mL) および酢酸アンモニウム (2.6 g, 33.88 mmol) を添加し、そしてこの溶液を 110℃ で加熱し、そして一晩攪拌した。翌朝、その溶液を室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈し、そして水、飽和水性 NaHCO_3 およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（40%～100%の EtOAc /ヘキサン）により精製して、(S)-2-(7-ブロモ-6-フルオロ-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (648 mg, 88%) を得た。

【3012】

(S)-2-(7-ブロモ-6-フルオロ-1H-ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: (S)-2-(7-ブロモ-6-フルオロ-4, 5-ジヒドロ-1H-ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (324 mg, 0.74 mmol) のベンゼン (7 mL) 中の溶液に、DDQ (185 mg, 0.82 mmol) を添加し、そしてこの混合物を 80℃ で加熱した。16時間攪拌した後に、この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（45%～100%の EtOAc /ヘキサン）により精製して、(S)-2-(7-ブロモ-6-フルオロ-1H-ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (204 mg, 63%) を得た。

【3013】

(S)-1-((S)-2-(7-ブロモ-6-フルオロ-1H-ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: (S)-2-(7-ブロモ-6-フルオロ-1H-ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (204 mg, 0.47 mmol) を DCM (5 mL) に溶解させ、MeOH (1 mL) および HCl (ジオキサン中 4M, 1 mL) を添加した。この反応混合物を 16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (82 mg, 0.47 mmol)、HATU (179 mg, 0.47 mmol) および DMF (6 mL) で処理し、次いで DIPEA (0.41 mL, 2.35 mmol) を滴下により添加した。3時間後、この混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO_3 およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（0%～30%の MeOH / EtOAc ）により精製して、(S)-1-((S)-2-(7-ブロモ-6-フルオロ-1H-ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (238 mg, 49%) を得た。

【3014】

(S)-2-(6'-フルオロ-2'-((S)-1-((S)-2-(メトキシカル

10

20

30

40

50

ボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル: (S) - 2 - (7 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (250 mg, 0.48 mmol) および (S) - 1 - ((S) - 2 - (7 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (200 mg, 0.4 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (46 mg, 0.04 mmol)、Pd (dppf)₂ Cl₂ (29 mg, 0.04 mmol)、および K₂CO₃ (H₂O 中 2 M, 0.67 mL, 1.34 mmol) を DME (6 mL) 中で合わせた。この混合物を N₂ を 10 分間吹き込むことにより脱気し、85 °C で 16 時間まで加熱した。冷却後、この反応混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0% ~ 30% の MeOH / EtOAc) により精製して、(S) - 2 - (6' - フルオロ - 2' - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (213 mg, 71%) を得た。

10

【3015】

20

(2 S, 2' S) - 1, 1' - ((2 S, 2' S) - 2, 2' - (6 - フルオロ - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2, 2' - ジイル) ビス (ピロリジン - 2, 1 - ジイル)) ビス (3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル) ジカルバミン酸ジメチル: (S) - 2 - (6' - フルオロ - 2' - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (213 mg, 0.28 mmol) を DCM (7 mL) に溶解させ、MeOH (1.5 mL) および HCl (ジオキサン中 4 M, 1.5 mL) を添加した。この反応混合物を 2 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (49 mg, 0.28 mmol)、HATU (106 mg, 0.28 mmol) および DMF (5 mL) で処理し、次いで DIPEA (0.25 mL, 1.42 mmol) を滴下により添加した。35 分後、この混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を HPLC により精製して、(2 S, 2' S) - 1, 1' - ((2 S, 2' S) - 2, 2' - (6 - フルオロ - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2, 2' - ジイル) ビス (ピロリジン - 2, 1 - ジイル)) ビス (3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル) ジカルバミン酸ジメチル (126 mg, 56%) を得た。LCMS - ESI⁺: calculated for C₄₄H₄₉FN₈O₆: 804.38; observed [M+1]⁺: 805.41。

30

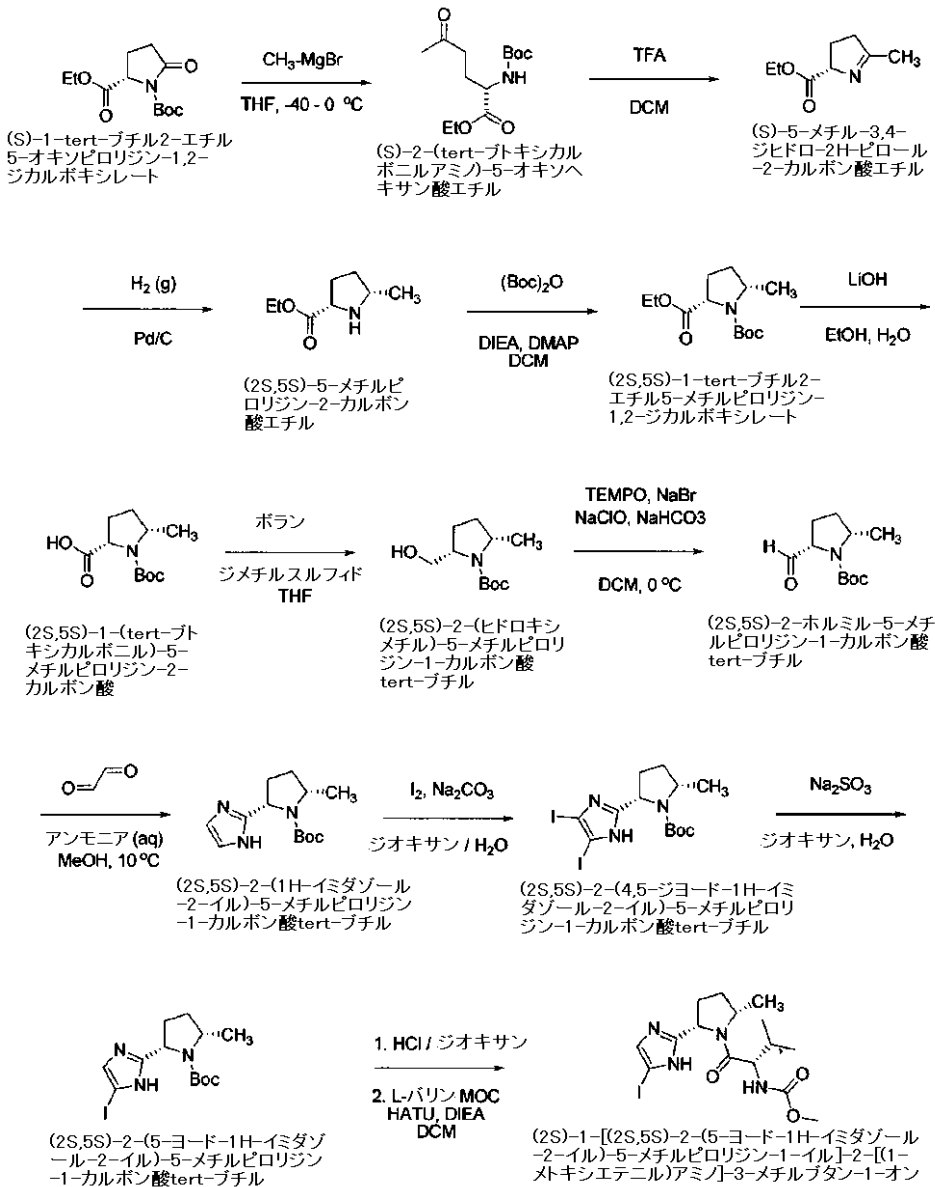
40

【3016】

(実施例 NO)

【3017】

【化 1 2 2 4】



10

20

30

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-オキソヘキサン酸エチル。N-Boc(S)-ピログルタミン酸エチル(20.0g, 77.7mmol)の無水THF(150mL)中の溶液を、二つ口丸底内でアルゴン下で-40℃まで冷却した。メチル-マグネシウムブロミド溶液(エーテル中3.0M, 28.5mL, 85.5mmol)をこの反応混合物に滴下により30分間かけて添加した。この反応物を-40℃で4時間、次いで0℃で1時間攪拌した。この反応物を酢酸エチルと飽和塩化アンモニウム溶液との間で分配し、そして1NのHClで酸性化した。その水層をさらに2回、酢酸エチルで抽出した。その有機層を合わせ、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。その粗製物質をカラムクロマトグラフィー(20%~40%のEtOAc/ヘキサン)により精製して、(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-オキソヘキサン酸エチルを粘性油状物として得、引き続く工程で直接使用した。

40

【3018】

(S)-5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール-2-カルボン酸エチル。1Lのフラスコ内の(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-オキソヘキサン酸エチルを、トリフルオロ酢酸/ジクロロメタンの溶液(1:1の混合物, 100

50

m L) で処理した。発泡が観察されたので、この混合物を室温で 4 時間攪拌した。その時間の後に、その揮発性物質を減圧中で除去して、(S) - 5 - メチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ピロール - 2 - カルボン酸エチルを油状物として得、引き続く工程で直接使用した。

【3019】

(2 S, 5 S) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸エチル。上記粗製イミンを 1 L のフラスコ内でエタノール (400 mL) に溶解させ、そして排気とアルゴンガスの充填とを 3 回 (3 x) 行った。炭素担持パラジウム (およそ 750 mg, 10 % w/w, 乾燥) を添加し、そしてこの反応物を、排気と水素ガスの充てんを行った (3 x)。この反応物を水素雰囲気下で 16 時間攪拌した。この混合物をセライトのプラグで濾過し、そしてその濾液を減圧中で濃縮した。ジエチルエーテルをこの油状物に添加すると、沈殿物が形成した。この混合物を濾過して、(2 S, 5 S) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸エチルを白色固体 (10.6 g, 67.4 mmol, 3 工程にわたって 86.7 %) として得た。

10

【3020】

【化1224A】

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.48 (dd, 1H), 4.27 (q, 2H),

3.92 - 3.80 (m, 1H), 2.52 - 2.36 (m, 1H), 2.32 - 2.13 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 1H), 1.51 (d, 3H),

1.30 (t, 3H).

20

(2 S, 5 S) - 1 - tert - ブチル 2 - エチル 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート。(2 S, 5 S) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸エチル (7.0 g, 44.5 mmol) のジクロロメタン (250 mL) 中の溶液に、ジ tert - ブチル無水物 (di tert butyl anhydride) (10.7 g, 49.0 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (17.1 mL, 98.0 mmol) を滴下により 10 分間かけて添加し、そしてジメチルアミノピリジン (0.27 g, 2.23 mmol) を順番に添加した。発泡が観察されたので、この混合物を室温で 16 時間攪拌した。この反応物を HCl (250 mL, 1 N) で洗浄した。次いで、その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。その粗製物質をカラムクロマトグラフィー (5 % ~ 25 % の EtOAc / ヘキサン) により精製して、(2 S, 5 S) - 1 - tert - ブチル 2 - エチル 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレートを油状物 (6.46 g, 25.1 mmol, 56 %) として得た。LCMS - ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 257.16 (M⁺); Found: 258.70 (M + H⁺)。

30

【3021】

(2 S, 5 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸。(2 S, 5 S) - 1 - tert - ブチル 2 - エチル 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸ジカルボキシレート (6.46 g, 25.1 mmol) のエタノール (20 mL) 中の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (2.11 g, 50.2 mmol) および脱イオン水 (12 mL) を添加した。この混合物を 16 時間攪拌し、次いで酢酸エチルと、飽和ブラインと 1 N の HCl との 1 : 1 の混合物との間で分配した。その水層を酢酸エチルでさらに 1 回抽出した。その有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてその溶媒を減圧中で除去して、(2 S, 5 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸を白色固体 (定量的) として得、引き続く工程で直接使用した。

40

【3022】

(2 S, 5 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル。(2 S, 5 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - メチ

50

ルピロリジン-2-カルボン酸 (5.91 g, 25.8 mmol) のテトラヒドロフラン中の溶液に、0℃で、ジメチルスルフィド中のボラン (1.0 M, 3.4 mL, 34 mmol) を滴下により添加した。この反応物を0℃で4時間、次いで室温で18時間撹拌した。次いで、この混合物を0℃まで冷却し、そしてメタノール (70 mL) を滴下により添加した。この反応物を室温まで温め、そしてその溶媒を減圧中で除去した。その残渣をジクロロメタン (200 mL) に溶解させ、そして飽和重炭酸ナトリウムで抽出した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてその溶媒を減圧中で除去して、(2 S, 5 S)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを透明油状物 (5.15 g, 23.9 mmol, 93%) として得、引き続き工程で直接使用した。

10

【3023】

(2 S, 5 S)-2-ホルミル-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル。(2 S, 5 S)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (5.15 g, 23.9 mmol) のジクロロメタン中の溶液に、TEMPO (0.075 g, 0.48 mmol)、臭化ナトリウム (0.246 g, 2.39 mmol) および重炭酸ナトリウム (0.442 g, 5.26 mmol) を添加した。次亜塩素酸ナトリウム (2.67 g, 35.9 mmol) の6%溶液を添加し、そしてその二相性混合物を室温で2時間激しく撹拌したこの反応混合物をジクロロメタンで2回 (2×100 mL) 抽出した。その有機層を合わせ、そして飽和チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてその溶媒を減圧中で除去して、(2 S, 5 S)-2-ホルミル-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.9 g, 18.29 mmol, 77%) をわずかに着色した油状部として得、引き続き工程で直接使用した。

20

【3024】

(2 S, 5 S)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル。(2 S, 5 S)-2-ホルミル-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.9 g, 18.30 mmol) の MeOH (15 mL) および水酸化アンモニウム (15 mL, 99.9%) 中の溶液に、グリオキサール (11.7 mL, 水中40% w/v, 102.40 mmol) を滴下により添加した。この二相性混合物は橙色になり、濁った。この反応物を室温で一晩激しく撹拌した。その溶媒を減圧中で除去した。この粗製混合物を酢酸エチルに再溶解させ、そして水で洗浄した。その水層を酢酸エチルで再度洗浄した。その有機層を合わせ、そしてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてその溶媒を減圧中で除去した。その粗製物質をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中85%~100%の酢酸エチル) により精製して、(2 S, 5 S)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルをオフホワイトの固体 (3.47 g, 13.8 mmol, 75%) として得た。LCMS-ESI⁺: calcd for C₁₃H₂₁N₃O₂: 251.16 (M⁺); Found: 252.20 (M+H⁺)。

30

【3025】

(2 S, 5 S)-2-(4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル。500 mL の丸底フラスコに、(2 S, 5 S)-2-(1H-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (3.47 g, 13.8 mmol)、ヨウ素 (7.7 g, 30.4 mmol) および炭酸ナトリウム (4.54 g, 42.8 mmol) を入れた。ジオキサン (70 mL) および水 (45 mL) を混合物に添加し、そしてこの反応物を暗所で一晩激しく撹拌した。次いで、この反応物を、酢酸エチルとチオ硫酸ナトリウムの10%水溶液との間で分配し、そして抽出した。その水層を再度酢酸エチルで抽出した。その有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてその溶媒を減圧中で除去した。その粗製物質を、ヘキサン中25%の酢酸エチルを用いてシリカのプラグで濾過して、(2 S, 5 S)-2-(4,5-ジヨード-1H-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジ

40

50

ン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを白色固体 (4.28 g, 8.50 mmol, 62%) として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₃H₁₉I₂N₃O₂: 502.96 (M⁺); Found: 503.94 (M+H⁺)。

【3026】

(2S, 5S)-2-(5-ヨード-1*H*-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル。(2S, 5S)-2-(4, 5-ジヨード-1*H*-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (4.28 g, 8.50 mmol) のエタノール (75 mL) および水 (75 mL) 中の溶液に、チオ硫酸ナトリウム (10.72 g, 85.1 mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を 100℃で1時間、90℃で16時間、および100℃で5時間、激しく攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。その水層を酢酸エチルでさらに洗浄し、そしてこれらの有機層を合わせた。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、そしてその粗製の物質をカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2S, 5S)-2-(5-ヨード-1*H*-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを白色固体 (2.34 g, 6.20 mmol, 73%) として得た。

10

【3027】

【化1224B】

¹H NMR (400 MHz, cdcl₃) δ 7.04 (s, 1H), 4.89 (dd, 1H), 3.92 (m, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.78 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.13 (d, 3H).

20

(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(5-ヨード-1*H*-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-2-[(1-メトキシエテニル)アミノ]-3-メチルブタン-1-オン。丸底フラスコに (2S, 5S)-2-(5-ヨード-1*H*-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.5 g, 3.98 mmol) を入れ、そして過剰な塩酸 (ジオキサン中の 4.0 M を 100 mL) で処理した。この混合物を3時間激しく攪拌し、この時間中に沈殿物が形成され、その溶媒を減圧中で除去した。次いで、この粗製中間体である (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (0.836 g, 4.77 mmol) と、HATU (1.81 g, 4.77 mmol) との、ジクロロメタン (25 mL) 中の混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (3.46 mL, 19.9 mmol) を滴下により添加し、そして窒素下で一晩攪拌した。この反応物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウムとで分配した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、その溶媒を減圧中で除去した。その粗製生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(5-ヨード-1*H*-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-2-[(1-メトキシエテニル)アミノ]-3-メチルブタン-1-オンを白色固体 (1.63 g, 3.75 mmol, 94%) として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₅H₂₃I₂N₄O₃: 434.08 (M⁺); Found: 435.51 (M+H⁺)。

30

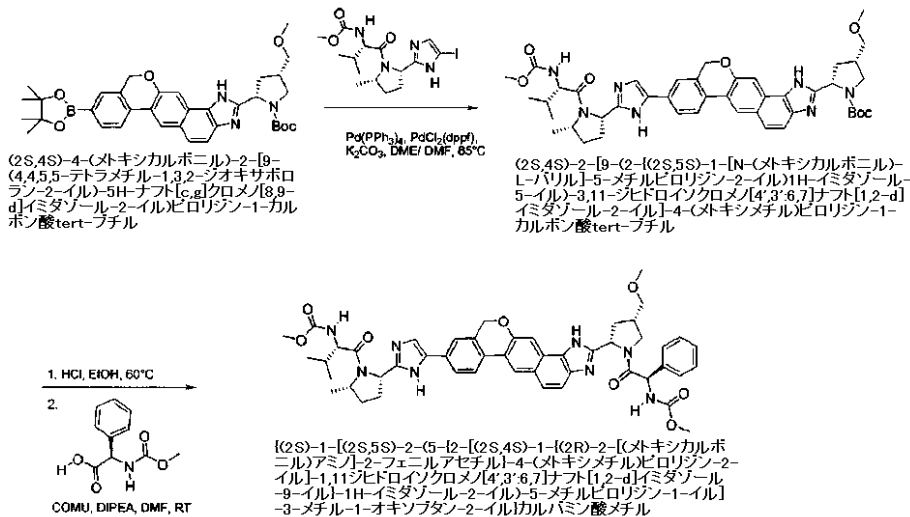
40

【3028】

(実施例 NP)

【3029】

【化 1 2 2 5】



10

{ (2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2R) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルアセチル } - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 9 - イル } - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル。この化合物の合成を、実施例 LR-1 の手順に従って調製し、以下の変更を用いた。Suzuki カップリング中に、(S) - 1 - ((2S, 5S) - 2 - (5 - ヨード - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルを (S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - プロモ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルの代わりに用いた。その粗製物質を分取 HPLC により精製して、{ (2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2R) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルアセチル } - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 9 - イル } - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチルを白色固体 (17 mg, 0.019 mmol, 17%) として得た。

20

30

【3030】

【化 1 2 2 5 A】

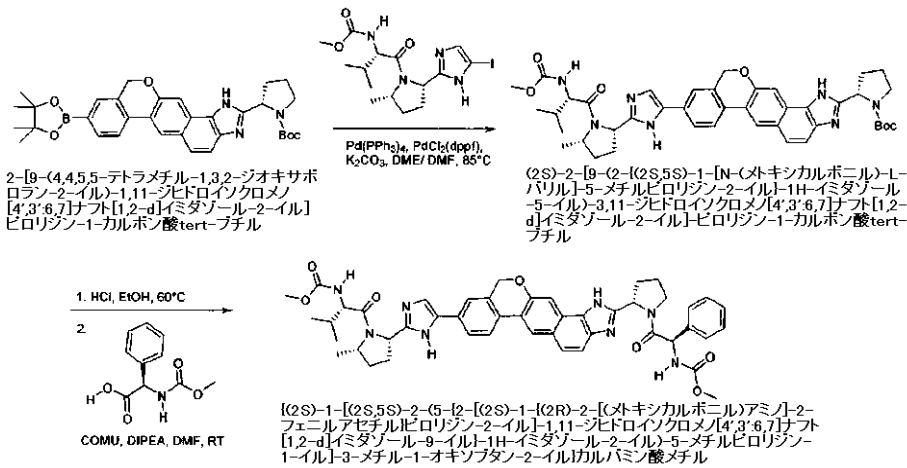
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.63 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.52 - 7.39 (m, 6H), 5.50 (m, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.16 (m, 1H), 4.12 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.66 (s, 6H), 3.43 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.72-1.99 (m, 9H), 1.56 (d, 3H), 1.29 (m, 1H), 0.99 (d, 3H), 0.88 (d, 3H).

40

(実施例 NQ)

【3031】

【化 1 2 2 6】



10

{ (2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S) - 1 - { (2R) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルアセチル } ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4' , 3' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル。この化合物の合成を、実施例 L Q の手順に従って調製し、以下の変更を用いた。Suzuki カップリング中に、(2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (5 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 2 - [(1 - メトキシエチル) アミノ] - 3 - メチルブタン - 1 - オンを (2S) - 1 - [(2S) - 2 - (5 - プロモ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - [(1 - メトキシエチル) アミノ] - 3 - メチルブタン - 1 - オンの代わりに用いた。その粗製物質を分取 HPLC により精製して、{ (2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S) - 1 - { (2R) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルアセチル } ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4' , 3' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチルを白色固体 (110 mg , 0.131 mmol , 57 %) として得た。

20

30

【 3 0 3 2 】

【化 1 2 2 6 A】

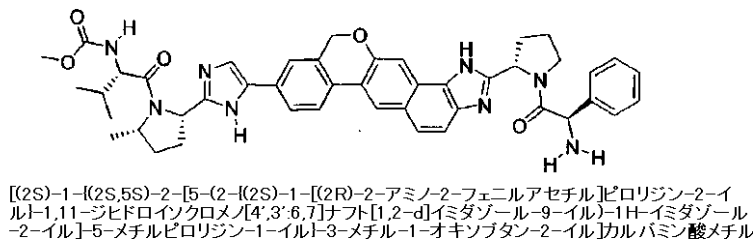
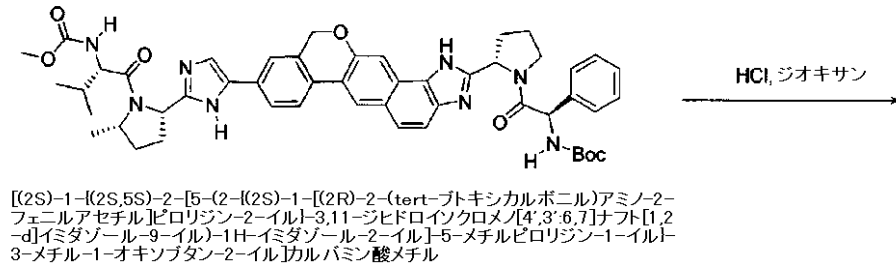
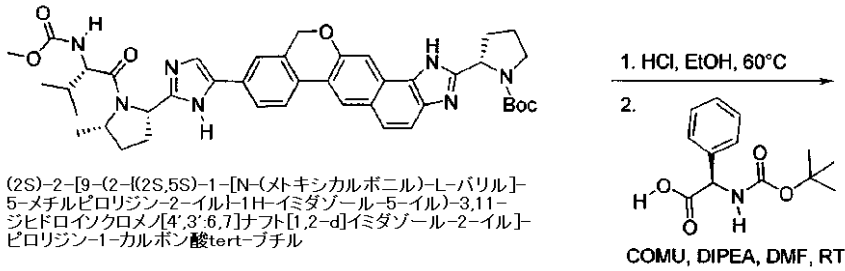
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, cd_3od) δ 8.65 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.46 (m, 6H), 5.59 (s, 1H), 5.50 (dd, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.22 - 5.09 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 3.65 (m, 6H), 3.52 - 3.37 (m, 2H), 2.60 - 1.89 (m, 11H), 1.56 (d, 3H), 1.29 (d, 1H), 0.99 (d, 3H), 0.88 (d, 3H).

40

(実施例 N R)

【 3 0 3 3 】

【化 1 2 2 7】



[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S)-1-[(2R)-2-アミノ-2-フェニルアセチル]ピロリジン-2-イル)-3,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル。この化合物の合成をNQの手順に従って調製し、以下の変更を用いた。アミドカップリング中に、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸を(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸の代わりに使用した。次いで、これを過剰な塩酸(ジオキサン中4.0Mを15ml)で2時間処理した。その粗製生成物をHPLCにより精製して、[(2S)-1-[(2S,5S)-2-[5-(2-[(2S)-1-[(2R)-2-アミノ-2-フェニルアセチル]ピロリジン-2-イル)-3,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチルを白色固体(153mg, 0.196mmol, 74%)として得た。

【3034】

【化 1 2 2 7 A】

¹H NMR (400 MHz,

cd₃od) δ 8.63 (s, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.93 (m, 2H), 7.80 (m, 2H), 7.72 – 7.64 (m, 2H), 7.63 – 7.52 (m, 5H), 5.52 (dd, 1H), 5.44 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.21 – 5.10 (m, 1H), 4.80 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.12 (dd, 1H), 2.72 – 2.13 (m, 7H), 2.00 (m, 3H), 1.56 (d, 3H), 1.30 (d, 1H), 0.98 (d, 3H), 0.88 (d, 3H).

10

20

30

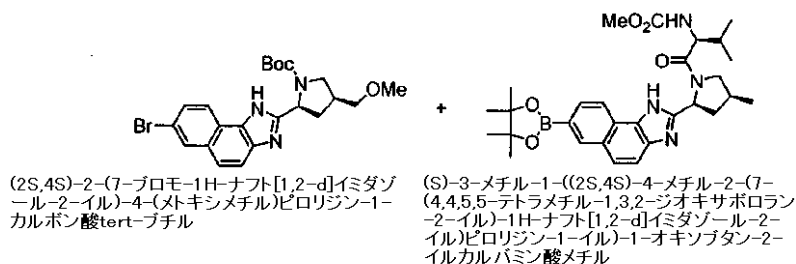
40

50

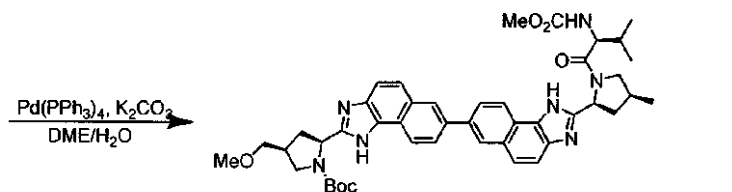
(実施例 N S)

【3035】

【化1228】

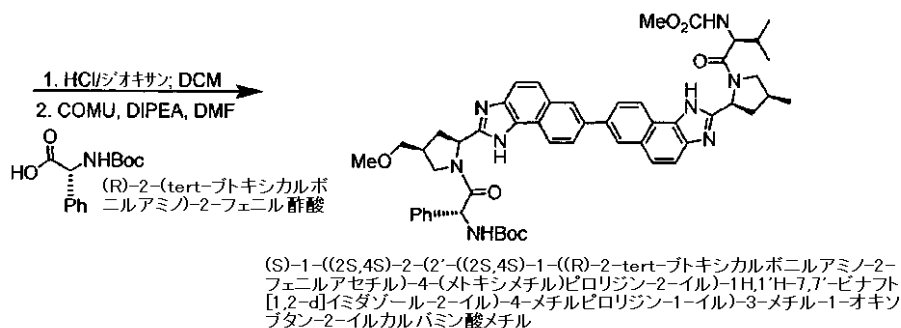


10

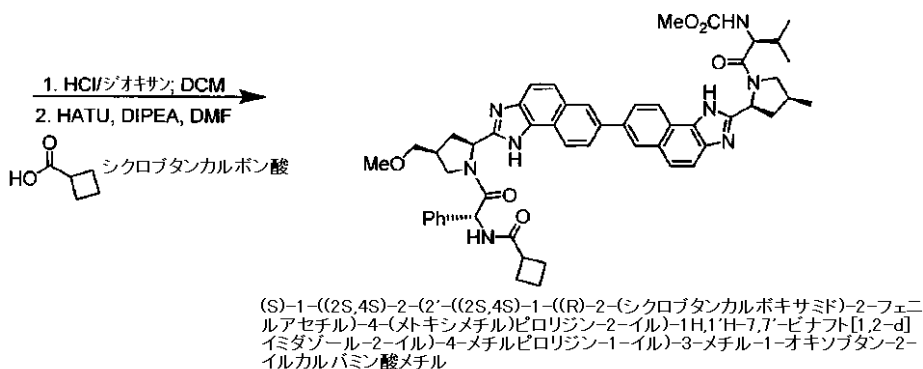


(2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

20



30



40

(2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを、(2S,4S)-2-(7-ブロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルおよび(S)-3-メチル-1-((2S,4S)-4-メチル-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ

50

オキサボロラン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルから、{(2S)-1-[(2S, 4S)-2-{2'-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチルの合成において使用した条件と同じ条件を使用して合成した。

【3036】

(S)-1-((2S, 4S)-2-(2'-((2S, 4S)-1-((R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを、(2S, 4S)-2-(2'-((2S, 4S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから、(2S, 4S)-2-(7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルからの{(1R)-2-[(2S, 4S)-2-[7-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}フェニル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチルの合成において使用した方法と同じ方法を使用して(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸を(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸の代わりに使用して合成した。

【3037】

(S)-1-((2S, 4S)-2-(2'-((2S, 4S)-1-((R)-2-(シクロブタンカルボキサミド)-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル：(S)-1-((2S, 4S)-2-(2'-((2S, 4S)-1-((R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(98mg, 0.106mmol)をDCM(2.5mL)に溶解させ、そしてHCl(ジオキサン中4.0M, 0.5mL)で処理した。1時間攪拌した後に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。この粗製残渣をシクロブタンカルボン酸(0.051mL, 0.53mmol)、HATU(48mg, 0.13mmol)、DMF(2mL)およびDIPEA(0.185mL, 1.06mmol)で処理した。室温で20分間攪拌した後に、この反応を水でクエンチし、そしてこの混合物を逆相HPLCにより精製して、(S)-1-((2S, 4S)-2-(2'-((2S, 4S)-1-((R)-2-(シクロブタンカルボキサミド)-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(87mg)を得た。MS(ESI)m/z 904[M+H]⁺。

【3038】

【化 1 2 2 8 A】

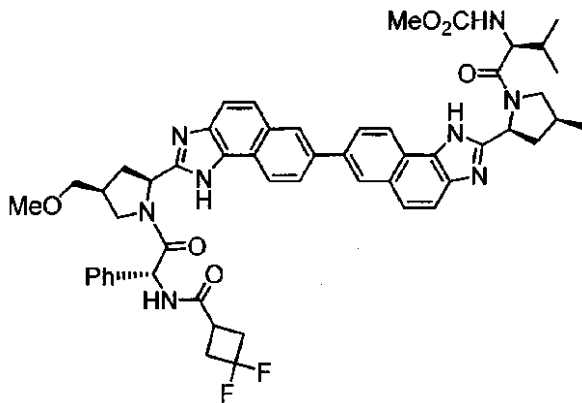
^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.62 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 12.4$ Hz, 3H), 8.10 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 3H), 5.68 (s, 1H), 5.61 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.43 (dd, $J = 10.9, 7.0$ Hz, 1H), 4.41 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.92 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 21.9, 12.1$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.61 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.44 (qd, $J = 9.6, 5.4$ Hz, 2H), 3.27 – 3.11 (m, 4H), 2.78 (dt, $J = 12.5, 7.8$ Hz, 2H), 2.64 (td, $J = 12.6, 6.5$ Hz, 2H), 2.45 – 2.27 (m, 1H), 2.26 – 1.85 (m, 8H), 1.86 – 1.71 (m, 1H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 1.07 – 0.80 (m, 7H).

10

(実施例 N T)

【 3 0 3 9 】

【化 1 2 2 9】



20

(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-(3,3-ジフルオロシクロブタンカルボキサミド)-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキシブタン-2-イルカルバミン酸メチル

30

(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-(3,3-ジフルオロシクロブタンカルボキサミド)-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキシブタン-2-イルカルバミン酸メチルを、(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキシブタン-2-イルカルバミン酸メチルから、(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-(シクロブタンカルボキサミド)-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキシブタン-2-イルカルバミン酸メチルの合成において使用した方法と同じ方法を使用して、3,3-ジフルオロシクロブタンカルボン酸をシクロブタンカルボン酸の代わりに使用して合成した。
MS (ESI) m/z 940 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

40

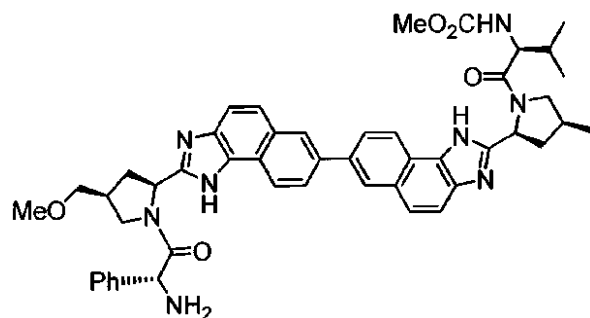
50

【3040】

(実施例NU)

【3041】

【化1230】



(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-アミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

10

(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-アミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを、(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルから、(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-(シクロブタンカルボキサミド)-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの合成において使用した方法と同じ方法を使用して最後のHATUカップリング工程を省略して合成した。MS (ESI) m/z 821 $[M+H]^+$ 。

20

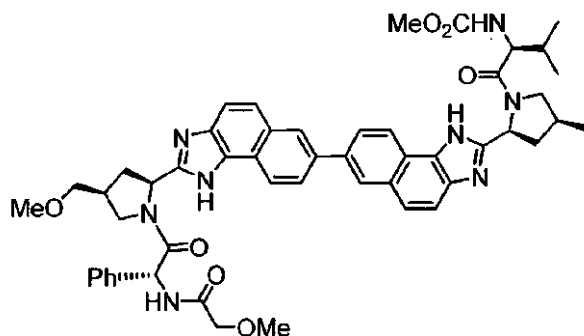
30

【3042】

(実施例NV)

【3043】

【化1231】



(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-(2-メトキシアセトアミド)-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

40

50

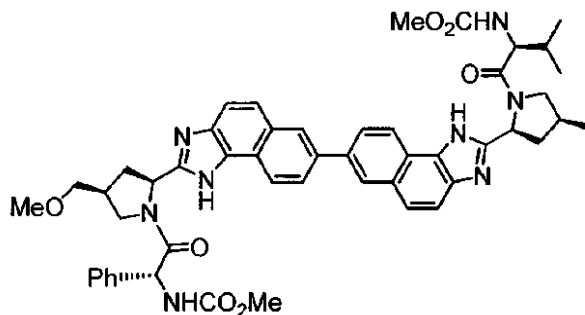
(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-(2-メトキシアセトアミド)-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを、(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルから、(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-(シクロブタンカルボキサミド)-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの合成において使用した方法と同じ方法を使用して、2-メトキシ酢酸をシクロブタンカルボン酸の代わりに使用して合成した。MS (ESI) m/z 894 [M+H]⁺。

【3044】

(実施例NW)

【3045】

【化1232】



(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを、(2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((S)-2-(2-メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-カルボン酸tert-ブチルから、(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの合成において使用した方法と同じ方法を使用して、(R)-2

ー（メトキシカルボニルアミノ）-2-フェニル酢酸を（R）-2-（tert-ブトキシカルボニルアミノ）-2-フェニル酢酸の代わりに使用して合成した。

【3046】

【化1232A】

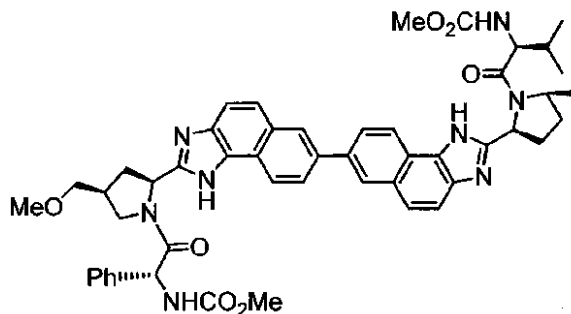
MS (ESI) m/z 880 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.31 (dd, $J=21.3$, 7.6 Hz, 4H), 7.96 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J=8.7$, 3.3 Hz, 2H), 7.66–7.54 (m, 2H), 7.46 (ddd, $J=21.7$, 14.4, 6.9 Hz, 4H), 5.62–5.49 (m, 2H), 5.43 (dd, $J=10.8$, 7.1 Hz, 1H), 4.54–4.18 (m, 2H), 3.88 (t, $J=9.8$ Hz, 1H), 3.77 (dd, $J=22.6$, 13.3 Hz, 1H), 3.73–3.54 (m, 6H), 3.46 (ddd, $J=15.6$, 9.6, 5.5 Hz, 2H), 3.36–3.29 (m, 1H), 2.73 (dd, $J=12.5$, 6.7 Hz, 2H), 2.67–2.49 (m, 2H), 2.30–2.11 (m, 2H), 2.09–1.94 (m, 1H), 1.36–1.17 (m, 4H), 1.10–0.83 (m, 6H).

10

（実施例NX）

【3047】

【化1233】



(S)-1-((2S,5S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

20

30

（S）-1-（（2S，5S）-2-（2'-（（2S，4S）-1-（（R）-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-2-イル）-1H，1'H-7，7'-ビナフト[1，2-d]イミダゾール-2-イル）-5-メチルピロリジン-1-イル）-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを、（S）-1-（（2S，4S）-2-（2'-（（2S，4S）-1-（（R）-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-2-イル）-1H，1'H-7，7'-ビナフト[1，2-d]イミダゾール-2-イル）-4-メチルピロリジン-1-イル）-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの合成について記載した方法に従って、（S）-3-メチル-1-（（2S，5S）-2-メチル-5-（7-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ナフト[1，2-d]イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-イル）-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを（S）-3-メチル-1-（（2S，4S）-4-メチル-2-（7-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ナフト[1，2-d]イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-イル）-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの代わりに使用して合成した。MS (ESI) m/z 880 $[M+H]^+$ 。

40

50

【 3 0 4 8 】

【 化 1 2 3 3 A 】

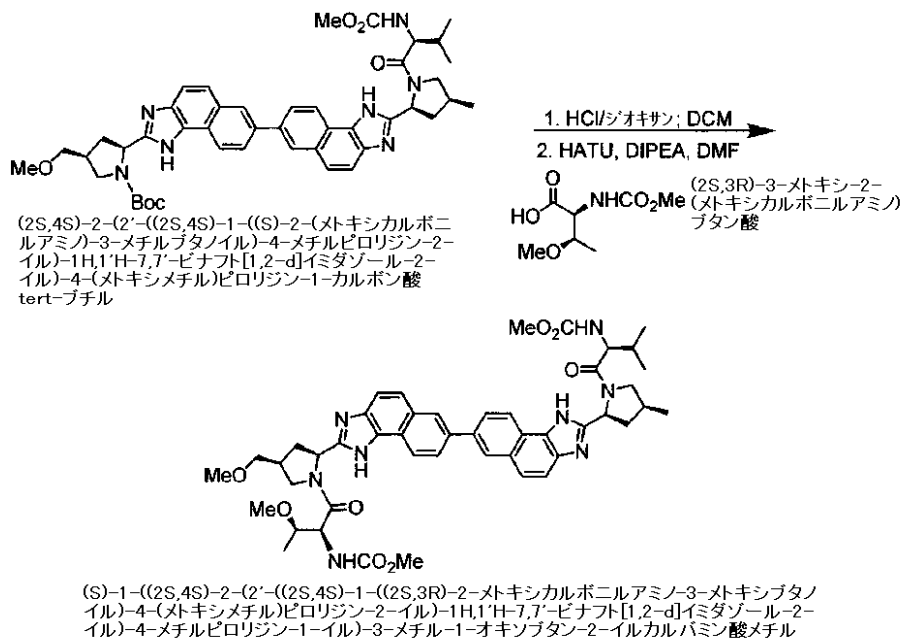
^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.58 – 8.52 (m, 1H), 8.47 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 8.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.17 (dd, $J = 19.0, 10.0$ Hz, 2H), 8.09 (t, $J = 9.9$ Hz, 1H), 7.82 (ddd, $J = 26.2, 18.1, 8.9$ Hz, 2H), 7.45 (tt, $J = 13.5, 6.9$ Hz, 5H), 5.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.37 (dd, $J = 10.7, 7.0$ Hz, 1H), 4.23 (dd, $J = 23.8, 8.5$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 9.7$ Hz, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 4H), 3.62 (s, 3H), 3.54 – 3.38 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.80 (ddd, $J = 25.6, 20.1, 6.8$ Hz, 1H), 2.68 – 2.27 (m, 4H), 2.24 – 1.89 (m, 3H), 1.67 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.32 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 1.20 – 1.02 (m, 1H), 0.94 (dd, $J = 26.4, 6.7$ Hz, 5H).

10

(実 施 例 N Y)

【 3 0 4 9 】

【 化 1 2 3 4 】



20

30

(S) - 1 - ((2 S , 4 S) - 2 - (2 ' - ((2 S , 4 S) - 1 - ((2 S , 3 R) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メトキシブタノイル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H , 1 ' H - 7 , 7 ' - ビナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル : (2 S , 4 S) - 2 - (2 ' - ((2 S , 4 S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1 H , 1 ' H - 7 , 7 ' - ビナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (120 mg , 0.152 mmol) を DCM (5 mL) に溶解させ、そして HCl (ジオキサソラン中 4.0 mL , 1 mL) で処理した。1 時間攪拌した後に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (2 S , 3 R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (35 mg , 0.18 mmol) 、HATU (69 mg , 0.18 mmol) 、DMF (1 mL) および DIPEA (0.26 mL , 1.5 mmol) で処理した。20 分後、この反応を水でクエンチした。その生成物を逆相 HPLC により精製し

40

50

て、(S)-1-((2S,4S)-2-((2'-((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メトキシブタノイル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'-H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(120mg)を得た。MS(ESI)m/z 862 [M+H]⁺。

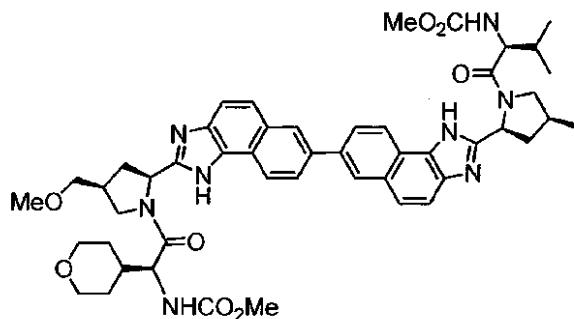
【3050】

(実施例NZ)

【3051】

【化1235】

10



(S)-1-((2S,4S)-2-((2'-((2S,4S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'-H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

20

(S)-1-((2S,4S)-2-((2'-((2S,4S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'-H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを、(S)-1-((2S,4S)-2-((2'-((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メトキシブタノイル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'-H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの合成において使用した方法等維持の方法を使用して、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸を(2S,3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸の代わりに使用して調製した。MS(ESI)m/z 888 [M+H]⁺。

30

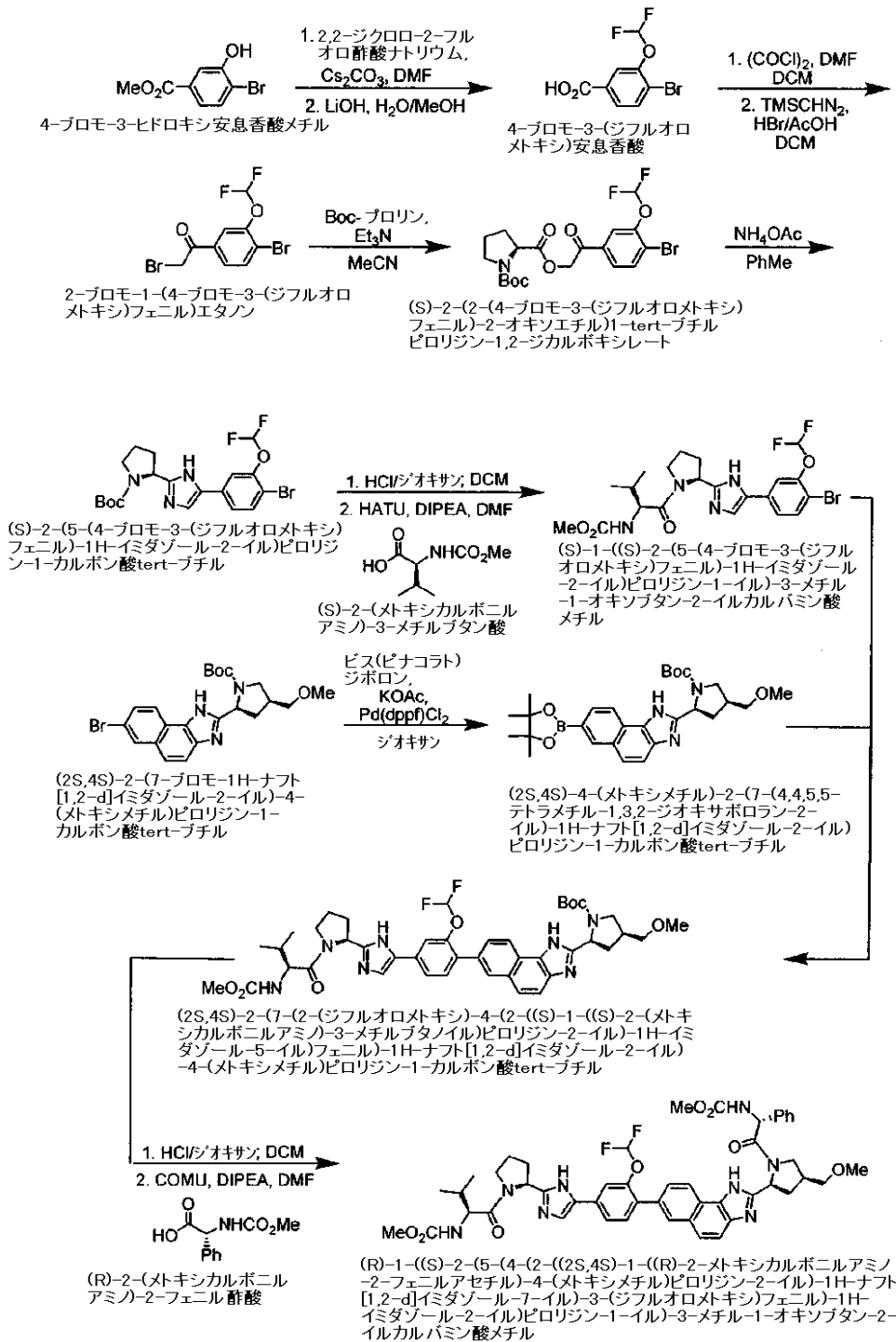
【3052】

(実施例OA)

【3053】

40

【化 1 2 3 6】



10

20

30

40

4-ブロモ-3-(ジフルオロメトキシ)安息香酸：4-ブロモ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル (2.31 g, 10 mmol) と、2,2-ジクロロ-2-フルオロ酢酸ナトリウム (4.57 g, 30 mmol) と Cs_2CO_3 (4.89 g, 15 mmol) とを DMF (50 mL) 中で合わせた。この攪拌反応混合物を 80°C で 22 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。この反応混合物を EtOAc で希釈し、そして水、飽和水性 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、次いで MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0%~20%の EtOAc/Hex

50

）により精製して、ジフルオロメチルエーテル（1.87 g, 67%）を得た。その精製した物質をMeOH（40 mL）に溶解させ、そしてLiOH（水中1.0 M, 10 mL）で処理した。この反応混合物を室温で3日間攪拌し、次いで減圧下で濃縮して、ほとんどのMeOHを除去した。次いで、この水溶液を、水を含む分液漏斗に注いだ。この溶液を、10%のHClを用いてpH1~2まで酸性化し、次いでDCMで3回抽出した。合わせた有機画分をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、4-ブロモ-3-（ジフルオロメトキシ）安息香酸を得た（収率は未決定、全て転換したと仮定して物質を粗製のまま持ち越した）。

【3054】

2-ブロモ-1-（4-ブロモ-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）エタノン：4-ブロモ-3-（ジフルオロメトキシ）安息香酸（6.65 mmol）をDCM（33 mL）に懸濁させ、そして塩化チオニル（2.9 mL, 33 mmol）を添加し、続いてDMF（5滴）を添加した。室温で2時間攪拌した後に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。その粗製残渣をDCM（17 mL）に溶解させ、そしてTMS-ジアゾメタン（ヘキサン中2.0 M, 8.3 mL, 16.6 mmol）で処理した。室温で2時間攪拌した後に、HBr（AcOH中33% w/w）（5.8 mL, 33 mmol）を滴下により添加した。室温でさらに1時間攪拌した後に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。その粗製残渣をEtOAcで希釈した。その有機溶液を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、2-ブロモ-1-（4-ブロモ-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）エタノンを得た（収率は未決定、全て転換したと仮定して物質を粗製のまま持ち越した）。

【3055】

（S）-2-（2-（4-ブロモ-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-2-オキソエチル）1-tert-ブチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート：2-ブロモ-1-（4-ブロモ-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）エタノン（6.65 mmol）およびBoc-プロリン（1.72 g, 7.98 mmol）をMeCN（13 mL）に懸濁させ、そしてトリエチルアミン（1.00 mL, 7.32 mmol）を添加した。この反応混合物を室温で14時間攪拌し、次いでEtOAcで希釈した。その有機溶液を水、飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（19%~40%のEtOAc/Hex）により精製して、（S）-2-（2-（4-ブロモ-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-2-オキソエチル）1-tert-ブチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート（2.48 g, 4工程にわたり78%）を得た。

【3056】

（S）-2-（5-（4-ブロモ-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル：（S）-2-（2-（4-ブロモ-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-2-オキソエチル）1-tert-ブチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート（2.48 g, 5.19 mmol）とNH₄OAc（8.00 g, 104 mmol）とをPhMe中で合わせた。この攪拌反応混合物を100℃で3時間20分加熱し、次いで室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈した。その有機溶液を水、飽和水性NaHCO₃（3回）で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（45%~75%のEtOAc/Hex）により精製して、（S）-2-（5-（4-ブロモ-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1.51 g, 63%）を得た。

【3057】

（S）-1-（（S）-2-（5-（4-ブロモ-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-イル）-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル：（S）-2-（5-（4-ブロモ-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボ

10

20

30

40

50

ン酸 *tert*-ブチル (400 mg, 0.873 mmol) を DCM (10 mL) に溶解させ、そして HCl (ジオキサン中 4.0 M, 2 mL) で処理した。この反応混合物を室温で 50 分間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (168 mg, 0.960 mmol)、HATU (365 mg, 0.960 mmol) および DMF (4 mL) で処理し、次いで 0℃まで冷却した。DIPEA (0.760 mL, 4.37 mmol) を滴下により添加し、そしてこの反応混合物を 30 分間攪拌した。室温まで温めた後に、この混合物を EtOAc で希釈し、そしてその有機溶液を飽和水性 NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0%~33%の MeOH/EtOAc) により精製して、(S)-1-((S)-2-(5-(4-ブromo-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (333 mg, 74%) を得た。

10

【3058】

(2S, 4S)-4-(メトキシメチル)-2-(7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチルの合成において利用した方法に従って、(2S, 4S)-2-(7-ブromo-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを (S)-1-((S)-2-(7-ブromo-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの代わりに使用して調製した。

20

【3059】

(2S, 4S)-2-(7-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを、(S)-1-((S)-2-(5-(4-ブromo-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルおよび (2S, 4S)-4-(メトキシメチル)-2-(7-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルから、{(2S)-1-[(2S, 4S)-2-{2'-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチルの合成において使用した条件と同じ条件を使用して調製した。

30

40

【3060】

(R)-1-((S)-2-(5-(4-(2-((2S, 4S)-1-((R)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-7-イル)-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを、(S)-1-((2S, 4S)-2-(2'-((2S, 4S)-1-((R)-2-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H, 1'-H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-

50

ーメチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの合成において使用した方法に従って、(2S, 4S)-2-(2'-((2S, 4S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H, 1'H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを(2S, 4S)-2-(7-(2-(ジフルオロメトキシ)-4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換え、そして(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸を(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸で置き換えて調製した。MS (ESI) m/z 907 [M+H]⁺。

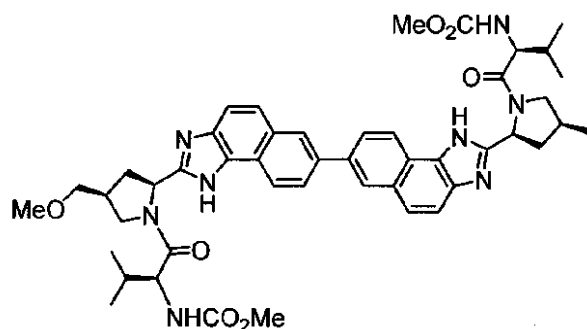
10

【3061】

(実施例OB)

【3062】

【化1237】



20

(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

30

(S)-1-((2S, 4S)-2-(2'-((2S, 4S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H, 1'H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを、(S)-1-((2S, 4S)-2-(2'-((2S, 4S)-1-((S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メトキシブタノイル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H, 1'H-7, 7'-ビナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの合成において使用した方法等維持の方法を使用して、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸を(2S, 3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸の代わりに使用して調製した。

40

【3063】

【化 1 2 3 7 A】

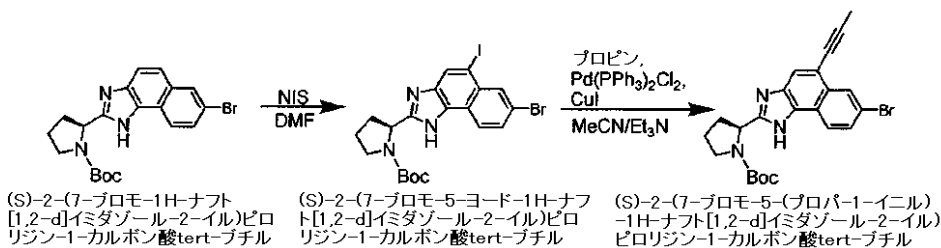
MS (ESI) m/z 846 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.51 (s, 2H), 8.45 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.43 (td, $J = 11.4, 7.2$ Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.91 – 3.72 (m, 1H), 3.73 – 3.47 (m, 8H), 3.41 (d, $J = 9.4$ Hz, 3H), 3.35 (s, 1H), 2.87 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 2.76 (tt, $J = 13.0, 6.6$ Hz, 2H), 2.63 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.30 – 2.13 (m, 1H), 2.13 – 1.92 (m, 3H), 1.41 – 1.20 (m, 3H), 1.08 – 0.90 (m, 6H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H).

10

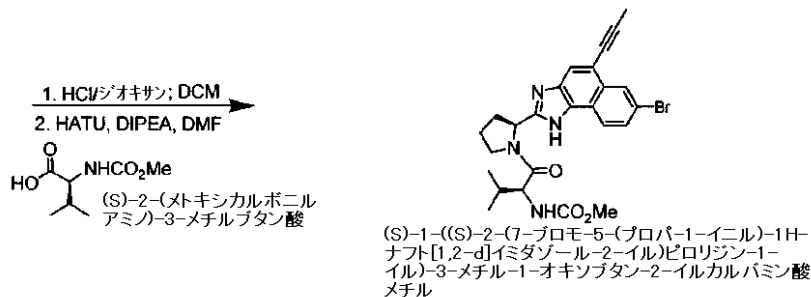
(実施例 O C)

【 3 0 6 4 】

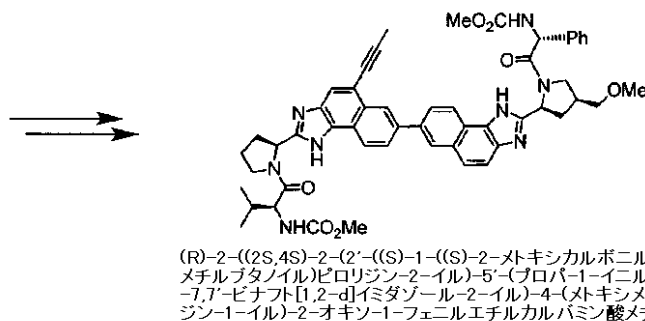
【化 1 2 3 8】



20



30



40

(S)-2-(7-ブロモ-5-ヨード-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル: (S)-2-(7-ブロモ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.990 g, 2.38 mmol) を DMF (8 mL) に懸濁させ、そして NIS (1.03 g, 4.59 mmol) で処理した。この反応混合物を 70 °C で 2 日間攪拌し、次いで室温まで冷却した。次いで、この混合物を EtOAc で希釈し、そしてその有機溶液をブラインで 3 回洗浄し、次いで $MgSO_4$ で乾燥させ、濾過し、そして減

50

圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（30%～55%のEtOAc/Hex）により精製して、（S）-2-（7-ブロモ-5-ヨード-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（753mg, 58%）を得た。

【3065】

（S）-2-（7-ブロモ-5-（プロパー1-イニル）-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル：ゴムセブタムでギャップされたスクリュートップのガラス製チューブ内で、（S）-2-（7-ブロモ-5-ヨード-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（524mg, 1.00mmol）をMeCN（4mL）およびトリエチルアミン（1mL）の溶液に溶解させ、そして0℃まで冷却した。プロピンガスをこの溶液に10分間吹き込み、そしてこの容器にPd(PPh₃)Cl₂（70mg, 0.10mmol）およびCuI（57mg, 0.30mmol）を入れた。プロピンをこの懸濁物にさらに7分間吹き込み、そしてこのチューブをテフロン（登録商標）製のスクリュキャップで密封した。この反応混合物を室温まで温め、そして2時間攪拌し、その後、このチューブを注意深く空気に対して開き、プロピンをこの溶液から気泡として排出させた。このチューブの内容物をセライトで濾過し、そしてEtOAcですすぎ、次いで減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（40%～65%のEtOAc/Hex）により精製して、（S）-2-（7-ブロモ-5-（プロパー1-イニル）-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（415mg, 91%）を得た。

【3066】

（S）-1-（（S）-2-（7-ブロモ-5-（プロパー1-イニル）-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-イル）-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを、（S）-1-（（S）-2-（5-（4-ブロモ-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-イル）-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの合成について記載された手順に従って、（S）-2-（7-ブロモ-5-（プロパー1-イニル）-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを（S）-2-（5-（4-ブロモ-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの代わりに使用して調製した。

【3067】

（R）-2-（（2S,4S）-2-（2'-（（S）-1-（（S）-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブタノイル）ピロリジン-2-イル）-5'-（プロパー1-イニル）-1H,1'-H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-1-イル）-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルを、（R）-1-（（S）-2-（5-（4-（2-（（2S,4S）-1-（（R）-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-2-イル）-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル）-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-イル）-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの合成において使用した方法に従って、（S）-1-（（S）-2-（7-ブロモ-5-（プロパー1-イニル）-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-イル）-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを（S）-1-（（S）-2-（5-（4-ブロモ-3-（ジフルオロメトキシ）フェニル）-1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-イル）-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの代わりに使用して調製した。

【3068】

【化 1 2 3 8 A】

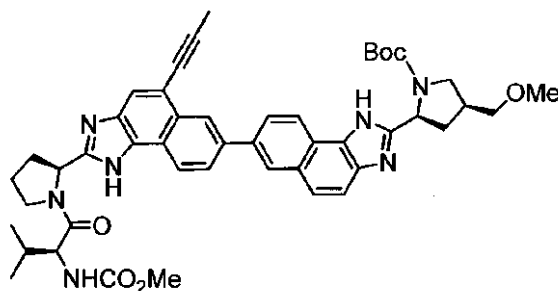
MS (ESI) m/z 904 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.56 (s, 1H), 8.38 – 8.28 (m, 1H), 8.22 (dd, $J = 22.7, 16.8$ Hz, 2H), 8.02 – 7.84 (m, 3H), 7.64 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 7.56 – 7.36 (m, 5H), 5.62 – 5.50 (m, 2H), 5.45 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.06 (dd, $J = 30.6, 23.2$ Hz, 1H), 3.88 (t, $J = 9.8$ Hz, 1H), 3.79 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.65 – 3.56 (m, 3H), 3.54 – 3.38 (m, 2H), 3.30 – 3.26 (m, 3H), 2.85 – 2.70 (m, 1H), 2.62 (dd, $J = 27.6, 22.5$ Hz, 2H), 2.48 – 1.99 (m, 8H), 1.17 – 0.82 (m, 6H).

10

(実施例 O D)

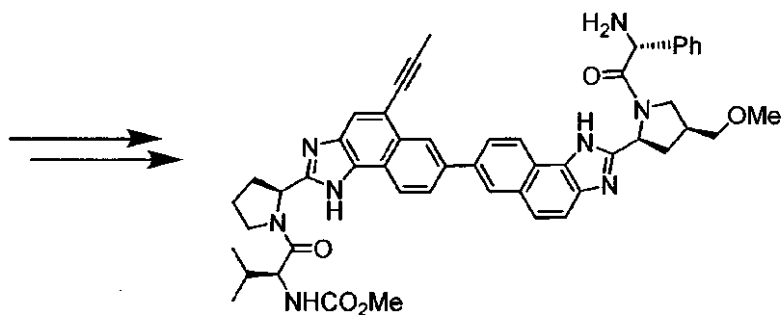
【 3 0 6 9 】

【化 1 2 3 9】



20

(2S,4S)-2-(2'-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-5'-(プロパ-1-イニル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



30

(S)-1-((S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-アミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-5-(プロパ-1-イニル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

40

(2S, 4S) - 2 - (2' - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 5' - (プロパ - 1 - イニル) - 1H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを、(2S, 4S) - 2 - (7 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 1H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの合成について記載された方法に従って、(S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (4 - ブロモ - 3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 -

50

イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルを (S) - 1 - ((S) - 2 - (7 - プロモ - 5 - (プロパ - 1 - イニル) - 1 H - ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルで置き換えて調製した。

【3070】

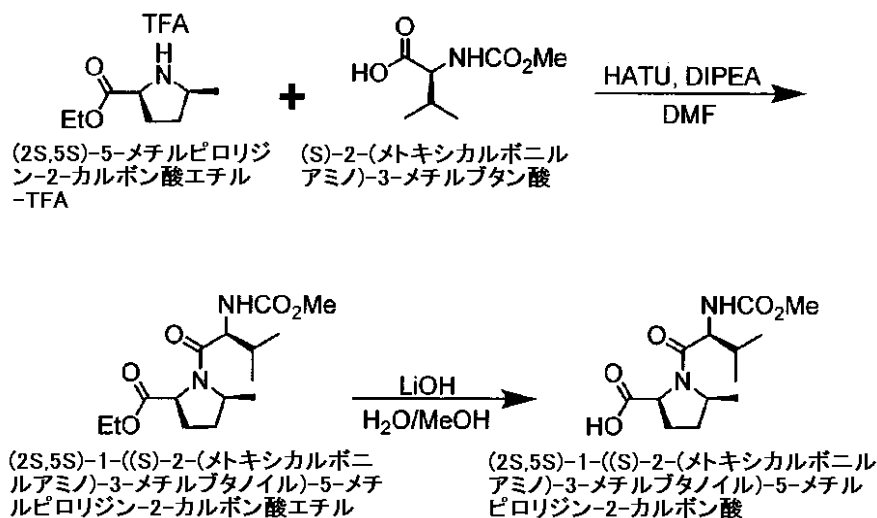
(S) - 1 - ((S) - 2 - (2' - ((2S, 4S) - 1 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルアセチル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 5 - (プロパ - 1 - イニル) - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルを、(S) - 1 - ((2S, 4S) - 2 - (2' - ((2S, 4S) - 1 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルアセチル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルの合成について記載された方法に従って、(2S, 4S) - 2 - (2' - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 5' - (プロパ - 1 - イニル) - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (2S, 4S) - 2 - (2' - ((2S, 4S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの代わりに使用して調製した。MS (ESI) m/z 844 [M+H]⁺。

【3071】

(実施例 O E)

【3072】

【化1240】



(2S, 5S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸エチル：(2S, 5S) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸エチル - TFA (10.0 g, 39.3 mmol) と、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (6.88 g, 39.3 mmol) と HATU (14.9 g, 39.3 mmol) とを DMF (100 mL) 中で合わせ、そして DIPEA (15.0 mL, 86.5 mmol) を添加した。室温で1時間

【 3 0 7 3 】

10

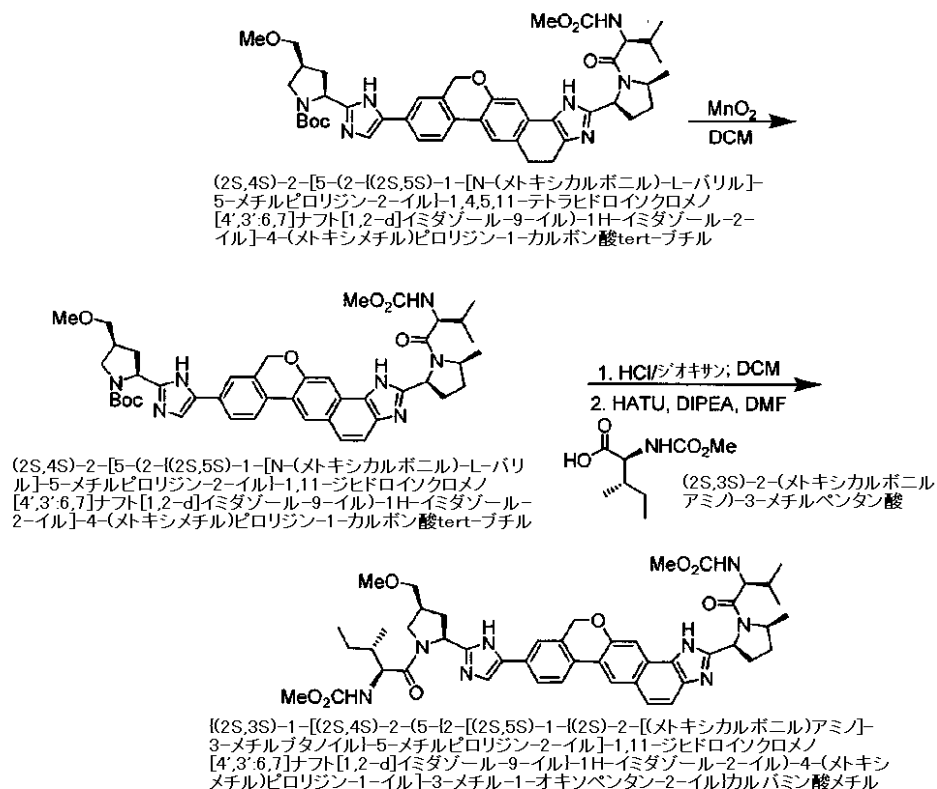
(实施例 O F)

20

【化 1 2 4 1】



【化 1 2 4 2】



10

20

30

40

50

3-ビニル-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-8(9H)-オン: オープンで乾燥させた500 mLの三口丸底フラスコをAr下で冷却し、次いで3-クロロ-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-8(9H)-オン(12.0 g, 42.1 mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(8.47 g, 6.32 mmol)、Pd(OAc)₂(473 mg, 2.11 mmol)、SPhos(1.74 g, 4.25 mmol)、K₂CO₃(17.5 g, 126 mmol)および無水プロパノール(120 mL)を入れた。この反応混合物をArで16分間スパージし、次いで加熱還流した。5.5時間スパージし、完了したら、この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をDCMに懸濁させ、次いでH₂Oおよびブラインで洗浄した。その有機溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた残渣を、DCMで溶出するシリカプラグでさらに精製して、3-ビニル-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-8(9H)-オン(10.2 g, 87%)を得た。

【3077】

3-(2-ブロモアセチル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-8(9H)-オン: 3-ビニル-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-8(9H)-オン(9.98 g, 36.1 mmol)を、THF(70 mL)、DMSO(70 mL)およびH₂O(35 mL)の攪拌溶液に溶解させた。NBS(6.75 g, 37.9 mmol)を一度に添加し、そしてこの反応混合物を室温で33分間攪拌した。完了したら、この反応媒体をEtOAcで希釈し、そしてH₂Oで2回、およびブラインで1回洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。得られた粗製ブロモヒドリンをDCM(200 mL)に懸濁させ、そして活性MnO₂(62.7 g, 722 mmol)で処理した。室温で15時間攪拌した後に、この反応混合物をセライトで濾過し、そしてそのフィルターケーキをDCMで数回すす

いだ。合わせた濾液（約400mL）をMeOH（約100mL）で処理し、そしてこの混合物を減圧下で徐々に濃縮して、固体物質を溶液から沈殿させた。この液体の体積が約200mLに達したら、その固体を濾別し、そしてMeOHですすいだ。この濃縮／沈殿／濾過／すすぎの手順をさらに2回行い、粉末状の3-（2-プロモアセチル）-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-8(9H)-オンを3回得たものを集めた（7.49g, 2工程で56%）。

【3078】

（4S）-1-tert-ブチル2-（2-オキソ-2-（8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル）エチル）4-（メトキシメチル）ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート：3-（2-プロモアセチル）-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-8(9H)-オン（7.47g, 20.1mmol）および（2S, 4S）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-4-（メトキシメチル）ピロリジン-2-カルボン酸（5.22g, 20.1mmol）を2-Me-THF（75mL）に懸濁させ、そしてCs₂CO₃（3.27g, 10.1mmol）で処理した。室温で4時間攪拌した後に、この反応混合物をDCMで希釈した。その有機層をH₂Oで洗浄した。その水層をDCMで2回逆抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（10%～50%のEtOAc／DCM）により精製して、（4S）-1-tert-ブチル2-（2-オキソ-2-（8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル）エチル）4-（メトキシメチル）ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート（7.73g, 70%）を得た。

10

20

【3079】

（2S, 4S）-2-（2-（9-プロモ-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル）-2-オキソエチル）1-tert-ブチル4-（メトキシメチル）ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート：（4S）-1-tert-ブチル2-（2-オキソ-2-（8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル）エチル）4-（メトキシメチル）ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート（7.66g, 13.9mmol）をDCM（100mL）とMeOH（40mL）との溶液に溶解させ、次いでピリジニウムトリブロミド（4.90g, 15.3mmol）で処理した。室温で1.75時間攪拌した後に、この反応混合物をDCMで希釈し、そして10%のHCl、飽和水性NaHCO₃およびブラインで順番に洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、そしてその粗製物質をさらに精製せずに持ち越した。

30

【3080】

（2R, 4R）-1-tert-ブチル2-（2-（9-（（2S, 5S）-1-（（S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタノイル）-5-メチルピロリジン-2-カルボニルオキシ）-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル）-2-オキソエチル）4-（メトキシメチル）ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート：（2S, 4S）-2-（2-（9-プロモ-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル）-2-オキソエチル）1-tert-ブチル4-（メトキシメチル）ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート（8.76g, 13.94mmol）を、（2S, 5S）-1-（（S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタノイル）-5-メチルピロリジン-2-カルボン酸（6.85g, 23.92mmol）の2-Me-THF（70mL）中の溶液およびCs₂CO₃（3.63g, 11.15mmol）で処理した。この攪拌反応混合物を50℃で20時間加熱し、次いで室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相をH₂Oおよびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（0%～30%のMeOH／EtOAc）により精製して、（2R, 4R）-

40

50

1-tert-ブチル2-(2-(9-((2S, 5S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-5-メチルピロリジン-2-カルボニルオキシ)-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル)-2-オキソエチル)4-(メトキシメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(10.47g, 90%)を得た。

【3081】

(2S, 4S)-2-[5-(2-{(2S, 5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル}-1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:(2R, 4R)-1-tert-ブチル2-(2-(9-((2S, 5S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-5-メチルピロリジン-2-カルボニルオキシ)-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-3-イル)-2-オキソエチル)4-(メトキシメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート(10.47g, 12.56mmol)およびNH₄OAc(50.9g, 660mmol)を10:1のPhMe/2-メトキシエタノール(132mL)の溶液に懸濁させた。この攪拌反応混合物を110℃で4.5時間加熱し、次いで室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を飽和水性NaHCO₃で3回洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(0%~30%のMeOH/EtOAc)により精製して、(2S, 4S)-2-[5-(2-{(2S, 5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル}-1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(8.33g, 84%)を得た。

【3082】

(2S, 4S)-2-[5-(2-{(2S, 5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:(2S, 4S)-2-[5-(2-{(2S, 5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル}-1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(8.33g, 1.049mmol)をDCMに懸濁させ、そして活性MnO₂(55.0g, 630mmol)を一度に添加した。13時間後、MeOH(200mL)を添加し、そしてそのスラリーをセライトで濾過した。そのフィルターケーキをMeOH(600mL)で洗浄し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その粗製物質をシリカカラムクロマトグラフィー(0%~45%のMeOH/EtOAc)により精製して、(2S, 4S)-2-[5-(2-{(2S, 5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(4.85g, 58%)を得た。

【3083】

{(2S, 3S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-{2-[(2S, 5S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-5-メチルピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4

- (メトキシメチル) ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-1-オキソペンタン-2-イル} カルバミン酸メチル: (2S, 4S) - 2- [5- (2- { (2S, 5S) - 1- [N- (メトキシカルボニル) - L-バリル] - 5-メチルピロリジン-2-イル} - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (179 mg, 0.226 mmol) を DCM (4 mL) に溶解させ、そして HCl (ジオキサン中 4.0 M, 1 mL) を添加した。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残渣を (2S, 3S) - 2- (メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルペンタン酸 (51 mg, 0.27 mmol)、HATU (95 mg, 0.25 mmol)、DMF (2 mL) および DIPEA (0.39 mL, 2.3 mmol) で処理した。6 分間攪拌した後に、この反応を H₂O でクエンチし、濾過し、そして逆相 HPLC により精製して、{ (2S, 3S) - 1- [(2S, 4S) - 2- (5- {2- [(2S, 5S) - 1- { (2S) - 2- [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3-メチルブタノイル} - 5-メチルピロリジン-2-イル] - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-1-オキソペンタン-2-イル} カルバミン酸メチル (116 mg, 59%) を得た。

10

【3084】

20

【化1242A】

MS (ESI) m/z 864 $[M + H]^+$. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.57

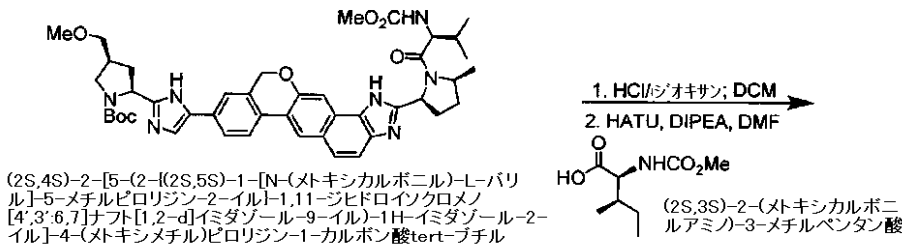
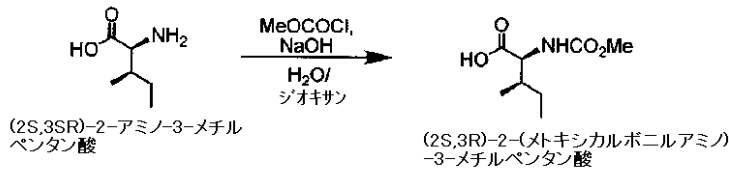
(d, J = 14.7 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 8.15 - 7.98 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 21.8, 14.1 Hz, 2H), 7.85 - 7.69 (m, 2H), 7.69 - 7.48 (m, 2H), 5.42 - 5.12 (m, 5H), 4.34 (dd, J = 22.3, 13.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.10 (m, 2H), 3.87 - 3.73 (m, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 7H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 3.48 - 3.38 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.95 - 2.70 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.55 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 1.91 (m, 3H), 1.77 (d, J = 42.0 Hz, 1H), 1.65 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.43 (t, J = 24.6 Hz, 1H), 1.28 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.23 - 1.01 (m, 3H), 0.98 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.90 (dd, J = 13.1, 5.9 Hz, 10H).

30

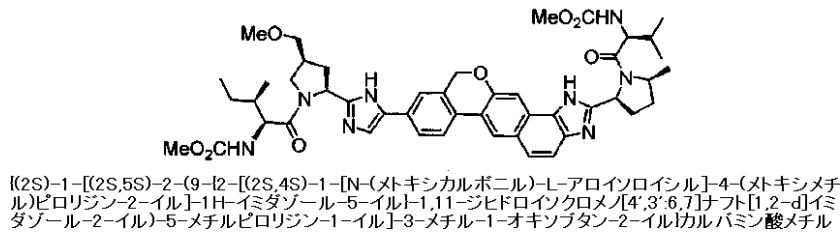
(実施例 OG)

【3085】

【化 1 2 4 3】



10



20

{ (2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (9 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - アロイソロイシル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチルを、 (2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルから、 { (2S, 3S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 5S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチルの合成において使用した方法と同じ方法によって、 (2S, 3S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルペンタン酸を (2S, 3R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルペンタン酸で置き換えて調製した。

30

40

【3086】

【化 1 2 4 3 A】

MS (ESI) m/z 864 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400

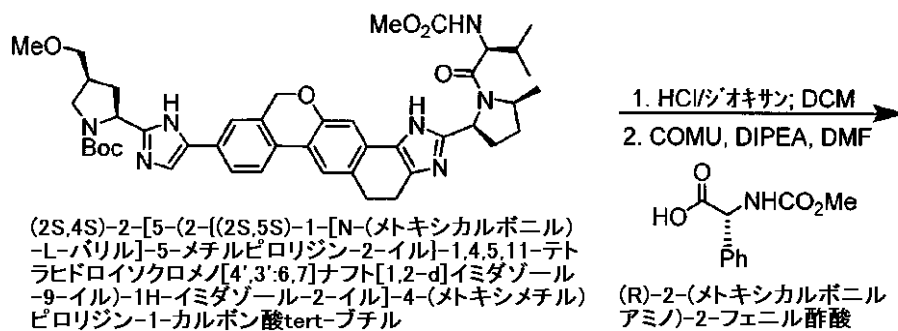
MHz, cd_3od) δ 8.62 – 8.41 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (dt, $J = 20.1, 10.0$ Hz, 1H), 7.89 (dt, $J = 35.6, 15.6$ Hz, 2H), 7.77 (dd, $J = 20.3, 7.0$ Hz, 2H), 7.68 – 7.48 (m, 2H), 5.95 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 5.42 – 5.13 (m, 4H), 4.47 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.40 – 4.09 (m, 2H), 3.80 – 3.73 (m, 1H), 3.73 – 3.62 (m, 6H), 3.57 (dt, $J = 16.1, 9.7$ Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 18.4, 12.5$ Hz, 1H), 2.63 (td, $J = 13.3, 6.8$ Hz, 2H), 2.55 – 2.18 (m, 2H), 2.16 – 1.77 (m, 4H), 1.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.50 – 1.31 (m, 1H), 1.26 (dd, $J = 15.6, 6.7$ Hz, 2H), 1.17 – 1.03 (m, 2H), 0.98 (dd, $J = 6.7, 4.5$ Hz, 5H), 0.89 (dd, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 3H), 0.86 – 0.74 (m, 3H).

10

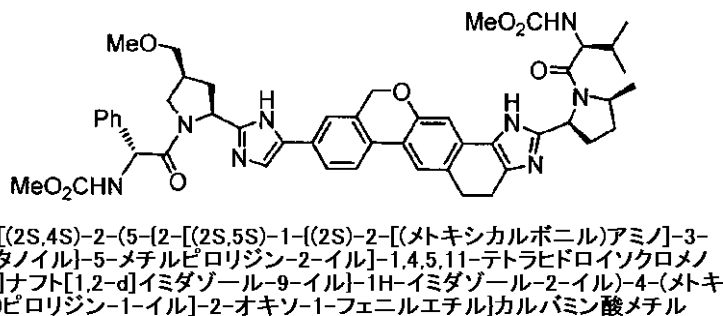
(実施例 O H)

【 3 0 8 7 】

【化 1 2 4 4】



20



30

{ (1R) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 5S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル } カルバミン酸メチル : (2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (102 mg, 0.128 mmol) を DCM (4 mL) に溶解させ、そして HCl (ジオキサン中 4.0 M, 2.0 mL, 8.0 m

40

50

mol) を添加した。室温で 30 分間攪拌した後に、この溶液を減圧下で濃縮した。その残渣を (R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (29 mg, 0.141 mmol)、COMU (60 mg, 0.141 mmol)、DMF (3.0 mL) および DIPEA (0.223 mL, 1.28 mmol) で処理した。室温で 20 分間攪拌した後に、この反応混合物を EtOAc で希釈した。その有機溶液を飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製物質を逆相 HPLC により精製して、{(1R) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 5S) - 1 - {(2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル} - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル} カルバミン酸メチルをビス - TFA 塩 (82.4 mg, 60%) として得た。

【3088】

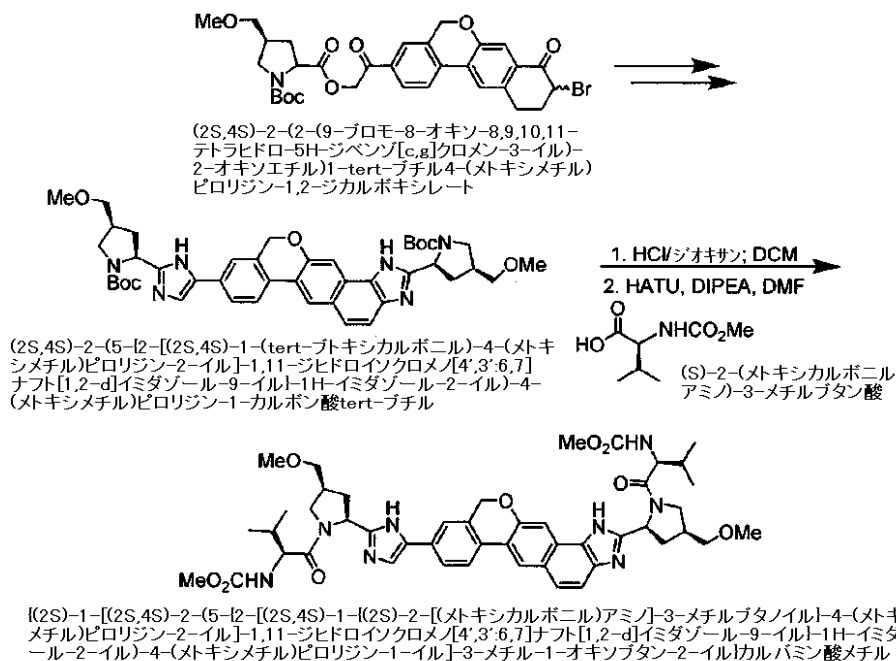
【化 1244A】

MS (ESI) m/z 866 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 7.94 - 7.67 (m, 4H), 7.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 4H), 7.11 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.48 - 5.33 (m, 1H), 5.23 (dd, J = 24.1, 15.7 Hz, 1H), 5.17 - 5.03 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 17.0, 9.6 Hz, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 1H), 3.91 (d, J = 24.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 3H), 3.59 - 3.49 (m, 3H), 3.38 (ddd, J = 15.9, 9.6, 5.7 Hz, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 5H), 3.10 (dd, J = 14.0, 8.2 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 17.8, 9.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.5, 6.7 Hz, 1H), 2.73 - 2.41 (m, 2H), 2.40 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 1.83 (m, 2H), 1.54 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 2H).

(実施例 O I)

【3089】

【化 1245】



【3089】

【化 1245】

MS (ESI) m/z 866 [M + H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 7.94 - 7.67 (m, 4H), 7.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 4H), 7.11 (d, J = 18.7 Hz, 1H), 5.68 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.48 - 5.33 (m, 1H), 5.23 (dd, J = 24.1, 15.7 Hz, 1H), 5.17 - 5.03 (m, 3H), 4.22 (dd, J = 17.0, 9.6 Hz, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 1H), 3.91 (d, J = 24.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.68 (m, 1H), 3.68 - 3.59 (m, 3H), 3.59 - 3.49 (m, 3H), 3.38 (ddd, J = 15.9, 9.6, 5.7 Hz, 2H), 3.28 - 3.14 (m, 5H), 3.10 (dd, J = 14.0, 8.2 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 17.8, 9.6 Hz, 1H), 2.92 (dd, J = 14.5, 6.7 Hz, 1H), 2.73 - 2.41 (m, 2H), 2.40 - 2.11 (m, 2H), 2.11 - 1.83 (m, 2H), 1.54 (t, J = 9.7 Hz, 2H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 1.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 0.99 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 0.94 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.85 (d, J = 6.7 Hz, 2H).

(2S, 4S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチルを、(2S, 4S) - 2 - (2 - (9-ブロモ - 8-オキソ - 8, 9, 10, 11-テトラヒドロ - 5H-ジベンゾ [c, g] クロメン - 3 - イル) - 2-オキソエチル) 1-tert-ブチル 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1, 2-ジカルボキシレートから、(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - {(2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L-バリル] - 5-メチルピロリジン - 2 - イル} - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチルの合成において使用した方法と同じ方法によって、(2S, 5S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタノイル) - 5-メチルピロリジン - 2 - カルボン酸を (2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸で置き換えて調製した。

10

【3090】

{(2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - {(2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3-メチルブタノイル} - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 3-メチル - 1-オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル : (2S, 4S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル (137mg, 0.179mmol) を DCM (5mL) に溶解させ、そして HCl (ジオキサン中 4.0M, 1mL) を添加した。室温で 1.5 時間攪拌した後に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタン酸 (69mg, 0.39mmol)、HATU (149mg, 0.393mmol)、DMF (2.0mL) および DIPEA (0.31mL, 1.8mmol) で処理した。室温で 15 分間攪拌した後に、この反応混合物を水でクエンチし、そして HPLC により精製して、{(2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - {(2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3-メチルブタノイル} - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 3-メチル - 1-オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル (123mg) を得た。

20

30

40

【3091】

【化1245A】

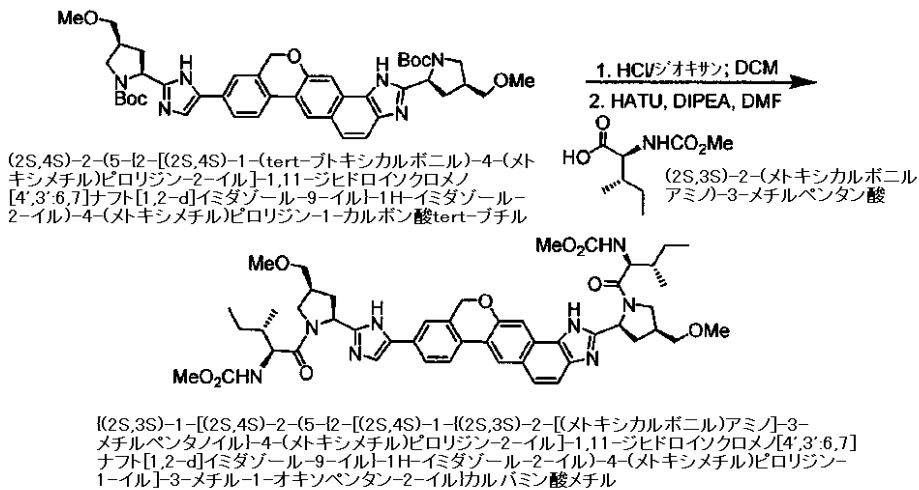
MS (ESI) m/z 880 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.48 (s, 1H), 8.05 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 19.7, 10.1$ Hz, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.59 - 7.44 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.40 (dt, $J = 16.3, 8.1$ Hz, 1H), 5.31 - 5.15 (m, 3H), 4.47 - 4.10 (m, 4H), 3.86 - 3.44 (m, 12H), 3.39 (dd, $J = 13.2, 7.1$ Hz, 6H), 2.94 - 2.57 (m, 4H), 2.25 - 1.94 (m, 4H), 1.02 - 0.82 (m, 12H).

50

(実施例 O J)

【3092】

【化1246】



10

20

30

40

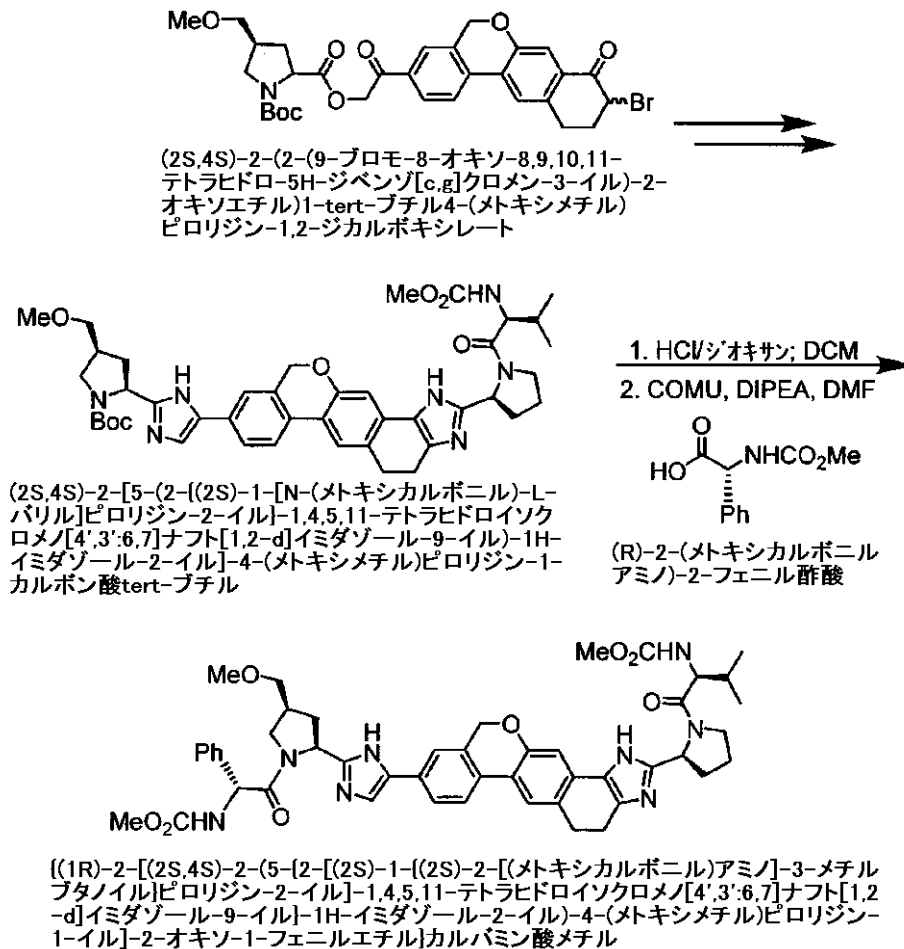
{ (2S, 3S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S, 3S) - 2 - [(methoxycarbonyl) amino] - 3 - methylpentanoic acid methyl ester } - 4 - (methoxymethyl) pyrrolidin-2-yl] - 1, 11-dihydroisochroman [4', 3': 6, 7] naphtho [1, 2-d] imidazole-9-yl } - 1H-imidazole-2-yl) - 4 - (methoxymethyl) pyrrolizin-1-yl] - 3-methyl-1-oxopentanoic acid methyl ester } carbamic acid methyl ester, (2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - (tert-butoxycarbonyl) - 4 - (methoxymethyl) pyrrolidin-2-yl] - 1, 11-dihydroisochroman [4', 3': 6, 7] naphtho [1, 2-d] imidazole-9-yl } - 1H-imidazole-2-yl) - 4 - (methoxymethyl) pyrrolizin-1-carboxylic acid tert-butyl from, { (2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S) - 2 - [(methoxycarbonyl) amino] - 3 - methylbutanoic acid methyl ester } - 4 - (methoxymethyl) pyrrolidin-2-yl] - 1, 11-dihydroisochroman [4', 3': 6, 7] naphtho [1, 2-d] imidazole-9-yl } - 1H-imidazole-2-yl) - 4 - (methoxymethyl) pyrrolizin-1-yl] - 3-methyl-1-oxopentanoic acid methyl ester } carbamic acid methyl ester. MS (ESI) m/z 908 [M + H]⁺.

【3093】

(実施例 O K)

【3094】

【化 1 2 4 7】



10

20

30

40

(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] ピロリジン - 2 - イル } - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを、(2S, 4S) - 2 - (2 - (9 - ブロモ - 8 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 3 - イル) - 2 - オキソエチル) 1 - tert - ブチル - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレートから、(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの合成について記載された方法と同じ方法を使用して、(S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を (2S, 5S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸の代わりに使用して合成した。

【3095】

{ (1R) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1,

50

2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-イル] - 2-オキソ-1-フェニルエチル} カルバミン酸メチルを、(2S, 4S) - 2- [5- (2- { (2S) - 1- [N- (メトキシカルボニル) - L-バリル] ピロリジン-2-イル} - 1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルから、{ (1R) - 2- [(2S, 4S) - 2- (5- {2- [(2S, 5S) - 1- { (2S) - 2- [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3-メチルブタノイル} - 5-メチルピロリジン-2-イル] - 1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-イル] - 2-オキソ-1-フェニルエチル} カルバミン酸メチルの合成について使用された方法と同じ方法を使用して、(2S, 4S) - 2- [5- (2- { (2S) - 1- [N- (メトキシカルボニル) - L-バリル] ピロリジン-2-イル} - 1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを (2S, 4S) - 2- [5- (2- { (2S, 5S) - 1- [N- (メトキシカルボニル) - L-バリル] - 5-メチルピロリジン-2-イル} - 1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに使用して合成した。

10

20

【3096】

【化1247A】

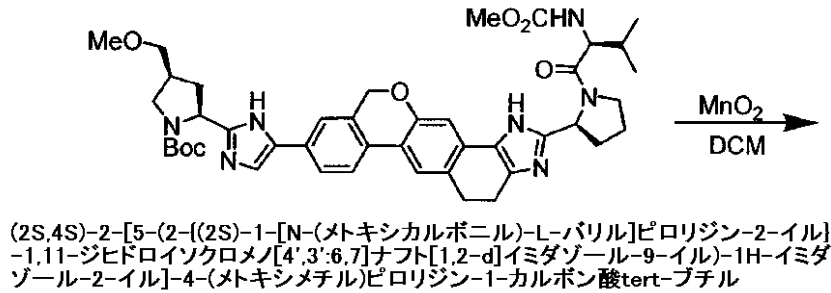
MS (ESI) m/z 871 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 7.87 (ddd, $J = 20.5, 15.3, 6.8$ Hz, 4H), 7.65 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 5.41 (d, $J = 24.5$ Hz, 1H), 5.28 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 4.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 15.4, 8.6$ Hz, 1H), 3.77 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.72 - 3.64 (m, 4H), 3.63 - 3.52 (m, 4H), 3.43 (qd, $J = 9.5, 5.6$ Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.24 - 3.08 (m, 2H), 2.97 (dd, $J = 11.6, 5.4$ Hz, 2H), 2.59 (dt, $J = 21.1, 7.8$ Hz, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.24 - 2.14 (m, 2H), 2.11 - 1.85 (m, 2H), 0.92 (dd, $J = 15.8, 6.7$ Hz, 6H).

30

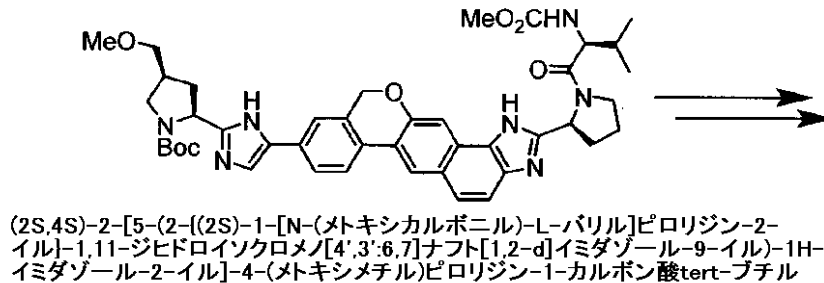
(実施例OL)

【3097】

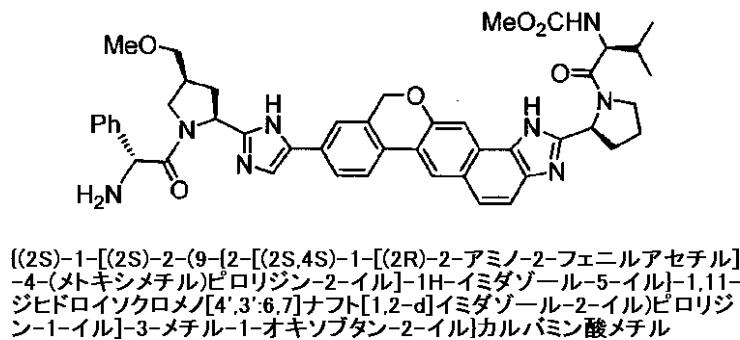
【化 1 2 4 8】



10



20



30

(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S) - 1 - [N - (メ ト キ シ カ ル ボ ニ ル) - L - バ リ ル] ピ ロ リ ジ ン - 2 - イ ル } - 1 , 1 1 - ジ ヒ ド ロ イ ソ ク ロ メ ノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナ フ ト [1 , 2 - d] イ ミ ダ ゾ ー ル - 9 - イ ル) - 1 H - イ ミ ダ ゾ ー ル - 2 - イ ル] - 4 - (メ ト キ シ メ チ ル) ピ ロ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ ン 酸 t e r t - ブ チ ル を 、 (2 S , 4 S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S , 5 S) - 1 - [N - (メ ト キ シ カ ル ボ ニ ル) - L - バ リ ル] - 5 - メ チ ル ピ ロ リ ジ ン - 2 - イ ル } - 1 , 1 1 - ジ ヒ ド ロ イ ソ ク ロ メ ノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナ フ ト [1 , 2 - d] イ ミ ダ ゾ ー ル - 9 - イ ル) - 1 H - イ ミ ダ ゾ ー ル - 2 - イ ル] - 4 - (メ ト キ シ メ チ ル) ピ ロ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ ン 酸 t e r t - ブ チ ル の 合 成 に つ い て 記 載 さ れ た 方 法 に 従 っ て 、 (2 S , 4 S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S) - 1 - [N - (メ ト キ シ カ ル ボ ニ ル) - L - バ リ ル] ピ ロ リ ジ ン - 2 - イ ル } - 1 , 4 , 5 , 1 1 - テ ト ラ ヒ ド ロ イ ソ ク ロ メ ノ - [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナ フ ト [1 , 2 - d] イ ミ ダ ゾ ー ル - 9 - イ ル) - 1 H - イ ミ ダ ゾ ー ル - 2 - イ ル] - 4 - (メ ト キ シ メ チ ル) ピ ロ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ ン 酸 t e r t - ブ チ ル を (2 S , 4 S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S , 5 S) - 1 - [N - (メ ト キ シ カ ル ボ ニ ル) - L - バ リ ル] - 5 - メ チ ル ピ ロ リ ジ ン - 2 - イ ル } - 1 , 4 , 5 , 1 1 - テ ト ラ ヒ ド ロ イ ソ ク ロ メ ノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナ フ ト [1 , 2 - d] イ ミ ダ ゾ ー ル - 9 - イ ル) - 1 H - イ ミ ダ ゾ ー ル - 2 - イ ル] - 4 - (メ ト キ シ メ チ ル) ピ ロ リ ジ ン - 1 - カ ル ボ ン 酸 t e r t - ブ チ ル の 代 わ り に 使 用 し て 調 製 し た。

40

【 3 0 9 8 】

50

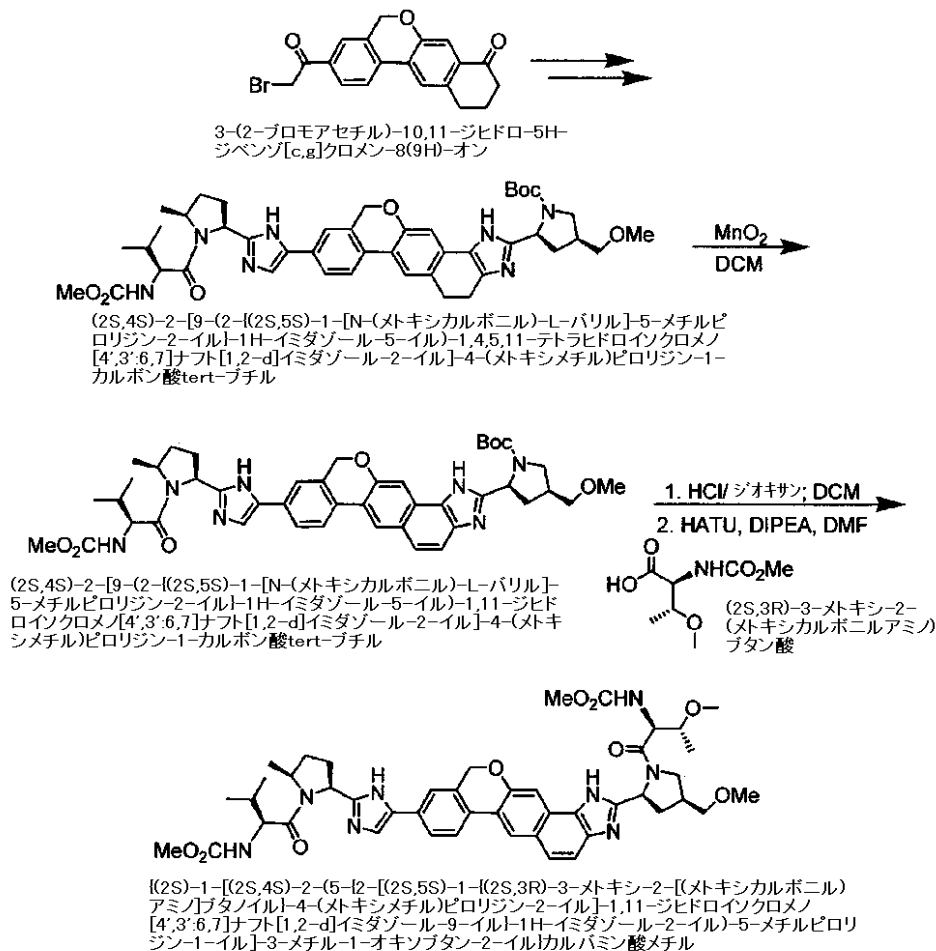
{(2S)-1-[{(2S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-アミノ-2-フェニルアセチル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチルを、(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-アミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'-H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの合成について記載された方法に従って、(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((2S,4S)-1-((R)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-フェニルアセチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'-H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルで置き換えて調製した。MS (ESI) m/z 811 [M+H]⁺。

【3099】

(実施例OM)

【3100】

【化1249】



(2 S, 4 S) - 2 - [9 - (2 - { (2 S, 5 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを、3 - (2 - ブロモアセチル) - 10, 11 - ジヒドロ - 5 H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 8 (9 H) - オンから、(2 S, 4 S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S, 5 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの合成について使用された方法と同じ方法によって、(2 S, 5 S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸を(2 S, 4 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸の代わりに使用し、そして(2 S, 4 S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を(2 S, 5 S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸の代わりに使用して合成した。

【3101】

(2 S, 4 S) - 2 - [9 - (2 - { (2 S, 5 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを、(2 S, 4 S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S, 5 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの合成について記載された方法に従って、(2 S, 4 S) - 2 - [9 - (2 - { (2 S, 5 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを(2 S, 4 S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S, 5 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの代わりに使用して調製した。

【3102】

{ (2 S) - 1 - [(2 S, 4 S) - 2 - (5 - {2 - [(2 S, 5 S) - 1 - { (2 S, 3 R) - 3 - メトキシ - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] ブタノイル} - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチルを、(2 S, 4 S) - 2 - [9 - (2 - { (2 S, 5 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルから、(S) - 1 - ((2 S, 4 S) - 2 - (2' - ((2 S, 4 S) - 1 - ((2 S, 3 R) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 - メト

キシブタノイル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルの合成について記載された方法と同じ方法に従って、(2S, 4S) - 2 - (2' - ((2S, 4S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルを(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - {(2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルで置き換えて調製した。

10

【3103】

【化1249A】

MS (ESI) m/z 866 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz,

cd₃od) δ 8.44 (d, $J = 19.8$ Hz, 1H), 8.02 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.98 - 7.81 (m, 3H), 7.74 (dd, $J = 22.2, 13.6$ Hz, 2H), 7.63 - 7.41 (m, 2H), 5.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.42 (dt, $J = 43.3, 21.5$ Hz, 2H), 5.31 - 5.10 (m, 5H), 4.85 - 4.70 (m, 1H), 4.52 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.31 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 20.8, 8.8$ Hz, 1H), 3.80 (dt, $J = 19.0, 7.3$ Hz, 2H), 3.73 - 3.63 (m, 7H), 3.63 - 3.49 (m, 3H), 3.39 (d, $J = 9.7$ Hz, 4H), 3.35 (s, 5H), 3.28 (d, $J = 4.4$ Hz, 3H), 2.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $J = 12.5, 6.6$ Hz, 1H), 2.59 - 2.45 (m, 1H), 2.45 - 2.11 (m, 4H), 2.11 - 1.82 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.35 - 1.21 (m, 1H), 1.22 - 1.12 (m, 4H), 1.10 - 1.01 (m, 2H), 0.99 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 0.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

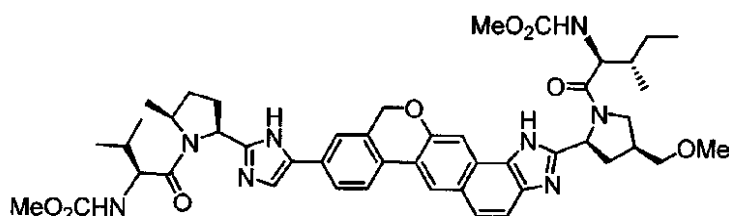
20

(実施例ON)

【3104】

30

【化1250】



[(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-[2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルペンタノイル]-4-(メトキシメチル)-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ [4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル

40

{(2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 5S) - 1 - {(2S, 3S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルペンタノイル} - 4 - (メトキシメチル) - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチルを、{(2S, 3S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - {2 - [(2S, 4S) - 1 - {(2S, 3S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチ

50

ルペンタノイル} - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル} カルバミン酸メチルの合成について記載された方法に従って、(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - {(2S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] ピロリジン - 2 - イル} - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを (2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - {(2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの代わりに使用して調製した。

10

【3105】

【化1250A】

MS (ESI) m/z 863 $[M + H]^+$. ^1H

NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.43 (d, $J = 24.6$ Hz, 1H), 8.01 (dt, $J = 16.1, 8.0$ Hz, 1H), 7.95 - 7.78 (m, 2H), 7.77 - 7.64 (m, 2H), 7.59 - 7.41 (m, 2H), 5.79 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.39 (dt, $J = 46.2, 23.1$ Hz, 1H), 5.27 - 5.07 (m, 3H), 4.85 - 4.72 (m, 1H), 4.42 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.17 (dd, $J = 19.7, 8.7$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 23.6, 13.3$ Hz, 1H), 3.69 (d, $J = 10.0$ Hz, 5H), 3.60 (dd, $J = 14.7, 7.8$ Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.17 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.99 - 2.91 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.73 (dd, $J = 12.5, 6.4$ Hz, 1H), 2.62 - 2.48 (m, 1H), 2.45 - 2.14 (m, 3H), 2.10 - 1.91 (m, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.57 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H), 1.44 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.34 - 1.23 (m, 1H), 1.20 - 0.96 (m, 5H), 0.90 (dt, $J = 14.8, 6.7$ Hz, 9H).

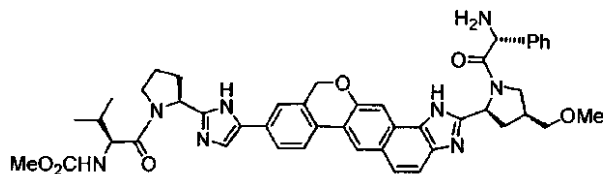
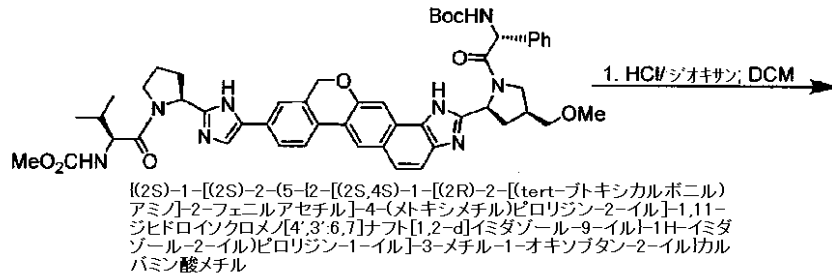
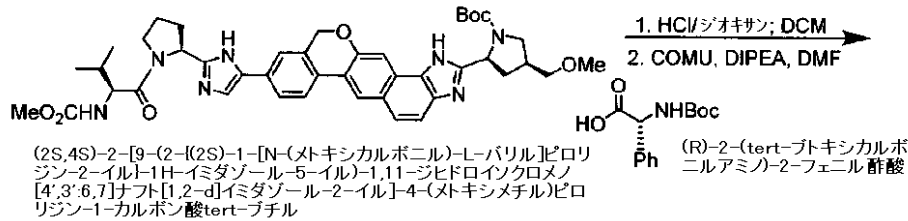
20

(実施例〇〇)

30

【3106】

【化 1 2 5 1】



[(2S)-1-[(2S)-2-(5-[2-[(2S,4S)-1-[(2R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセチル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキシブタン-2-イル)カルバミン酸メチル]

10

20

{ (2S) - 1 - [(2S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - [(2R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルアセチル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチルを、 (S) - 1 - ((2S, 4S) - 2 - (2' - ((2S, 4S) - 1 - ((R) - 2 - アミノ - 2 - フェニルアセチル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルの合成について記載された方法に従って、 (2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルを (2S, 4S) - 2 - (2' - ((2S, 4S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1 H, 1' H - 7, 7' - ビナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルの代わりに使用して調製した。MS (ESI) m/z 811 [M+H]⁺。

30

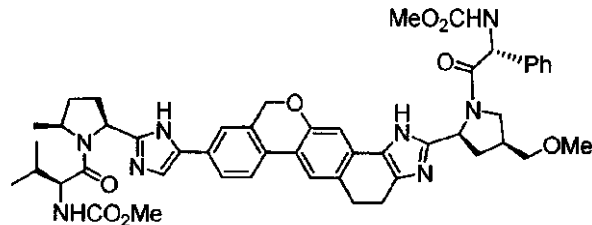
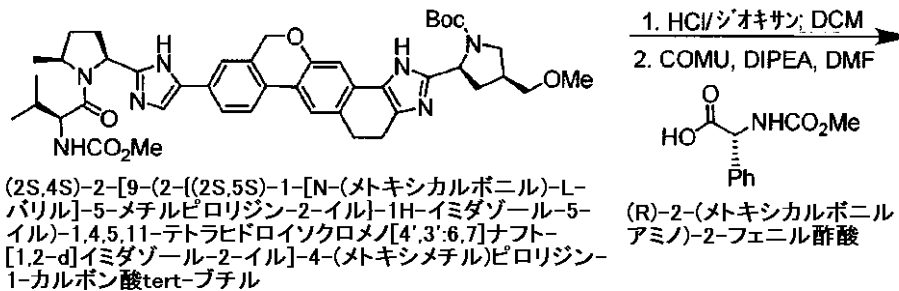
40

【3107】

(実施例OP)

【3108】

【化 1 2 5 2】



((1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]-5-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル)-1,4,5,11-テトラヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル)カルバミン酸メチル

10

20

{ (1R) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (9 - { 2 - [(2S, 5S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル } - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル } カルバミン酸メチルを、 { (1R) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル } - カルバミン酸メチルの調製について記載されたプロトコルに従って、 (2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト - [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルを (2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] ピロリジン - 2 - イル } - 1, 4, 5, 11 - テトラヒドロイソクロメノ - [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチルの代わりに使用して合成した。

30

40

【3109】

【化 1 2 5 2 A】

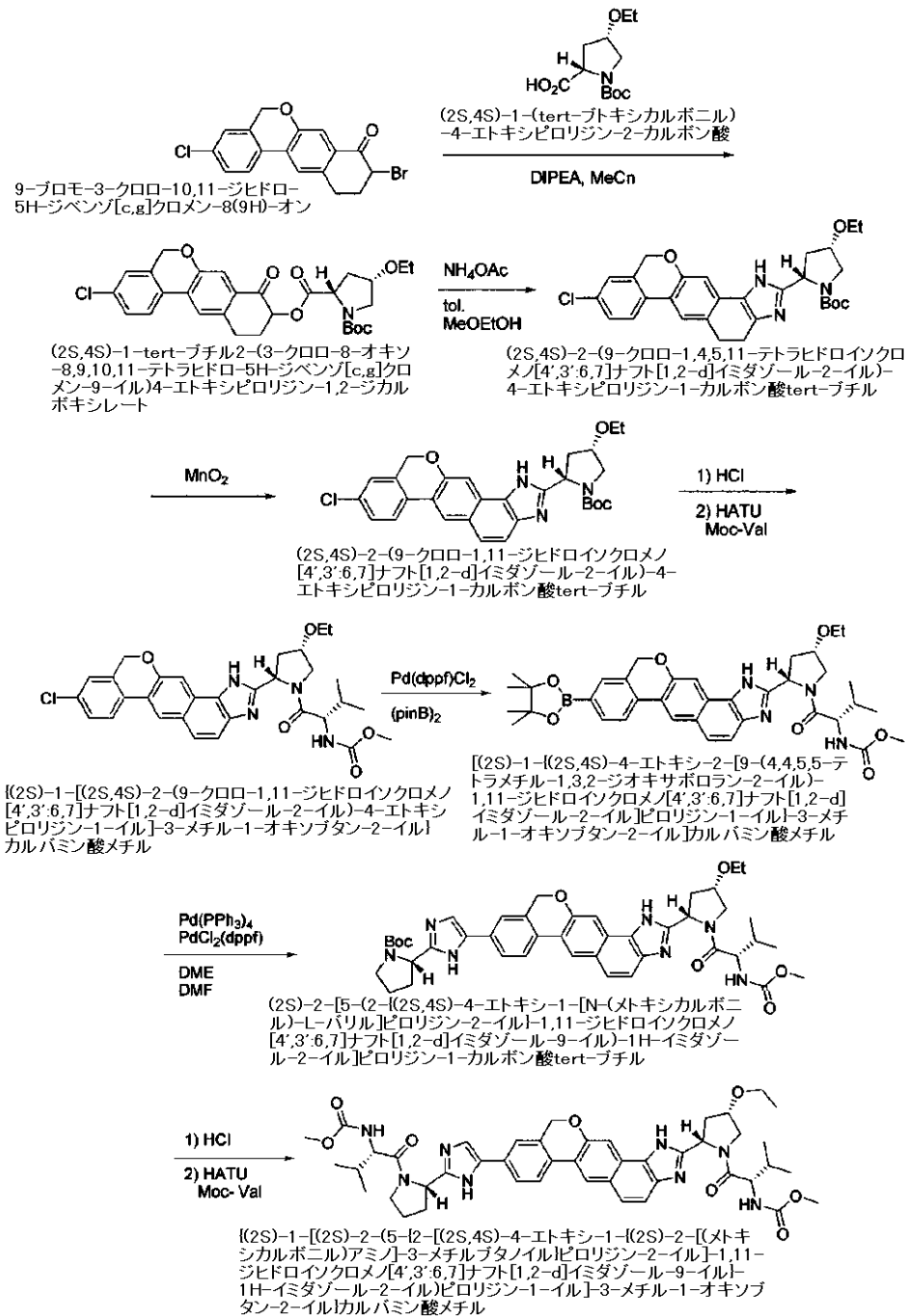
MS (ESI) m/z 886 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.02 – 7.85 (m, 2H), 7.85 – 7.68 (m, 2H), 7.58 (d, $J = 21.5$ Hz, 1H), 7.55 – 7.35 (m, 4H), 7.31 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 19.1$ Hz, 1H), 5.28 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.25 – 5.10 (m, 3H), 4.13 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.93 – 3.54 (m, 7H), 3.42 (qd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, 2H), 3.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.19 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.74 – 2.46 (m, 3H), 2.44 – 2.15 (m, 2H), 2.12 – 1.86 (m, 2H), 1.56 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.29 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 1.15 – 1.01 (m, 1H), 0.98 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 0.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H).

10

(実施例 O Q)

【 3 1 1 0 】

【化 1 2 5 3】



10

20

30

40

50

(2S,4S)-1-tert-ブチル 2-(3-クロロ-8-オキソ-8,9,10,11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c,g]クロメン-9-イル)-4-エトキシピロリジン-1,2-ジカルボキシレート。9-ブロモ-3-クロロ-10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,g]クロメン-8(9H)-オン (2.50 g, 6.8 mmol) の MeCN (20 mL) 中のスラリーに、(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エトキシピロリジン-2-カルボン酸 (2.68 g, 10.3 mmol) および DIPEA (1.3 mL, 7.5 mmol) を添加した。この反応物を攪拌しながら 50 °C で 18 時間加熱した。次いで、この反応物を室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈した。この溶液を HCl (1 N) およびブラインで洗浄した。その水層を EtOAc で逆抽出し、そして得られた有機層を合わせ、乾燥させ (Na₂SO₄)、そし

て減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（15%～50%のEtOAc／ヘキサン）により精製して、（2S, 4S）-1-tert-ブチル2-（3-クロロ-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-9-イル）4-エトキシピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート（2.08 g, 56%）を得た。

【3111】

（2S, 4S）-2-（9-クロロ-1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-4-エトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。（2S, 4S）-1-tert-ブチル2-（3-クロロ-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-9-イル）4-エトキシピロリジン-1, 2-ジカルボン酸ジカルボキシレート（2.08 g, 3.8 mmol）の、トルエン（30 mL）とメトキシエタノール（4 mL）との混合物中の溶液に、酢酸アンモニウム（2.90 g, 37.7 mmol）を添加した。この溶液を攪拌しながら80℃で18時間加熱した。次いで、この反応物を室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈した。この溶液をブラインで洗浄し、そして得られた水層をEtOAcで逆抽出した。得られた有機層を合わせ、乾燥させ（Na₂SO₄）、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（10%～75%のEtOAc（5%のMeOHを含む）／ヘキサン）により精製して、（2S, 4S）-2-（9-クロロ-1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-4-エトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（0.99 g, 50%）を得た。

【3112】

（2S, 4S）-2-（9-クロロ-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-4-エトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。（2S, 4S）-2-（9-クロロ-1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-4-エトキシピロリジン-1-カルボキシレート（0.99 g, 1.9 mmol）のCH₂Cl₂（18 mL）中の溶液に、MnO₂（4.52 g, 52.0 mmol）を添加した。得られたスラリーを室温で18時間攪拌した。この反応物をセライトで濾過し、CH₂Cl₂で洗浄し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（10%～75%のEtOAc（5%のMeOHを含む）／ヘキサン）により精製して、（2S, 4S）-2-（9-クロロ-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-4-エトキシピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（0.71 g, 72%）を得た。

【3113】

{（2S）-1-[(2S, 4S)-2-（9-クロロ-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-4-エトキシピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル。（2S, 4S）-2-（9-クロロ-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル）-4-エトキシピロリジン-1-カルボキシレート（0.46 g, 0.9 mmol）の、CH₂Cl₂（9.0 mL）とMeOH（1.5 mL）との混合物中の溶液に、HCl（ジオキサン中, 4M, 6.5 mL, 26.0 mmol）を添加した。得られた溶液を、室温で2時間攪拌した。この溶液を減圧下で濃縮乾固させた。CH₂Cl₂（10.0 mL）中のこの粗製中間体に、（S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタン酸（0.17 g, 0.9 mmol）、HATU（0.41 g, 1.1 mmol）、およびDIPEA（0.5 mL, 2.9 mmol）を添加した。得られた溶液を室温で48時間攪拌し、そしてCH₂Cl₂で希釈した。この溶液を水性HCl（1N）およびブラインで洗浄した。その水層をCH₂Cl₂で逆抽出した（2回）。得られた有機層を合わせ、乾燥させ（Na₂SO₄）、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（20

%～100%のEtOAc（5%のMeOHを含む）／ヘキサンから80%のMeOH／EtOAc）により精製して、{(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-クロロ-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-エトキシピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル(0.46g, 90%)を得た。

【3114】

[(2S)-1-{(2S,4S)-4-エトキシ-2-[9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル(0.46g, 0.84mmol)のジオキサン(8.5mL)中の溶液に、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(0.32g, 1.3mmol)、酢酸カリウム(0.25g, 2.5mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0.032g, 0.035mmol)、および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(Xphos, 0.032g, 0.067mmol)を添加した。得られた溶液を、アルゴンで分間脱気し、そして攪拌しながら90℃で6時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そしてセライトで濾過した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(20%～100%のEtOAc(5%のMeOHを含む)／ヘキサンから90%のMeOH／EtOAc)により精製して、[(2S)-1-{(2S,4S)-4-エトキシ-2-[9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル(0.41g, 73%)を得た。

【3115】

(2S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-4-エトキシ-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル。[(2S)-1-{(2S,4S)-4-エトキシ-2-[9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル(0.41g, 0.61mmol)の、DME(6.1mL)とDMF(1.0mL)との混合物中の溶液に、(S)-2-(5-プロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.39g, 1.2mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.021g, 0.018mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(0.030g, 0.041mmol)、および水性炭酸カリウム(2M, 1.0mL, 2.0mmol)を添加した。この溶液をアルゴンで5分間脱気し、そして攪拌しながら85℃で6時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈した。その有機層を水およびブラインで洗浄した。その水層をEtOAcで逆抽出した(3回)。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(20%～100%のEtOAc(5%のMeOHを含む)／ヘキサンから80%のMeOH／EtOAc)により精製して、(2S)-2-[5-(2-{(2S,4S)-4-エトキシ-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル

10

20

30

40

50

)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.16g, 33%)を得た。

【3116】

{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{2-[(2S, 4S)-4-エトキシ-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル。(2S)-2-[5-(2-{(2S, 4S)-4-エトキシ-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.048g, 0.062mmol)の、CH₂Cl₂(1.0mL)とMeOH(0.25mL)との混合物中の溶液に、HCl(ジオキサン中, 4M, 0.47mL, 1.9mmol)を添加した。この溶液を室温で3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮乾固させた。CH₂Cl₂(1.5mL)に懸濁させたこの粗製中間体に(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(0.012g, 0.069mmol)、HATU(0.029g, 0.076mmol)、およびDIPEA(0.050mL, 0.28mmol)を添加した。得られた溶液を室温で1.5時間攪拌した。この反応物をDMFで希釈し、そして水性LiOH(2.5M, 4滴)を添加した。この溶液を濃縮してCH₂Cl₂を除去し、そしてその粗製残渣を分取逆相HPLC(10%~52%のMeCN/水(0.1%のTFAを含む))により精製した。所望の画分を合わせて減圧下で濃縮して、揮発性有機物を除去した。水性重炭酸ナトリウムを攪拌しながら添加すると、白色固体の沈殿が生じた。この沈殿物をメンブランフィルタで濾過し、そして水で洗浄した。減圧下で乾燥させて、{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{2-[(2S, 4S)-4-エトキシ-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル(0.008g, 17%)を得た。

【3117】

【化1253A】

¹H-NMR: 400 MHz, (MeOD) δ: (回転異性

体の混合物) 8.37 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.37-7.76 (m, 5H), 5.38-5.54 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.14-5.16 (m, 1H), 4.21-4.31 (m, 4H), 3.87-4.09 (m, 1H), 3.79-3.85 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.46-3.55 (m, 2H), 2.30-2.35 (m, 3H), 2.04-2.06 (m, 3H), 1.11 (m, 2H), 0.95 (d, 3H), 0.88 (d, 3H). MS (ESI) *m/z* 836.02 [M + H]⁺.

(実施例OR)

【3118】

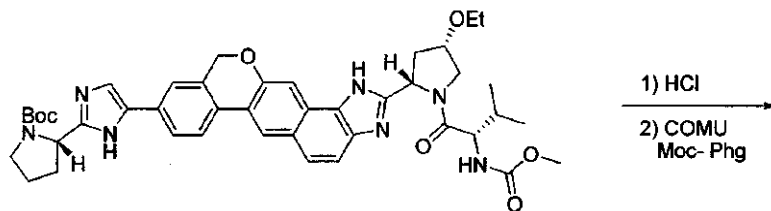
10

20

30

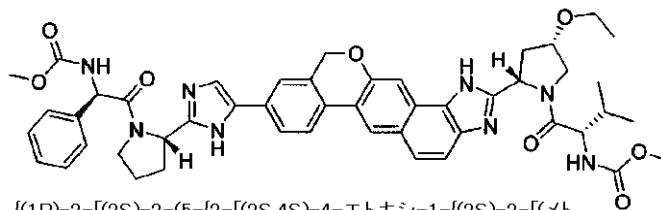
40

【化 1 2 5 4】



(2S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-4-エトキシ-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10



[(1R)-2-[(2S)-2-(5-[2-[(2S,4S)-4-エトキシ-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-オキシ-1-フェニルエチル]カルバミン酸メチル

20

{ (1R) - 2 - [(2S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 4 - エトキシ - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4' , 3' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル } カルバミン酸メチル。 (2S) - 2 - [5 - (2 - { (2S, 4S) - 4 - エトキシ - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] ピロリジン - 2 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4' , 3' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (0.11g, 0.14mmol) の、CH₂Cl₂ (2.0mL) と MeOH (0.5mL) との混合物中の溶液に、HCl (ジオキサン中, 4M, 1.0mL, 4.0mmol) を添加した。この溶液を室温で3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮乾固させた。CH₂Cl₂ (1.5mL) に懸濁させたこの粗製中間体に (R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (0.044g, 0.21mmol) および DIPEA (0.075mL, 0.43mmol) を添加した。得られた溶液を -40℃ まで冷却し、そして COMU (0.096g, 0.22mmol) を添加した。この反応物を 0℃ まで1時間かけてゆっくりと温めた。この反応物を DMF で希釈した。この溶液を濃縮して CH₂Cl₂ を除去し、そしてその粗製残渣を分取逆相 HPLC (10% ~ 55% の MeCN / 水 (0.1% の TFA を含む)) により精製した。所望の画分を合わせて減圧下で濃縮して、揮発性有機物を除去した。水性重炭酸ナトリウムを攪拌しながら添加すると、白色固体の沈殿が生じた。この沈殿物をメンブランフィルタで濾過し、そして水で洗浄した。減圧下で乾燥させて、{ (1R) - 2 - [(2S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 4 - エトキシ - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4' , 3' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル } カルバミン酸メチル (0.022g, 18%) を得た。

30

40

【3119】

【化 1 2 5 4 A】

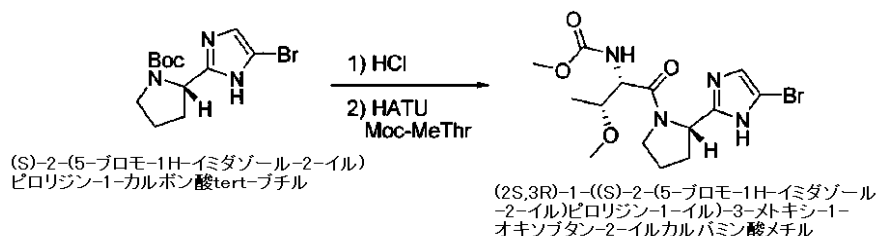
1H-NMR: 400 MHz, (MeOD) δ : (回転異性体の混合物) 8.28 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.52-7.70 (m, 3H), 7.28-7.38 (m, 5H), 6.90-6.96 (m, 2H), 5.44-5.47 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.16-4.48 (m, 3H), 3.81-3.19 (m, 1H), 3.62-3.76 (m, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.42-2.57 (m, 1H), 2.31 (m, 1H), 1.81-2.41 (m, 5H), 1.04 (t, 3H), 0.87 (d, 3H), 0.81 (d, 3H). MS (ESI) m/z 869.55 $[M + H]^+$.

10

(実施例 O S)

【 3 1 2 0 】

【化 1 2 5 5】



20

(2S, 3R) - 1 - ((S) - 2 - (5 - ブロモ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル。(S) - 2 - (5 - ブロモ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル (1.00 g, 3.2 mmol) の、CH₂Cl₂ (30 mL) と MeOH (5 mL) との混合物中の溶液に、HCl (ジオキサン中, 4 M, 11.5 mL, 46.0 mmol) を添加した。この溶液を 40 °C で 1 時間攪拌し、室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮乾固させた。CH₂Cl₂ (30 mL) に懸濁させたこの粗製中間体

に、(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸 (0.67 g, 3.5 mmol)、HATU (1.47 g, 3.8 mmol)、および DIPEA (1.00 mL, 6.0 mmol) を添加し、得られた溶液を、室温で 24 時間攪拌した。DMF (2 mL) および水性 LiOH (2.5 M, 1 mL) を添加し、そしてこの反応物を減圧下で濃縮乾固させた。その粗製物質を EtOAc で希釈し、そして H₂O およびブラインで洗浄した。その水層を EtOAc で逆抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (20% ~ 100% の EtOAc (5% の MeOH を含む) / CH₂Cl₂) により精製して、(2S, 3R) - 1 - ((S) - 2 - (5 - ブロモ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (1.2 g, 100%) を得た。

30

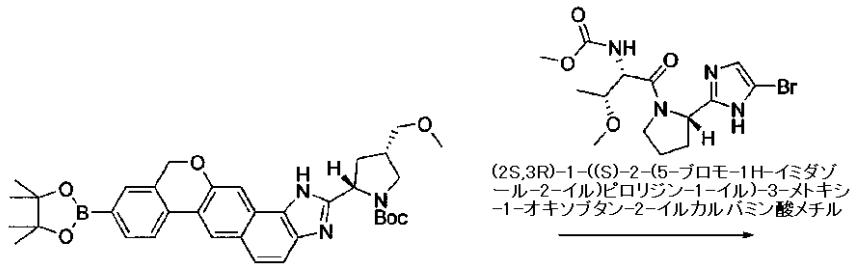
40

【 3 1 2 1 】

(実施例 O T)

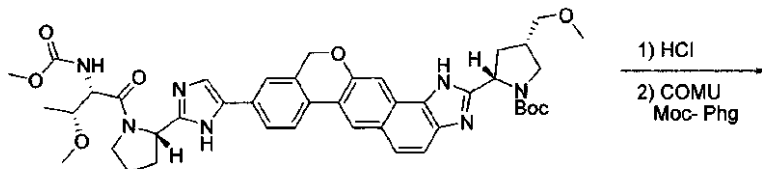
【 3 1 2 2 】

【化 1 2 5 6】

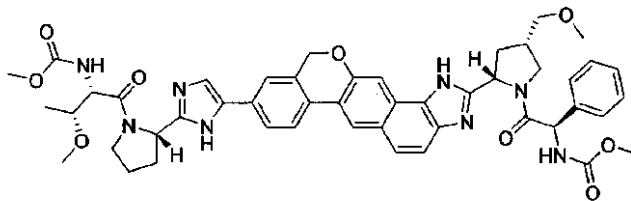


4-(メトキシメチル)-2-[9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

10



(2S,4S)-2-[9-(2-((2S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-O-メチル-L-トレオニル]ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



[(1R)-2-[(2S,4S)-2-(9-[2-[(2S)-1-[(2S,3R)-3-メトキシ-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]ブタンイル]ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキシ-1-フェニルエチル]カルバミン酸メチル

20

(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - O - メチル - L - トレオニル] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル。4 - (メトキシメチル) - 2 - [9 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1. 0 g, 3. 2 mmol) の、DMSO (2. 0 mL) とジオキサソ (2. 0 mL) との混合物中の溶液に、(2S, 3R) - 1 - ((S) - 2 - (5 - ブロモ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メトキシ - 1 - オキシブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (0. 24 g, 0. 62 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0. 050 g, 0. 043 mmol)、[1, 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (0. 030 g, 0. 041 mmol)、および水性炭酸カリウム (2M, 0. 65 mL, 1. 3 mmol) を添加した。この溶液をアルゴンで 5 分間脱気し、そして攪拌しながら 85 °C で 6 時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈した。その有機層を水およびブラインで洗浄した。その水層を EtOAc で逆抽出した (3 回)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (20 % ~ 100 % の EtOAc (5 % の MeOH を含む) / ヘキサンから 60 % の MeOH / EtOAc) により精製して、(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - O - メチル - L - トレオニル] ピロリ

30

40

50

ジン-2-イル}-1H-イミダゾール-5-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ
[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシ
シメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.20 g, 63%) を得た
。

【3123】

{(1R)-2-[(2S, 4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S, 3R)-3-メトキシ-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]ブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル。

(2S, 4S)-2-[9-(2-{(2S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-O-メチル-L-トレオニル]ピロリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-5-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (0.20 g, 0.26 mmol) の、CH₂Cl₂ (3.0 mL) と MeOH (0.5 mL) との混合物中の溶液に、HCl (ジオキサン中, 4 M, 2.0 mL, 8.0 mmol) を添加した。この溶液を 40 °C で 1 時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮乾固させた。CH₂Cl₂ (3.0 mL) に懸濁させたこの粗製中間体に、

(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (0.081 g, 0.39 mmol) および DIPEA (0.150 mL, 0.86 mmol) を添加した。得られた溶液を -40 °C まで冷却し、そして COMU (0.180 g, 0.42 mmol) を添加した。この反応物を室温までゆっくりと 30 分間かけて温め、そして 1.5 時間維持した。この溶液を CH₂Cl₂ で希釈し、そして水性重炭酸塩 (*bicarb*) で洗浄した。その水層を CH₂Cl₂ で逆抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を分取逆相 HPLC (10%~50%の MeCN / 水 (0.1%の TFA を含む)) により精製した。所望の画分を合わせて減圧下で濃縮して、揮発性有機物を除去した。水性重炭酸ナトリウムを攪拌しながら添加すると、白色固体の沈殿が生じた。この沈殿物をメンブランフィルタで濾過し、そして水で洗浄した。減圧下で乾燥させて、{(1R)-2-[(2S, 4S)-2-(9-{2-[(2S)-1-{(2S, 3R)-3-メトキシ-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]ブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル (0.10 g, 46%) を得た。

【3124】

【化1256A】

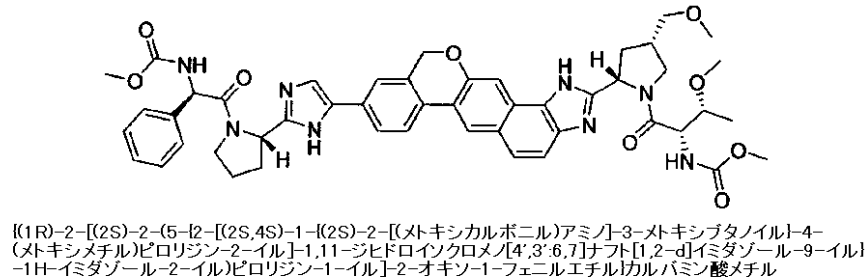
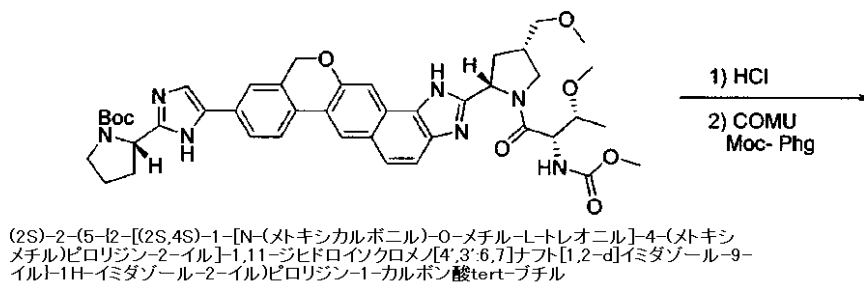
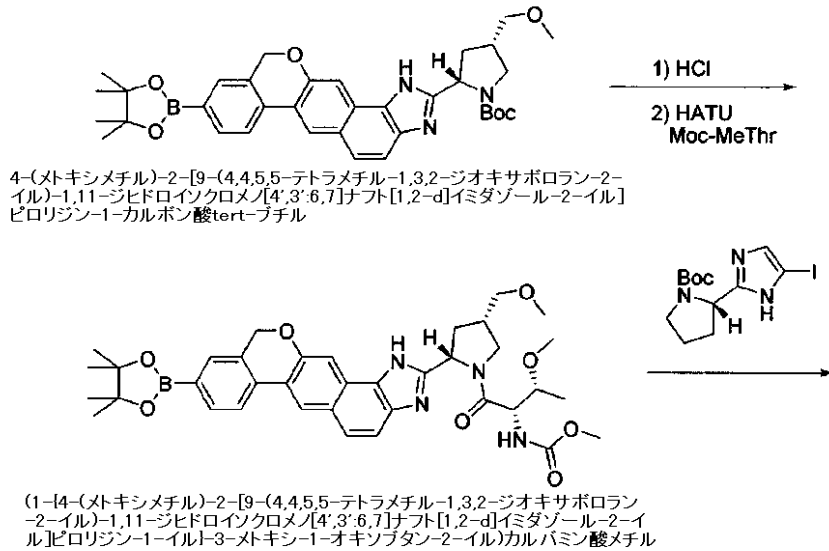
¹H-NMR: 400 MHz, (MeOD) δ: (回転異性体

の混合物) 8.34 (s, 1H), 7.92-7.97 (m, 2H), 7.33-7.69 (m, 10H), 5.53 (s, 1H), 5.36-5.39 (m, 1H), 5.15-5.21 (m, 3H), 4.44 (d, 1H), 3.86-3.93 (m, 2H), 3.68-3.75 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.46-3.57 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.47-2.60 (m, 3H), 2.22-2.36 (m, 4H), 1.99-2.08 (m, 3H), 1.15 (d, 3H). MS (ESI) *m/z* 886.19 [M+H]⁺.

(実施例OU)

【3125】

【化 1 2 5 7】



(1-{4-(メトキシメチル)-2-[9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチル。4-(メトキシメチル)-2-[9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.25g, 0.41mmol)の、CH₂Cl₂(4.0mL)とMeOH(1.0mL)との混合物中の溶液に、HCl(ジオキサン中, 4M, 3.0mL, 12.0mmol)を添加した。得られた溶液を40℃で45分間攪拌した。この溶液を室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮乾固させた。CH₂Cl₂(4.0mL)中のこの粗製中間体に、(2S,3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸(0.08g, 0.42mmol)、HATU(0.17g, 0.45mmol)、およびDIPEA(0.4mL, 2.3mmol)を添加した。得られた溶液を、室温で48時間攪拌し、そしてCH

40

50

CH_2Cl_2 で希釈した。この溶液をブラインで洗浄した。その水層を CH_2Cl_2 で逆抽出した（2回）。得られた有機層を合わせ、乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー（30%～100%の EtOAc （5%の MeOH を含む）／ヘキサンから80%の MeOH ／ EtOAc ）により精製して、（1- {4-（メトキシメチル）-2- [9-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル）カルバミン酸メチル（0.24 g, 92%）を得た。

【3126】

（2S）-2-（5- {2- [（2S, 4S）-1- [N-（メトキシカルボニル）-O-メチル-L-トレオニル]-4-（メトキシメチル）ピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} -1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル。（1- {4-（メトキシメチル）-2- [9-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-イル} -3-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル）カルバミン酸メチル（0.15 g, 0.22 mmol）の、 DMSO （2.0 mL）とジオキサン（2.0 mL）との混合物中の溶液に、（S）-2-（5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.15 g, 0.40 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0.028 g, 0.024 mmol）、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ジクロロパラジウム（0.018 g, 0.025 mmol）、および水性炭酸カリウム（2M, 0.35 mL, 0.70 mmol）を添加した。この溶液をアルゴンで5分間脱気し、そして攪拌しながら90℃で6時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈した。その有機層を水およびブラインで洗浄した。その水層を EtOAc で逆抽出した（3回）。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を分取逆相 HPLC （10%～55%の MeCN ／水（0.1%の TFA を含む））により精製した。所望の画分を合わせて減圧下で濃縮して、揮発性有機物を除去した。残った溶液を水性重炭酸塩で塩基性化し、そして CH_2Cl_2 で抽出した（3回）。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、（2S）-2-（5- {2- [（2S, 4S）-1- [N-（メトキシカルボニル）-O-メチル-L-トレオニル]-4-（メトキシメチル）ピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} -1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.013 g, 7%）を得た。

【3127】

{（1R）-2- [（2S）-2-（5- {2- [（2S, 4S）-1- {（2S）-2- [（メトキシカルボニル）アミノ]-3-メトキシブタノイル}-4-（メトキシメチル）ピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} -1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル} カルバミン酸メチル。（2S）-2-（5- {2- [（2S, 4S）-1- [N-（メトキシカルボニル）-L-バリル]-4-（メトキシメチル）ピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} -1H-イミダゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.013 g, 0.016 mmol）の、 CH_2Cl_2 （0.5 mL）と MeOH （0.02 mL）との混合物中の溶液に、 HCl （ジオキサン中, 4M, 0.20 mL, 0.80 mmol）を添加した。この溶液を室温で1時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮乾固させた。 CH_2Cl_2 （0.5 mL）に懸濁させたこの粗製中間体に、（R）-2-（メトキシカルボニルアミ

10

20

30

40

50

ノ) - 2 - フェニル酢酸 (0.006 g, 0.029 mmol) および DIPEA (0.05 mL, 0.28 mmol) を添加した。得られた溶液を 0 °C まで冷却し、そして COMU (0.012 g, 0.028 mmol) を添加した。この反応物を 0 °C で 30 分間攪拌した。この溶液を DMF および水性 LiOH (2.5 M, 2 滴) で希釈し、そして減圧下で濃縮して CH₂Cl₂ を除去した。その粗製残渣を分取逆相 HPLC (10% ~ 55% の MeCN / 水 (0.1% の TFA を含む)) により精製した。所望の画分を合わせて減圧下で濃縮して、揮発性有機物を除去した。水性重炭酸ナトリウムを攪拌しながら添加すると、白色固体の沈殿が生じた。この沈殿物をメンブランフィルタで濾過し、そして水で洗浄した。減圧下で乾燥させて、{ (1R) - 2 - [(2S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メトキシブタノイル } - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル } カルバミン酸メチル (0.008 g, 61%) を得た。

10

【3128】

【化1257A】

¹H-NMR: 400 MHz, (MeOD) δ: (回転異性体

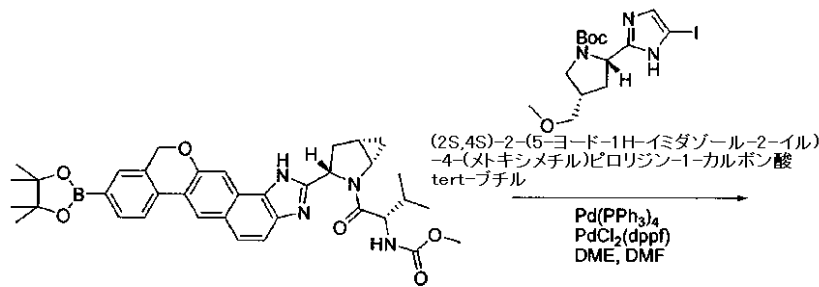
の混合物) 8.37 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H), 7.60-7.79 (m, 3H), 7.35-7.52 (m, 6H), 6.98-7.03 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.26-5.39 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.64 (s, 6H), 3.50-3.57 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.29-3.44 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 2.68-2.72 (m, 2H), 2.57-2.62 (m, 2H), 1.89-2.15 (m, 6H), 1.18 (d, 3H). MS (ESI) *m/z* 885.73 [M + H]⁺.

20

(実施例OV)

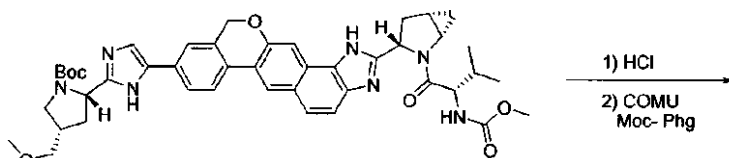
【3129】

【化 1 2 5 8】

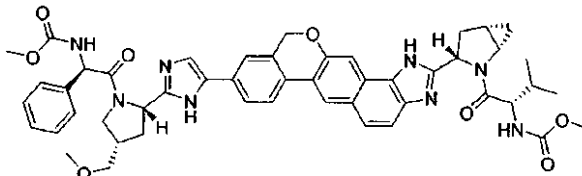


[(2S)-1-[(2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル

10



(2S,4S)-2-[5-(2-[(1S,3S,5S)-2-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



[(1R)-2-[(2S,4S)-2-[5-(2-[(1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル]カルバミン酸メチル

20

[(2S)-1-{(2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル。[(2S)-1-{(2S,4S)-3-[9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチルを、[(2S)-1-{(2S,4S)-4-エトキシ-2-[9-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチルについての手順に従って、(1S,3S,5S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-カルボン酸を(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-エトキシピロリジン-2-カルボン酸の代わりに使用することにより調製した。

【3130】

(2S,4S)-2-[5-(2-{(1S,3S,5S)-2-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-

50

1-カルボン酸 *tert*-ブチル。[(2*S*)-1-{(2*S*, 4*S*)-3-[9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-2-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル(0.19 g, 0.30 mmol)の、DMSO(2.0 mL)とジオキサン(2.0 mL)との混合物中の溶液に、(2*S*, 4*S*)-2-(5-ヨード-1*H*-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(0.20 g, 0.55 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.035 g, 0.030 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(0.025 g, 0.034 mmol)、および水性炭酸カリウム(2*M*, 0.5 mL, 1.0 mmol)を添加した。この溶液をアルゴンで5分間脱気し、そして攪拌しながら90℃で6時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を減圧下で濃縮し、そしてシリカカラムクロマトグラフィー(2%~25%のCH₂Cl₂/MeOH)および分取逆相HPLC(10%~55%のMeCN/水(0.1%のTFAを含む))により精製した。所望の画分を合わせて減圧下で濃縮して、揮発性有機物を除去した。その水層を水性重炭酸ナトリウムで塩基性化し、そしてCH₂Cl₂で抽出した(3回)。その有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、そして減圧下で濃縮して、(2*S*, 4*S*)-2-[5-(2-{(1*S*, 3*S*, 5*S*)-2-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-9-イル)-1*H*-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(0.025 g, 11%)を得た。

【3131】

{(1*R*)-2-[(2*S*, 4*S*)-2-(5-{2-[(1*S*, 3*S*, 5*S*)-2-{(2*S*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-9-イル}-1*H*-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル。(2*S*, 4*S*)-2-[5-(2-{(1*S*, 3*S*, 5*S*)-2-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-9-イル)-1*H*-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル(0.025 g, 0.032 mmol)の、CH₂Cl₂(1.0 mL)とMeOH(0.25 mL)との混合物中の溶液に、HCl(ジオキサン中, 4*M*, 0.50 mL, 2.0 mmol)を添加した。この溶液を室温で12時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮乾固させた。CH₂Cl₂(0.5 mL)に懸濁させたこの粗製中間体に、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(0.012 g, 0.057 mmol)およびDIPEA(0.05 mL, 0.28 mmol)を添加した。得られた溶液を0℃まで冷却し、そしてCOMU(0.023 g, 0.054 mmol)を添加した。この反応物を0℃で30分間攪拌しこの溶液をDMFおよび水性LiOH(2.5*M*, 2滴)で希釈し、そして減圧下で濃縮してCH₂Cl₂を除去した。その粗製残渣を分取逆相HPLC(10%~55%のMeCN/水(0.1%のTFAを含む))により精製した。所望の画分を合わせて減圧下で濃縮して、揮発性有機物を除去した。水性重炭酸ナトリウムを攪拌しながら添加すると、白色固体の沈殿が生じた。この沈殿物をメンブランフィルタで濾過し、そして水で洗浄した。減圧下で乾燥させて、{(1*R*)-2-[(2*S*, 4*S*)-2-(5-{2-[(1*S*, 3*S*, 5*S*)-2-{(2*S*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-9-イ

10

20

30

40

50

ル} - 1H-イミダゾール-2-イル) - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン-1-イル] - 2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル (0.015 g, 55%) を得た。

【3132】

【化1258A】

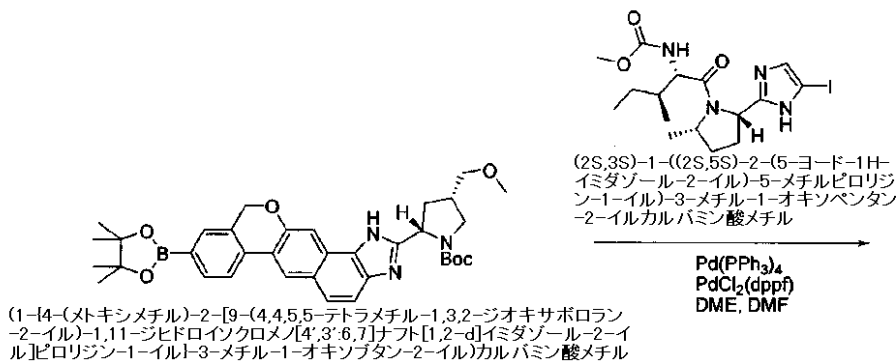
$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (MeOD) δ : (回転異性体の混合物) 8.35 (m, 1H), 7.94-7.96 (m, 2H), 7.54-7.78 (m, 6H), 6.93-7.00 (m, 1H), 5.72 (m, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 5.14-5.16 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.42-3.49 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.67-2.78 (m, 2H), 2.41-2.62 (m, 3H), 2.01-2.13 (m, 2H), 1.86-1.99 (m, 3H), 0.99-1.03 (m, 2H), 0.90 (d, 3H). MS (ESI) m/z 882.23 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

10

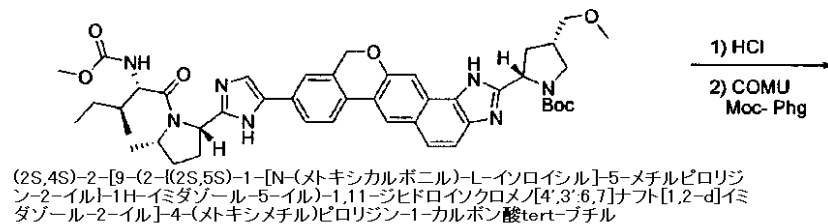
(実施例OW)

【3133】

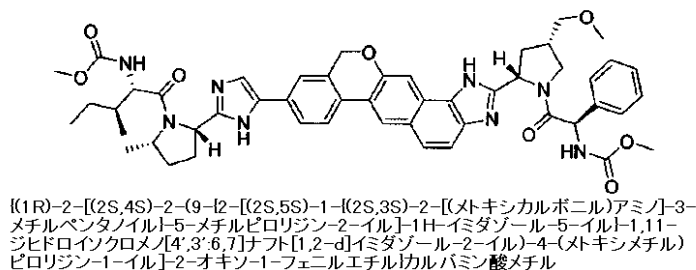
【化1259】



20



30



40

(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - イソロイシル] - 5 - メチルピロリジン-2-イル} - 1H-イミダゾール-5-イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール-2-イル] - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 t

50

tert-ブチル。 (1- {4- (メトキシメチル) -2- [9- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-イル} -3-メチル-1-オキソブタン-2-イル) カルバミン酸メチル (0. 47 g, 0. 78 mmol) の、DMSO (4. 0 mL) とジオキサン (4. 0 mL) との混合物中の溶液に、 (2S, 3S) -1- ((2S, 5S) -2- (5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル) -5-メチルピロリジン-1-イル) -3-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸メチル (0. 26 g, 0. 72 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0. 090 g, 0. 078 mmol)、 [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (0. 061 g, 0. 083 mmol)、および水性炭酸カリウム (2M, 1. 2 mL, 2. 4 mmol) を添加した。この溶液をアルゴンで5分間脱気し、そして攪拌しながら90℃で6時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そしてセライトで濾過した。その濾液を減圧下で濃縮し、そしてEtOAcで希釈した。その有機溶液を水およびブラインで洗浄し、そしてその水層をEtOAcで逆抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (10%~100%のEtOAc (5%のMeOH) /CH₂Cl₂) により精製して、 (2S, 4S) -2- [9- (2- { (2S, 5S) -1- [N- (メトキシカルボニル) -L-イソロイシル] -5-メチルピロリジン-2-イル} -1H-イミダゾール-5-イル) -1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル] -4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0. 25 g, 40%) を得た。

【3134】

{ (1R) -2- [(2S, 4S) -2- (9- {2- [(2S, 5S) -1- { (2S, 3S) -2- [(メトキシカルボニル) アミノ] -3-メチルペンタノイル} -5-メチルピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-5-イル} -1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) -4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-イル] -2-オキソ-1-フェニルエチル} カルバミン酸メチル。 (2S, 4S) -2- [9- (2- { (2S, 5S) -1- [N- (メトキシカルボニル) -L-イソロイシル] -5-メチルピロリジン-2-イル} -1H-イミダゾール-5-イル) -1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル] -4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0. 175 g, 0. 21 mmol) の、CH₂Cl₂ (2. 0 mL) とMeOH (0. 5 mL) との混合物中の溶液に、HCl (ジオキサン中, 4M, 1. 6 mL, 6. 4 mmol) を添加した。この溶液を40℃で1時間攪拌し、室温まで冷却し、次いで減圧下で濃縮乾固させた。CH₂Cl₂ (3. 0 mL) に懸濁させたこの粗製中間体に、 (R) -2- (メトキシカルボニルアミノ) -2-フェニル酢酸 (0. 070 g, 0. 34 mmol) およびDIPEA (0. 15 mL, 0. 86 mmol) を添加した。得られた溶液を-40℃まで冷却し、そしてCOMU (0. 15 g, 0. 35 mmol) を添加した。この反応物を30分間かけて室温まで温め、そしてCH₂Cl₂で希釈した。この溶液を飽和水性重炭酸ナトリウムで洗浄した。その水層をCH₂Cl₂で逆抽出し、そして合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を分取逆相HPLC (10%~58%のMeCN/水 (0. 1%のTFAを含む)) により精製した。所望の画分を合わせて減圧下で濃縮して、揮発性有機物を除去した。水性重炭酸ナトリウムを攪拌しながら添加すると、白色固体の沈殿が生じた。この沈殿物をメンブランフィルタで濾過し、そして水で洗浄した。減圧下で乾燥させて、 { (1R) -2- [(2S, 4S) -2- (9- {2- [(2S, 5S) -1- { (2S, 3S) -2- [(メトキシカルボニル) アミノ] -3-メチルペンタノイル} -5-メチルピロリジン-2-イル] -1H-イミダゾール-5-イル} -1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) }

－４－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル］－２－オキソ－１－フェニルエチル}カルバミン酸メチル（０．０７９ｇ，４１％）を得た。

【３１３５】

【化１２５９Ａ】

¹H-

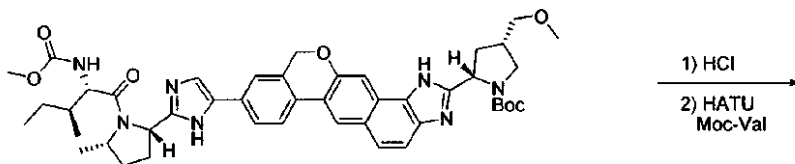
NMR: 400 MHz, (MeOD) δ: (回転異性体の混合物) 8.36 (m, 1H), 7.93-7.98 (m, 2H), 7.66-7.84 (m, 3H), 7.35-7.48 (m, 7H), 5.53 (s, 1H), 5.36-5.39 (m, 1H), 5.17 (d, 2H), 5.08 (m, 1H), 4.14-4.35 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.62 (s, 3H), 3.46 (m, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.46-2.60 (m, 3H), 2.24-2.35 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.61-1.87 (m, 2H), 1.48 (d, 3H), 1.13-1.21 (m, 3H), 0.80-0.97 (m, 3H). MS (ESI) *m/z* 898.24 [M + H]⁺.

10

(実施例 O X)

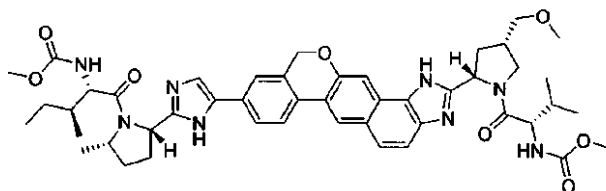
【３１３６】

【化１２６０】



20

(2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-イソロイシル]-5-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル



[(2S)-1-[(2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,5S)-1-[(2S,3S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルペンタノイル]-5-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル

30

{ (2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (9 - { 2 - [(2S, 5S) - 1 - { (2S, 3S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルペンタノイル } - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4' , 3' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル。 (2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - イソロイシル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4' , 3' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.075g, 0.09mmol) の、CH₂Cl₂ (1.0mL) と MeOH (0.25mL) との混合物中の溶液に、HCl (ジオキサン中, 4M, 0.7mL, 2.8mmol) を添加した。この溶液を 40℃ で 1 時間攪拌し、室温まで冷却し、次いで減圧下で濃縮乾固させた。CH₂Cl₂ (3.0mL) に懸濁させたこの粗製中間体に、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (0.020g, 0.14mmol) 、HATU (0.043g, 0.11

40

50

mmol) および DIPEA (0.10 mL, 0.57 mmol) を添加した。この反応物を室温で 2 時間攪拌した。この反応物を DMF および水性 LiOH (2.5 M, 3 滴) で希釈し、そしてその CH_2Cl_2 を減圧下で除去した。その粗製残渣を分取逆相 HPLC (10%~58% の MeCN/水 (0.1% の TFA を含む)) により精製した。所望の画分を合わせて減圧下で濃縮して、揮発性有機物を除去した。水性重炭酸ナトリウムを攪拌しながら添加すると、白色固体の沈殿が生じた。この沈殿物をメンブランフィルタで濾過し、そして水で洗浄した。減圧下で乾燥させて、{(2S)-1-[(2S, 4S)-2-(9-{2-[(2S, 5S)-1-{(2S, 3S)-2-[(メトキシカルボニル) アミノ]-3-メチルペンタノイル}-5-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル (0.031 g, 38%) を得た。

【3137】

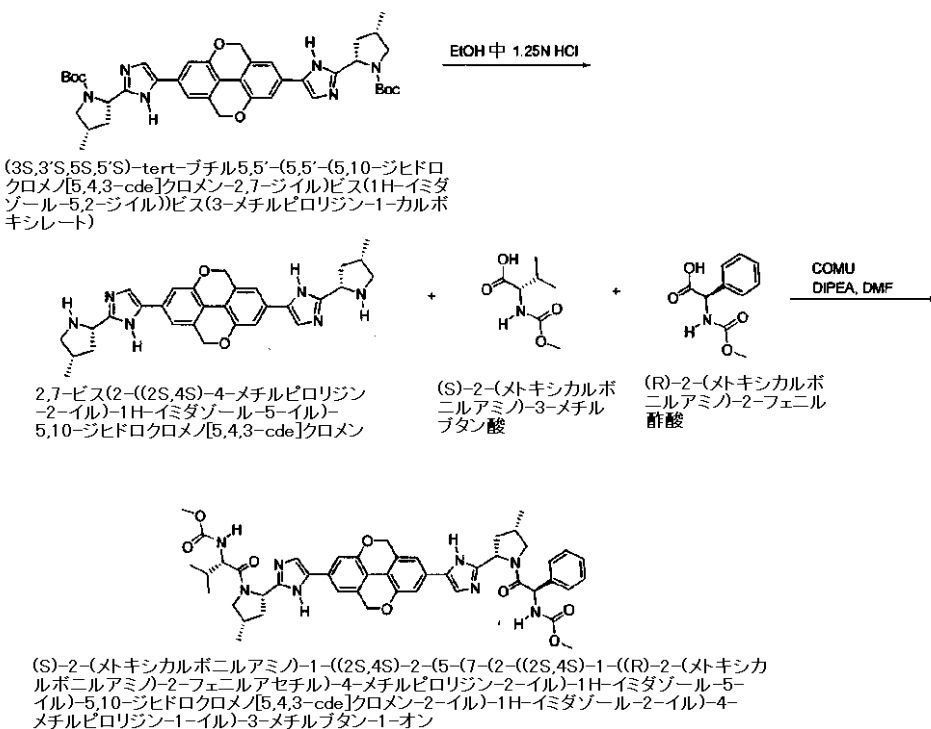
【化1260A】

$^1\text{H-NMR}$: 400 MHz, (MeOD) δ : (回転異性体の混合物) 8.34 (m, 1H), 7.91-9.97 (m, 2H), 7.50-7.81 (m, 3H), 7.35-7.38 (m, 2H), 5.17-5.26 (m, 3H), 5.08 (m, 1H), 4.14-4.33 (m, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.51-3.59 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.71 (m, 1H), 2.55-2.59 (m, 1H), 2.23-2.33 (m, 1H), 1.92-2.10 (m, 2H), 1.77-1.89 (m, 1H), 1.60 (m, 1H), 1.48 (d, 1H), 1.11-1.22 (m, 2H), 0.81-0.98 (m, 12H). MS (ESI) m/z 864.27 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

(実施例 O Y)

【3138】

【化1261】



(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-1-((2S, 4S)-2-(5-(7-(2-(2-(2S, 4S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン:(3S, 3'S, 5S, 5'S)-tert-ブチル5, 5'-(5, 5'-(5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート)を、実施例LLにおいてと同様にして、しかし、(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピロリジン-2-カルボン酸を(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸の代わりに使用して得た。(3S, 3'S, 5S, 5'S)-tert-ブチル5, 5'-(5, 5'-(5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート)(500mg, 0.706mmol)を5.7mLのエタノール中1.25NのHClで処理し、そして50℃で4時間加熱した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、2, 7-ビス(2-(2-(2S, 4S)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメンを得た。(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(124mg, .706mmol)、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(148mg, 0.706mmol)、COMU(665mg, 1.55mmol)のDMF中の混合物を15分間予め活性化させ、その後、それを3.5mLのDMFおよび0.74mLのDIPA中の粗製アミンに添加した。LCMSでの監視により判断して、一旦、出発物質が消費されたら、この反応混合物をギ酸で中和し、メタノールで希釈し、そして逆相HPLCにより6回注入して精製して、3種の生成物(2種のホモ二量体および1種のヘテロ二量体)(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-1-((2S, 4S)-2-(5-(7-(2-(2-(2S, 4S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン(220.3mg)をトリフルオロ酢酸の塩として得た。

10

20

30

【3139】

【化1261A】

MS (ESI) m/z 857.1 $[M+H]^+$;

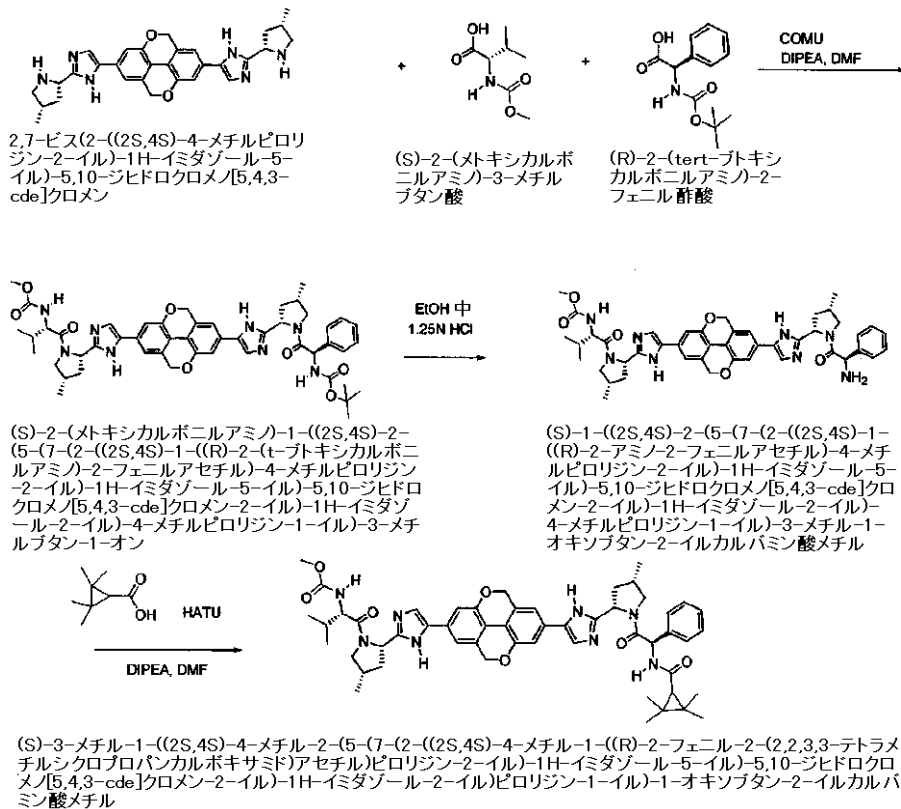
^1H NMR (CD_3CN) 7.46-7.31 (m, 7H), 6.901-6.746 (m, 4H), 6.045 (m, 1H), 5.222 (d, 1H, $J = 7.6$ Hz), 5.169 (m, 1H), 5.095 (d, 4H, $J = 7.2$ Hz), 4.370 (m, 1H), 4.158 (m, 1H), 3.775 (m, 1H), 3.630 (s, 6H), 3.533 (m, 2H), 2.487 (m, 6H), 2.229 (m, 2H), 1.777 (m, 1H), 1.162 (d, 3H, $J = 6.0$ Hz), 1.073 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 1.024 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.929 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz).

40

(実施例OZ)

【3140】

【化 1 2 6 2】



10

20

30

40

50

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-1-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン:

2,7-ビス(2-((2S,4S)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメンを、実施例 O Y においてと同様に得た。(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(124 mg, 0.706 mmol)、(R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(177 mg, 0.706 mmol)、COMU(665 mg, 1.55 mmol)の、3.7 mL の DMF 中の混合物を 20 分間予め活性化させ、その後、それを 0.74 mL の DIPEA を含む 3.7 mL の DMF 中の 449 mg の粗製アミンに添加した。LCMS での監視により判断して、一旦、出発物質が消費されたら、この反応混合物をギ酸で中和し、メタノールで希釈し、そして逆相 HPLC により精製して、3 種の生成物(2 種のホモ二量体および 1 種のヘテロ二量体)(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-1-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチルブタン-1-オンをトリフルオロ酢酸塩として得た。溶出した画分を減圧下で濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、そしてジクロロメタンに抽出した。減圧下での濃縮により、生成物(86 mg)を得た。

【3141】

(S)-1-((2S, 4S)-2-(5-(7-(2-((2S, 4S)-1-((R)-2-アミノ-2-フェニルアセチル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル:

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-1-((2S, 4S)-2-(5-(7-(2-((2S, 4S)-1-((R)-2-アミノ-2-フェニルアセチル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン (86 mg) を 0.76 mL のエタノール中 1.25 N の HCl で室温で一晩、次いで 50 °C で 1 時間処理した。この混合物を減圧下で濃縮し、そして高真空下でさらに乾燥させて、生成物 (90 mg) を得た。

10

【3142】

(S)-3-メチル-1-((2S, 4S)-4-メチル-2-(5-(7-(2-((2S, 4S)-4-メチル-1-((R)-2-フェニル-2-(2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル:

20

0.5 mL の DMF 中 10 % の DIPEA 中の (S)-1-((2S, 4S)-2-(5-(7-(2-((2S, 4S)-1-((R)-2-アミノ-2-フェニルアセチル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (45 mg, 0.049 mmol) を、2, 2, 3, 3-テトラメチルシクロプロパンカルボン酸 (8.4 mg, 0.059 mmol) と HATU (22 mg, 0.059 mmol) との、0.2 mL の DMF 中 10 % の DIPEA 中の混合物に添加した。室温で攪拌して 20 分後、この反応混合物を 0.2 mL の水、5 滴のギ酸、およびメタノールで希釈して、総体積を 2.4 mL にし、そして逆相 HPLC により精製して、22.6 mg の生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。

30

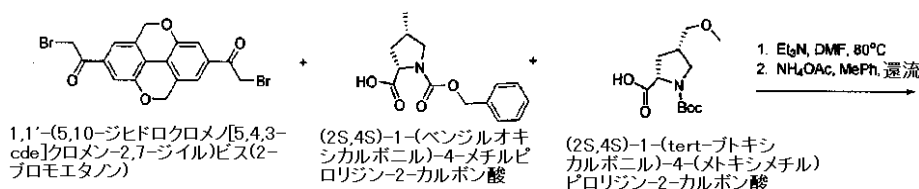
MS (ESI) m/z 923.9 [M+H]⁺。

【3143】

(実施例 PA)

【3144】

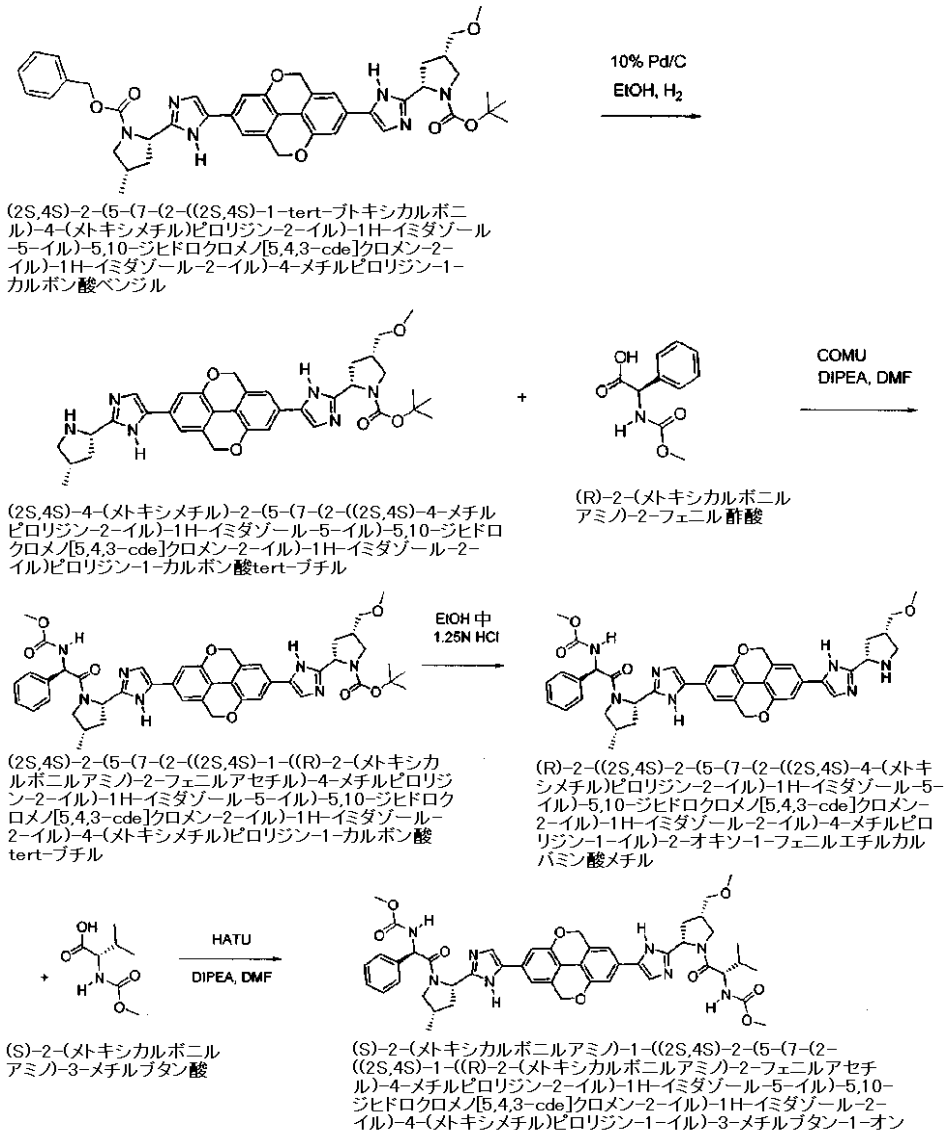
【化1263】



40

【3145】

【化 1 2 6 4】



10

20

30

40

50

(2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジル: 1,1'-((5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2,7-ジイル)ビス(2-プロモエタノン)(1.27g, 2.8mmol)、(2S,4S)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-4-メチルピロリジン-2-カルボン酸(810mg, 3.08mmol)、および(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-カルボン酸(800mg, 3.08mmol)の、0.98mLのトリエチルアミンを含む28mLのTHF中の混合物を80℃で一晩加熱した。これにより、3種のジエステル生成物の粗製混合物が得られた。この反応混合物を酢酸エチルおよび水との間で分配し、そしてその水層を酢酸エチルでさらに抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで酢酸アンモニウム(2.17g, 28mmol)、トルエン(28mL)および2-メトキシプロパノール(2.8mL)で直接処理し、そして26時間加熱還流した。3種のビスイミダゾール生成物の粗製生成物混合物を濃縮し、そしてこれらの3種の生成物を逆相HPL

Cにより分離した。生成物である(2S, 4S)-2-(5-(7-(2-((2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジル(490mg)を、適切な画分の濃縮、飽和重炭酸ナトリウムでの塩基性化、ジクロロメタンへの抽出、および減圧下での濃縮により単離した。

【3146】

(2S, 4S)-4-(メトキシメチル)-2-(5-(7-(2-((2S, 4S)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:

10

(2S, 4S)-2-(5-(7-(2-((2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジル(475mg, 0.591mmol)、60mLのエタノール、および92mgの10% Pd/Cの混合物を、水素の雰囲気下(バルーン)で一晩攪拌した。セライトでの濾過、濃縮および逆相HPLCによる精製により、(2S, 4S)-4-(メトキシメチル)-2-(5-(7-(2-((2S, 4S)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルをトリフルオロ酢酸塩として得た。飽和重炭酸ナトリウム溶液の添加、酢酸エチルへの抽出およびその抽出物の濃縮により、102mgを遊離塩基として得た。

20

【3147】

(2S, 4S)-2-(5-(7-(2-((2S, 4S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:

30

(2S, 4S)-4-(メトキシメチル)-2-(5-(7-(2-((2S, 4S)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(102mg, 0.159mmol)、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(33mg, 0.159mmol)、COMU(75mg, 0.175mmol)の、1.59mLのDMF中の10%のDIPEAの混合物を、室温で1時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウムを添加し、そしてその粗製生成物を酢酸エチルに抽出した。濃縮およびシリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、生成物(245mg)を得た。

【3148】

(R)-2-((2S, 4S)-2-(5-(7-(2-((2S, 4S)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル:

40

(2S, 4S)-2-(5-(7-(2-((2S, 4S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(245mg)および5mLのエタノール中1.25NのHClの混合物を室温で一晩、次いで60℃で1時間攪拌し、次いで濃縮

50

してHCl塩（180mg）として橙色固体にし、これをさらに精製せずに使用した。

【3149】

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-1-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン:

(R)-2-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル(90mg, >0.123mmol)、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(24mg, 0.135mmol)、HATU(51mg, 0.135mmol)の、1.5mLのDMF中10%のDIPEAの混合物を1時間攪拌した。さらに0.135mmolの(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸およびHATUを添加し、そして攪拌を4時間続けた。その粗製生成物を逆相HPLCにより精製して、生成物(28mg)をトリフルオロ酢酸塩として得た。

10

【3150】

20

【化1264A】

MS (ESI) m/z 887.1 $[M+H]^+$;

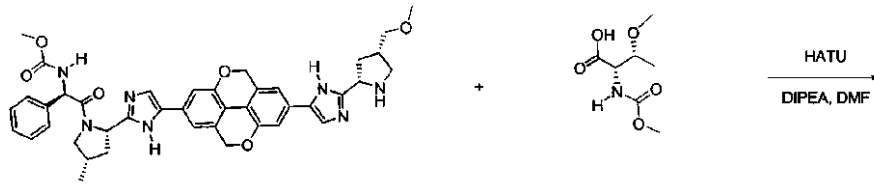
^1H NMR (CD_3CN) 7.460-7.314 (m, 6H), 6.907-6.807 (m, 3H), 6.746 (m, 1H), 6.042 (m, 1H), 5.518 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 5.166 (m, 1H), 5.095 (d, 4H, $J = 7.2$ Hz), 4.348 (m, 1H), 4.181 (m, 1H), 3.718 (m, 1H), 3.634 (s, 6H), 3.495 (m, 2H), 3.334 (m, 3H), 2.641 (m, 2H), 2.488 (m, 4H), 2.205 (m, 2H), 2.070 (m, 4H), 1.073 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 1.020 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.934 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz).

30

(実施例PB)

【3151】

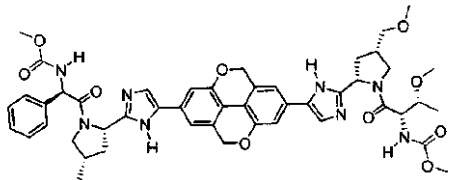
【化 1 2 6 5】



(R)-2-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル

(2S,3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸

10



(R)-2-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシブタノイル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル

20

(R)-2-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((2S,3R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メトキシブタノイル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル:

(R)-2-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチル (90 mg, >0.123 mmol)、(2S,3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸 (26 mg, 0.135 mmol)、HATU (51 mg, 0.135 mmol) の、1.5 mL の DMF 中 10% の DIPEA の混合物を 1 時間攪拌した。さらに 0.135 mmol の (2S,3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸および HATU を添加し、そして攪拌を 3 時間続けた。その粗製生成物を逆相 HPLC により精製して、生成物 (22 mg) をトリフルオロ酢酸塩として得た。

30

【3 1 5 2】

【化 1 2 6 5 A】

MS (ESI) m/z 903.2 $[M+H]^+$;

^1H NMR (CD_3OD) 7.850 (m, 2H), 7.449 (m, 5H), 7.359 (s, 1H), 7.263 (s, 2H), 7.220 (s, 1H), 5.420 (s, 1H), 5.360 (d, 4H, $J = 2.2$ Hz), 5.261 (m, 1H), 5.197 (m, 1H), 4.478 (m, 1H), 4.266 (m, 1H), 4.118 (m, 1H), 3.684 (m, 1H), 3.684 (s, 6H), 3.623 (s, 3H), 3.550 (m, 2H), 3.408 (s, 3H), 2.771 (m, 1H), 2.628 (m, 2H), 2.278 (m, 1H), 2.055 (m, 1H), 1.780 (m, 1H), 1.345 (t, 2H, $J = 7.0$ Hz), 1.128 (d, 6H, $J = 6.0$ Hz).

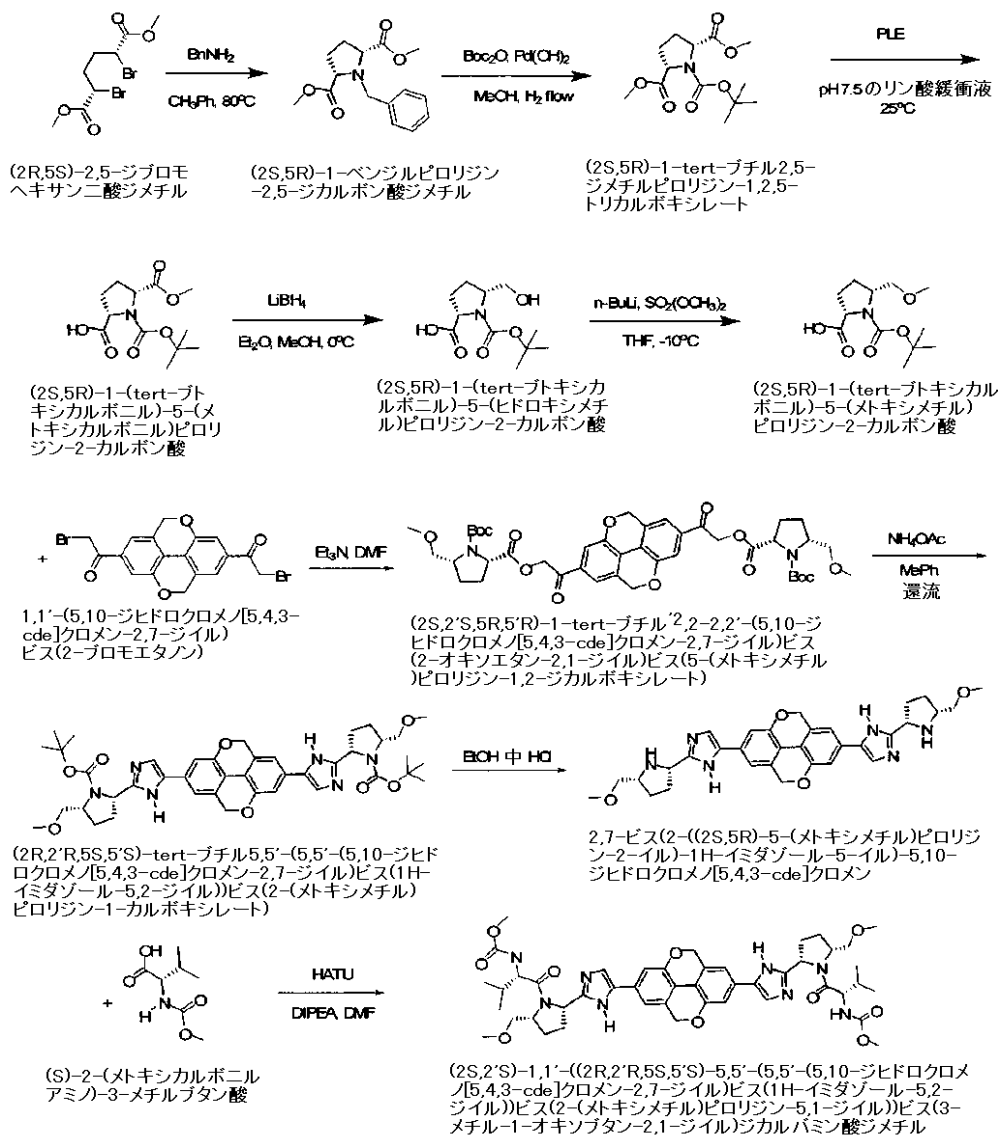
40

50

(実施例 P C)

【3153】

【化1266】



10

20

30

(2S, 5R)-ジメチル-1-ベンジルピロリジン-2, 5-ジカルボキシレート：
100 mLのトルエン中の(2R, 5S)-2, 5-ジブロモヘキサン二酸ジメチル(25.0 g, 69.0 mmol)の80℃の溶液に、ベンジルアミン(25.2 mL, 230 mmol)を滴下により30分間かけて添加した。80℃で16時間後、この反応物を室温まで冷却し、そして濾過した。そのフィルターケーキを60 mLのトルエンで3回洗浄し、そして合わせた濾液を水および飽和塩化アンモニウムで洗浄し、次いで減圧下で濃縮して21.63 gの生成物を得た。そのNMRは表題化合物と一致する。

40

【3154】

(2S, 5R)-1-tert-ブチル2, 5-ジメチルピロリジン-1, 2, 5-トリカルボキシレート：

ジ炭酸ジ-tert-ブチル(1.18 g, 5.5 mmol)を含むメタノール中の(2S, 5R)-1-ベンジルピロリジン-2, 5-ジカルボン酸ジメチル(1.53 g, 5.0 mmol)の0.05 M溶液を、55 mmの20% Pd(OH)₂触媒カートリッ

50

ジに大気圧で完全にH₂で飽和させて1 mL/分で流すことによって、水素化した。その流出物を減圧下で濃縮し、そして高真空下で一晩さらに乾燥させて、2.21 gの生成物を無色油状物として得た。

【3155】

(2S, 5R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸：

(2S, 5R) - 1 - tert-ブチル 2, 5 - ジメチルピロリジン - 1, 2, 5 - トリカルボキシレート (2.21 g, 7.01 mmol) を 100 mL の pH 7.5 のリン酸緩衝液に懸濁させ、そしてブタ肝臓エステラーゼ (500 mg) で 25 °C で 10 日間、pH を 7.5 に維持するために必要に応じて pH を調整しながら処理した。2 N の HCl で pH 4 に酸性化し、そしてジクロロメタンに抽出した。その抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、1.17 g の粗製生成物を得た。

10

【3156】

(2S, 5R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸：

(2S, 5R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - (メトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1.17 g, 4.07 mmol) の、70 mL のジエチルエーテルおよび 0.330 mL のメタノール中の氷冷溶液に、水素化ホウ素リチウム (THF 中 2 M, 4.0 mL, 8.14 mmol) を添加した。10 分後、その氷浴を外し、そしてこの反応物を一晩加熱還流した。反応が進行しなかったため、THF への溶媒交換を行い、そして得られた混合物を 70 °C で一晩加熱した。この反応混合物を 0 °C まで冷却し、そして 1 N の HCl でクエンチし、次いで酢酸エチルに抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、粗製生成物を白色半固体 (886 mg) として得た。

20

【3157】

(2S, 5R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸：

(2S, 5R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (820 mg, 3.34 mmol) の、11 mL の THF 中の溶液を -10 °C の浴内で冷却し、そして n-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M, 6.5 mL, 10.36 mmol) で処理し、そして 1 時間冷たく維持し、次いで硫酸ジメチル (0.380 mL, 4.01 mmol) を添加した。その温度を -5 °C ~ 5 °C に維持し、次いでこの反応混合物を -20 °C のフリーザー内に一晩保持した。この反応を水で冷時クエンチした。次に、この混合物を減圧下で濃縮して THF を除去した。この水性混合物を 2 N の HCl で酸性化し、そして酢酸エチルで抽出した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して 788 mg の粗製生成物を得、次いでこれを、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、199 mg のクリーンな生成物、140 mg の回収された出発物質、および 317 mg の出発混合物と生成物との混合物を得た。

30

【3158】

(2S, 2'S, 5R, 5'R) - 1 - tert-ブチル' 2, 2-2, 2' - (5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3-cde] クロメン - 2, 7 - ジイル) ビス (2 - オキソエタン - 2, 1 - ジイル) ビス (5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート)：

1, 1' - (5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3-cde] クロメン - 2, 7 - ジイル) ビス (2 - プロモエタノン) (139 mg, 0.31 mmol) および (2S, 5R) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (199 mg, 0.77 mmol) の、3 mL の DMF (0.107 mL のトリエチルアミンを含む) 中の混合物を 80 °C で 4 時間加熱した。水 (10 mL) を添加すると沈殿物が形成され、これを減圧濾過により集め、水で洗浄し、そして 1 時間風

40

50

乾させ、その後、高真空下で一晩乾燥させて、粗製生成物（229mg）を暗黄色固体として得た。

【3159】

(2R, 2'R, 5S, 5'S) -tert-ブチル5, 5' - (5, 5' - (5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート) :

(2S, 2'S, 5R, 5'R) -1-tert-ブチル'2, 2-2, 2' - (5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(2-オキソエタン-2, 1-ジイル)ビス(5-(メトキシメチル)ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート) (204mg, 0.252mmol)、酢酸アンモニウム(195mg, 2.52mmol)、トルエン(2.5mL)および2-メトキシプロパノール(0.25mL)の混合物を110℃で一晩加熱した。この混合物を減圧下で濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。(254mg)。

【3160】

2, 7-ビス(2-(2S, 5R) -5-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル) -1H-イミダゾール-5-イル) -5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン :

(2R, 2'R, 5S, 5'S) -5, 5' - (5, 5' - (5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル) (254mg, 0.33mmol) およびエタノール中1.25NのHCl (6mL)の溶液を50℃で3時間加熱し、次いで減圧下で濃縮し、そして高真空下でさらに乾燥させ、そして次の工程で使用した。

【3161】

(2S, 2'S) -1, 1' - ((2R, 2'R, 5S, 5'S) -5, 5' - (5, 5' - (5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5, 2-ジイル))ビス(2-(メトキシメチル)ピロリジン-5, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル :

先の工程から得た2, 7-ビス(2-(2S, 5R) -5-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル) -1H-イミダゾール-5-イル) -5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン、(S) -2-(メトキシカルボニルアミノ) -3-メチルブタン酸(127mg, 0.726mmol)、HATU(276mg, 0.726mmol)およびDIPEA(0.576mL, 3.3mmol)のDMF(1.8mL)中の溶液を室温で1時間攪拌した。その粗製生成物を逆相HPLCにより精製して、生成物をトリフルオロ酢酸塩(75.7mg)として得た。

【3162】

【化1266A】

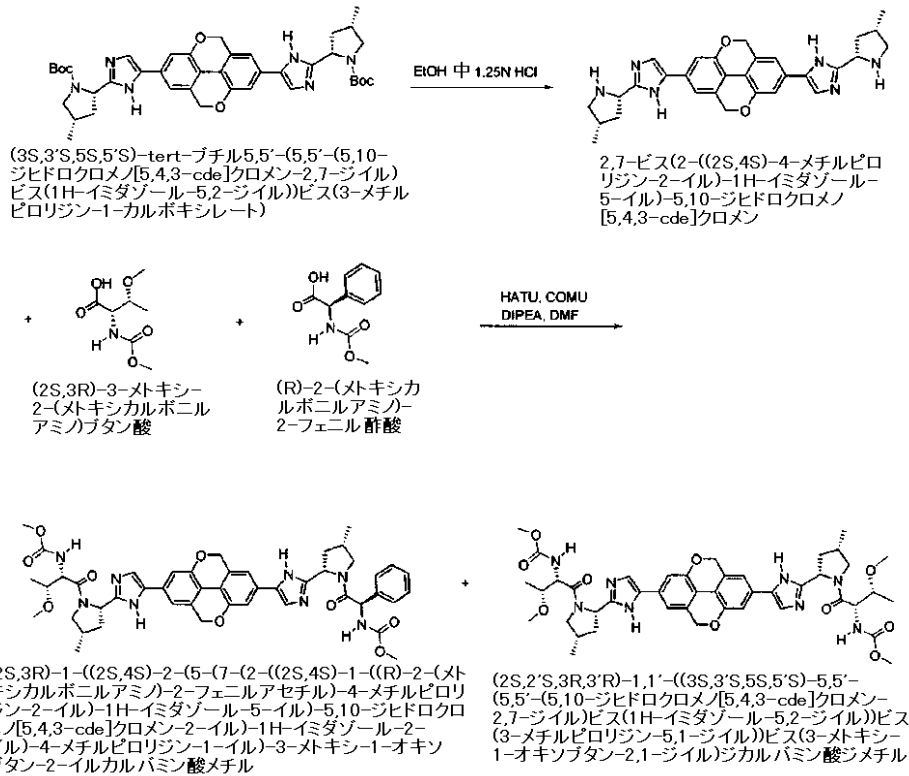
MS (ESI) m/z 883.8 $[M+H]^+$;

^1H NMR (CD_3CN) 7.62 (m, 1H), 7.526 (m, 1H), 7.281 (m, 1H), 7.208 (m, 1H), 7.128 (m, 1H), 7.052 (m, 1H), 6.073 (m, 1H), 5.724 (m, 1H), 5.389-5.201 (m, 4H), 4.240 (m, 1H), 4.070 (m, 1H), 4.070 (m, 1H), 3.962 (s, 1H), 3.615 (m, 2H), 3.507 (m, 8H), 3.332 (m, 6H), 2.375 (m, 2H), 2.303 (m, 4H), 2.128 (m, 2H), 2.108 (m, 4H), 0.966 (m, 12H).

(実施例PE)

【3163】

【化 1 2 6 7】



10

20

30

40

50

(2S,3R)-1-((2S,4S)-2-(5-(7-(2-((2S,4S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メトキシ-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

および

(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-((3S,3'S,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(3-メチルピロリジン-5,1-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル：

(3S,3'S,5S,5'S)-tert-ブチル5,5'-(5,5'-(5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート) (321mg, 0.63mmol) を4mLのエタノール中1.25NのHClで50℃で2時間脱保護し、次いで濃縮した。(2S,3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸(131mg, 0.67mmol)およびHATU(251mg, 0.67mmol)の、3mLのDMF中10%のDIPEA中の混合物を混合し、次いで粗製アミンに添加した。さらなる(2S,3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸(48mg)およびHATU(80mg)を添加した。室温で2時間後、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(100mg)およびCOMU(400mg)を添加し、そしてこの反応物を室温で3時間攪拌した。中間体と表題化合物とを、この生成物混合物から、逆相HPLCによって、トリフルオロ酢酸の塩として精製した。

【 3 1 6 4 】

(2 S , 2 ' S , 3 R , 3 ' R) - 1 , 1 ' - ((3 S , 3 ' S , 5 S , 5 ' S) - 5 , 5 ' - (5 , 5 ' - (5 , 1 0 - ジヒドロクロメノ [5 , 4 , 3 - c d e] クロメン - 2 , 7 - ジイル) ビス (1 H - イミダゾール - 5 , 2 - ジイル)) ビス (3 - メチルピロリジン - 5 , 1 - ジイル)) ビス (3 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2 , 1 - ジイル) ジカルバミン酸ジメチル (5 9 . 5 m g)

【 3 1 6 5 】

【 化 1 2 6 7 A 】

MS (ESI) m/z 855.2 [M + H]⁺;

¹H NMR (CD₃CN) 7.296 (m, 2H), 7.214 (m, 4H), 5.861 (m, 2H), 5.240 (s, 4H), 5.085 (m, 2H), 4.710 (m, 2H), 4.061 (m, 2H), 3.637 (s, 6H), 3.630 (m, 2H), 3.292 (m, 2H), 3.212 (s, 6H), 2.469 (m, 2H), 2.320 (m, 2H), 1.147 (d, 6H, $J = 6.4$ Hz), 1.087 (m, 6H).

10

次いで、(2 S , 3 R) - 3 - メトキシ - 1 - ((2 S , 4 S) - 4 - メチル - 2 - (5 - (7 - (2 - ((2 S , 4 S) - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) - 5 , 1 0 - ジヒドロクロメノ [5 , 4 , 3 - c d e] クロメン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (中間体 , 4 6 m g , 0 . 0 6 7 5 m m o l) を 1 m L の DMF 中 1 0 % の DIPEA 中のさらなる (R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (1 4 m g , 0 . 0 6 7 5 m m o l) および COMU (2 9 m g , 0 . 0 6 7 5 m m o l) で、室温で 1 時間処理した。この混合物を飽和重炭酸ナトリウムと酢酸エチルとの間で分配した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、次いで逆相 HPLC により精製して、生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。(1 8 . 6 m g)。

20

【 3 1 6 6 】

【 化 1 2 6 7 B 】

MS (ESI) m/z 873.7 [M + H]⁺;

¹H NMR (CDCl₃) 7.389 (m, 5H), 7.177 (m, 6H), 5.720 (m, 1H), 5.401 (m, 1H), 5.219 (m, 6H), 4.559 (m, 1H), 3.969 (m, 1H), 3.691 (s, 3H), 3.645 (s, 3H), 3.589 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.173 (s, 3H), 2.507 (m, 2H), 2.427 (m, 2H), 2.348 (m, 1H), 1.826 (m, 2H), 1.167 (m, 6H), 1.036 (m, 3H).

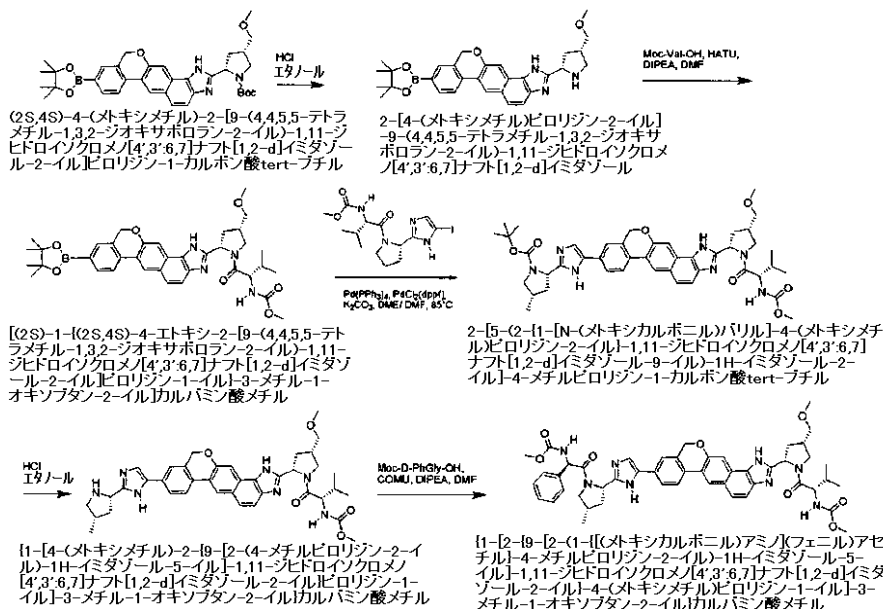
30

(実施例 P F)

【 3 1 6 7 】

40

【化 1 2 6 8】



10

20

(2S, 4S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - [9 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル :

表題化合物を、実施例 L Q においてと同様にして、ただし、(2S, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を (S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸の代わりに使用して得た。

【3168】

2 - [4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 9 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール :

(2S, 4S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - [9 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (310mg, 0.507mmol) を 2mL のエタノール中 1.25N の HCl で処理し、そして室温で 2 時間、次いで 50℃ で 2 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮して、暗黄色固体を得、これを次の工程で直接使用した。

【3169】

[(2S) - 1 - { (2S, 4S) - 4 - エトキシ - 2 - [9 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル] カルバミン酸メチル :

(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (107mg, 0.608mmol)、HATU (231mg, 0.608mmol) および 6mL の DMF 中 10% の DIPEA の混合物を 5 分間予め活性化させ、次いでこれを上記工程から得たアミン塩に添加し、そして一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウムとの間で分配した。その有機相を濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。(103mg)。

【3170】

30

40

50

2-[5-(2-{1-[N-(メトキシカルボニル)バリル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル:

表題化合物を、実施例 LQ においてと同様にして、ただし、[(2S)-1-{(2S, 4S)-4-エトキシ-2-[9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル(103mg, 0.154mmol)を2-[9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの代わりに使用し、そして(S)-1-((S)-2-(5-ヨード-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(58mg, 0.154mmol)を(S)-1-((S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの代わりに使用して得た。(50.0mg)。

【3171】

{1-[4-(メトキシメチル)-2-{9-[2-(4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル:

2-[5-(2-{1-[N-(メトキシカルボニル)バリル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(50mg, 0.063mmol)を2mLのエタノール中1.25NのHClで処理し、そして60℃で2時間加熱し、次いでこれを減圧下で濃縮し、そして高真空下でポンプで乾燥させ、そして次の工程で直接使用した。

【3172】

{1-[2-{9-[2-(1-{[(メトキシカルボニル)アミノ](フェニル)アセチル]-4-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル:

(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(13mg, 0.063mmol)、COMU(30mg, 0.069mmol)の、0.500mLのDMFおよびDIPEA(0.033mL, 0.189mmol)中の混合物を15分間予め活性化させ、その後、それを先の工程から得られた固体の粗製アミン塩に添加し、そして一晩攪拌した。その生成物を逆相HPLCにより精製した。その生成物を、2mLの1:1のアセトニトリル:メタノールに溶解させてポリマー担持カーボネートの予め充填されたカートリッジに通すことによって、遊離塩基に転換した。濃縮および乾燥により、オフホワイトの粉末を得た。(23.3mg)。

【3173】

【化 1 2 6 8 A】

MS (ESI) m/z 883.8 $[M + H]^+$

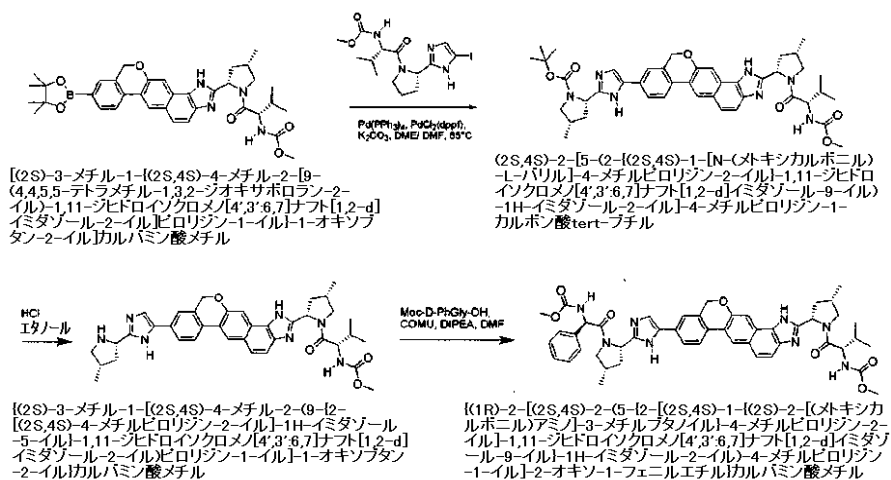
^1H NMR (CD_3CN) 8.176 (s, 1H), 7.778 (m, 1H), 7.596-7.521 (m, 4H), 7.455-7.347 (m, 6H), 7.218 (s, 1H), 5.482 (s, 1H), 5.310 (m, 1H), 5.192 (m, 1H), 4.999 (q, 2H, $J = 14$ Hz), 4.372 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 4.279 (m, 1H), 3.800-3.697 (m, 2H), 3.632 (s, 3H) 3.597-3.445 (m, 7H), 3.355 (s, 3H), 2.876 (m, 2H), 2.761 (m, 1H), 2.583 (m, 2H), 2.220 (m, 2H), 1.764 (m, 1H), 1.070 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 1.020 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 0.898 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz).

10

(実施例 P G)

【3 1 7 4】

【化 1 2 6 9】



20

30

(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル :

表題化合物を、実施例 L Q においてと同様にして、ただし、[(2S) - 3 - メチル - 1 - { (2S, 4S) - 4 - メチル - 2 - [9 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル } - 1 - オキソブタン - 2 - イル] カルバミン酸メチル (307 mg, 0.481 mmol) を 2 - [9 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸の代わりに使用し、そして (S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - ヨード - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチル (181 mg, 0.481 mmol) を (S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - ブロモ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルの代わりに使用して得た。 (200.8 mg)。

40

【3 1 7 5】

{ (2S) - 3 - メチル - 1 - [(2S, 4S) - 4 - メチル - 2 - (9 - { 2 - [(

50

2 S, 4 S) - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル} - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 1 - オキソブタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル:

(2 S, 4 S) - 2 - [5 - (2 - {(2 S, 4 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (200 mg, 0.262 mmol) を 2 mL のエタノール中 1.25 N の HCl で処理し、そして 60 °C で 2 時間加熱し、次いでこれを減圧下で濃縮し、そして高真空下でポンプで乾燥させ、そして次の工程で直接使用した。

10

【3176】

{(1 R) - 2 - [(2 S, 4 S) - 2 - (5 - {2 - [(2 S, 4 S) - 1 - {(2 S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル} - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル} カルバミン酸メチル:

(R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (13 mg, 0.063 mmol)、COMU (30 mg, 0.069 mmol) の、1.5 mL の DMF 中の混合物を 5 分間予め活性化させ、その後、これを先の塩から得たアミンの、1.5 mL の DMF および DIPEA (0.137 mL, 0.786 mmol) 中の溶液に添加し、そして一晩攪拌した。その生成物を逆相 HPLC により精製した。その生成物を、2 mL の 1 : 1 のアセトニトリル : メタノールに溶解させてポリマー担持カーボネートの予め充填されたカートリッジに通すことによって、遊離塩基に転換した。濃縮および乾燥により、オフホワイトの粉末を得た。(25.8 mg)。

20

【3177】

【化1269A】

MS (ESI) m/z 853.8 $[M + H]^+$.

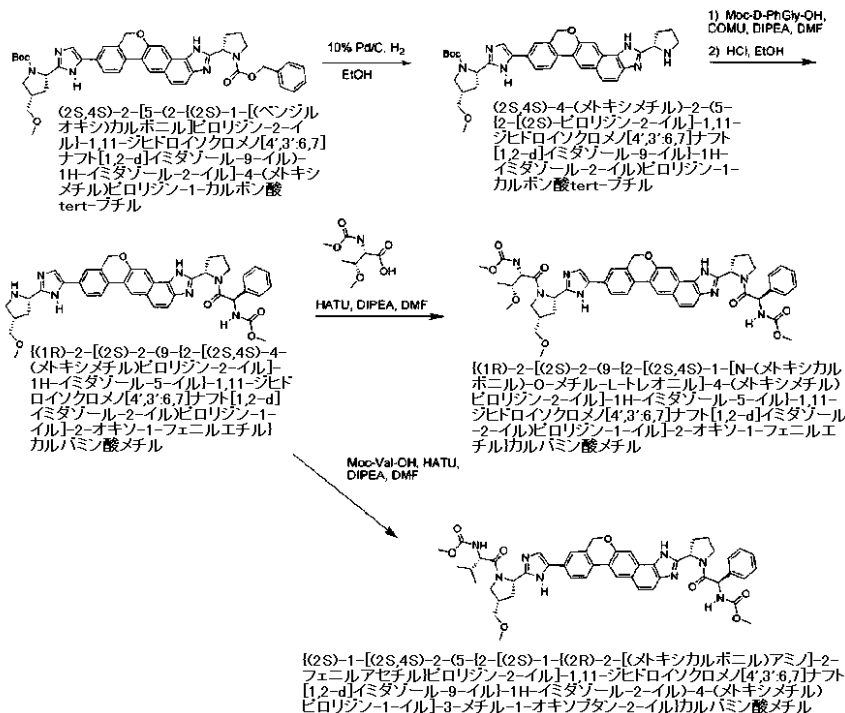
$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN) 8.164 (s, 1H), 7.781 (m, 1H), 7.609 (m, 2H), 7.535 (m, 2H), 7.433-7.305 (m, 6H), 7.229 (s, 1H), 5.482 (s, 1H), 5.290 (m, 1H), 5.191 (m, 1H), 4.997 (m, 2H), 4.372 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 4.267 (m, 1H), 3.735-3.445 (m, 10H), 2.573 (m, 4H), 2.197 (m, 2H), 2.017 (m, 1H), 1.760 (m, 1H), 1.204 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 1.068 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz), 1.010 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz), 0.887 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz).

30

(実施例 PH)

【3178】

【化 1 2 7 0】



10

20

(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S) - 1 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] ピロリジン - 2 - イル } - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル :

表題化合物を、実施例 O F (化合物 (2 S , 4 S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S , 5 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1 , 4 , 5 , 11 - テトラヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル) においてと同様にして、ただし、工程 6 において (S) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を (2 S , 5 S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸の代わりに使用して得た。

30

【 3 1 7 9 】

(2 S , 4 S) - 4 - (メトキシメチル) - 2 - (5 - { 2 - [(2 S) - ピロリジン - 2 - イル] - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル :

40

(2 S , 4 S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S) - 1 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] ピロリジン - 2 - イル } - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (7 2 4 m g , 0 . 9 6 m m o l) と 7 0 m g の 1 0 % P d / C との、 2 0 m L のエタノール中の混合物を、 1 気圧で一晩水素化した。さらなる 1 0 % P d / C (3 0 0 m g) および固体の N a H C O 3 を添加し、そして水素化を 4 時間続けた。セライトでの濾過およびその濾液の減圧下での濃縮により、生成物を暗褐色固体 (4 5 4 m g) として得た。逆相 H P L C により精製して、 6 5 m g の精製された生成物を得た。

【 3 1 8 0 】

50

{(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル:

(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(22mg, 0.105mmol)、COMU(45mg, 0.069mmol)、および(2S, 4S)-4-(メトキシメチル)-2-(5-{2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(65mg, 0.105mmol)の、1.5mLのDMF中10%のDIPEAの混合物を1.5時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウムとの間で分配した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製中間体を8mLのエタノール中1.25NのHClで50℃で4時間で処理した。飽和重炭酸ナトリウムを添加し、そしてその遊離塩基をジクロロメタンに抽出した。(106mg)。

【3181】

{(2S)-1-[(2S, 4S)-2-(5-{2-[(2S)-1-{(2R)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセチル}ピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル:

{(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル(55mg, 0.077mmol)、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(14mg, 0.077mmol)、HATU(32mg, 0.085mmol)および0.4mLのDMF中10%のDIPEAの混合物を室温で1時間攪拌した。その生成物を逆相HPLCにより精製した。その生成物を、2mLの1:1のアセトニトリル:メタノールに溶解させてポリマー担持カーボネートの予め充填されたカートリッジに通すことによって、遊離塩基に転換した。その溶出物を濃縮し、1:1のアセトニトリル:水中1%のTFAに溶解させ、凍結させ、そして凍結乾燥させて、生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。(30.7mg):MS(ESI)m/z 869.9[M+H]⁺。

【3182】

{(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-O-メチル-L-トレオニル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル:

{(1R)-2-[(2S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル(51mg, 0.072mmol)、(2S, 3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸(14mg, 0.072mmol)、HATU(30mg, 0.079mmol)および0.4mLのDMF中10%のDIPEAの混合物を室温で1時間攪拌した。その生成物を逆相HPLCにより精製した。その生成物を、2mLの1:1のアセトニトリル:メタノールに溶解させてポリマー担持カーボネートの予め充填されたカートリッジに通すことによって、遊離塩基に転換した。その溶出物を濃縮し、1:1のアセト

10

20

30

40

50

ニトリル：水中 1 % の T F A に溶解させ、凍結させ、そして凍結乾燥させて、生成物をトリフルオロ酢酸塩として得た。(24 mg)。

【3183】

【化1270A】

MS (ESI) m/z 885.8 $[M+H]^+$;

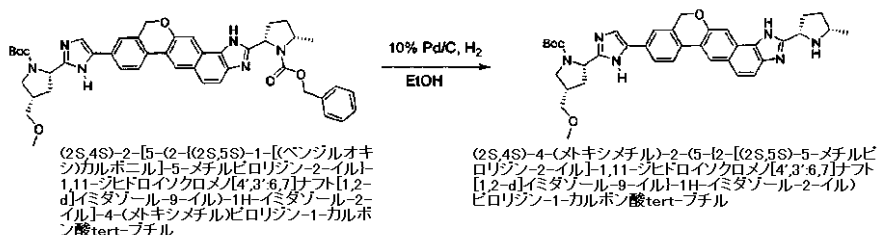
^1H NMR (CD_3CN) 7.635 (s, 1H), 7.434 (m, 3H), 7.330 (m, 4H), 7.233 (m, 1H), 7.164 (m, 1H), 6.983 (m, 1H), 6.747 (m, 2H), 6.127 (m, 1H), 5.584 (d, 1H, $J = 6.4$ Hz), 5.431 (m, 1H), 5.145 (m, 1H), 4.729 (s, 2H), 4.442 (m, 1H), 4.029 (m, 2H), 3.838 (m, 1H), 3.662-3.534 (m, 2H), 3.572 (s, 3H) 3.552 (s, 3H), 3.444-3.310 (m, 3H), 3.240 (s, 3H), 3.225 (s, 3H), 2.618 (m, 1H), 2.464 (m, 1H), 2.304 (m, 1H), 2.129 (m, 1H), 2.041 (m, 1H), 1.899 (m, 2H), 1.107 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz).

10

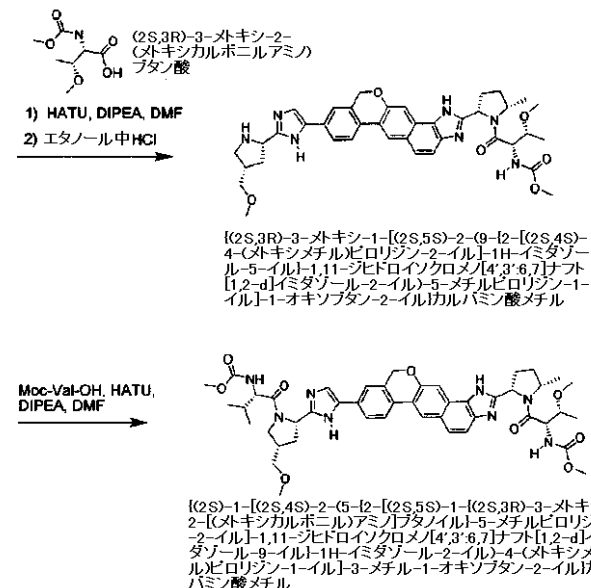
(実施例 P I)

【3184】

【化1271】



20



30

40

(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2S, 5S) - 1 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル :
表題化合物を、実施例 OF (化合物 (2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イ

50

ル} - 1, 4, 5, 11-テトラヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル) においてと同様にして、ただし、(2S, 5S) - 1- (ベンジルオキシカルボニル) - 5-メチルピロリジン-2-カルボン酸を (2S, 5S) - 1- ((S) - 2- (メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタノイル) - 5-メチルピロリジン-2-カルボン酸の代わりに使用して得た。

【3185】

(2S, 4S) - 4- (メトキシメチル) - 2- (5- {2- [(2S, 5S) - 5-メチルピロリジン-2-イル] - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル :

プロリン (830mg, 1.08mmol) および 100mg の 10% Pd/C の、20mL のエタノール中の混合物を 1 気圧で一晩水素化した。さらなる 10% Pd/C (300mg) および固体の NaHCO₃ を添加し、そして水素化を 4 時間続けた。セライトでの濾過およびその濾液の減圧下での濃縮により、生成物を暗褐色固体 (722mg) として得た。逆相 HPLC により精製して、100mg の精製された生成物を得た。

【3186】

{(2S, 3R) - 3-メトキシ-1- [(2S, 5S) - 2- (9- {2- [(2S, 4S) - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-2-イル] - 1H-イミダゾール-5-イル} - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) - 5-メチルピロリジン-1-イル] - 1-オキソブタン-2-イル} カルバミン酸メチル :

(2S, 4S) - 4- (メトキシメチル) - 2- (5- {2- [(2S, 5S) - 5-メチルピロリジン-2-イル] - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (101mg, 0.159mmol)、(2S, 3R) - 3-メトキシ-2- (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (30mg, 0.159mmol)、HATU (61mg, 0.159mmol) および 2mL の DMF 中 10% の DIPEA の混合物を、室温で 1.5 時間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウムを添加し、そしてその生成物をジクロロメタンに抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗製生成物を 5mL のエタノール中 1.25N の HCl で 50℃ で 4 時間処理し、次いでこれを減圧下で濃縮した。飽和重炭酸ナトリウムを添加し、そしてその生成物をジクロロメタンに抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。(74.6mg)。

【3187】

{(2S) - 1- [(2S, 4S) - 2- (5- {2- [(2S, 5S) - 1- {(2S, 3R) - 3-メトキシ-2- [(メトキシカルボニル) アミノ] ブタノイル} - 5-メチルピロリジン-2-イル] - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-1-オキソブタン-2-イル} カルバミン酸メチル :

{(2S, 3R) - 3-メトキシ-1- [(2S, 5S) - 2- (9- {2- [(2S, 4S) - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-2-イル] - 1H-イミダゾール-5-イル} - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル) - 5-メチルピロリジン-1-イル] - 1-オキソブタン-2-イル} カルバミン酸メチル (74.6mg, 0.105mmol)、(S) - 2- (メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタン酸 (18.5mg, 0.105mmol)、HATU (44mg, 0.116mmol) および 0.6mL の DMF 中 10% の DIPEA の混合物を室温で 1 時間攪拌した。その生成物を逆相 HPLC により精製した。(48.1mg)。

10

20

30

40

50

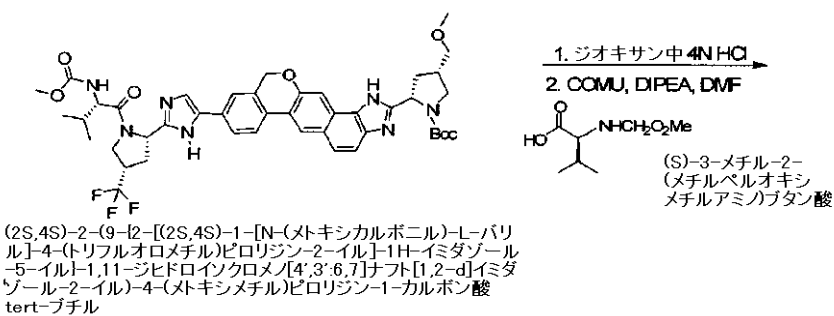
MS (ESI) m/z 866. 1 [M+H]⁺。

【3188】

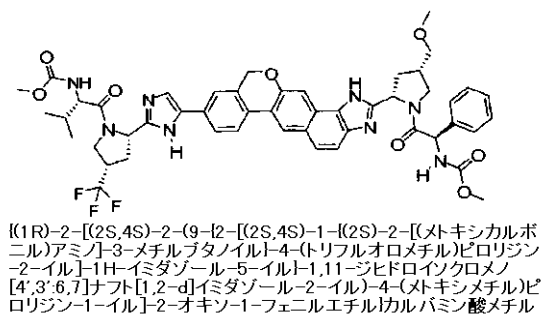
(実施例 P J)

【3189】

【化1272】



10



20

(2S, 4S) - 2 - (9 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル} - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル :

30

表題化合物を、化合物 (2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル についての実施例 OF においてと同様に、(2S, 4S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を (2S, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸の代わりに使用し、そして (2S, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸を (2S, 5S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸の代わりに使用することによって調製した。

40

【3190】

{ (1R) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (9 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル} - 4 - (トリフルオロメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル} - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル} カルバミン酸メチル :

50

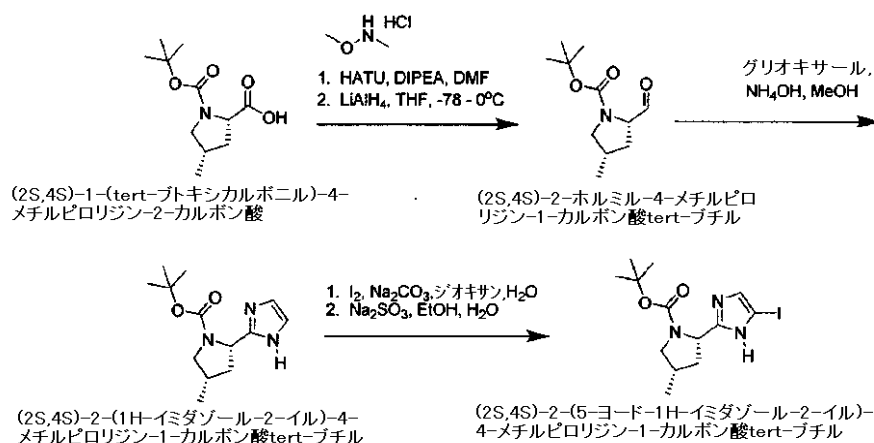
(2S, 4S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (<0.412 mmol, 先の工程から得た粗製物) を 6 mL のジオキサン中 4 N の HCl で室温で一晩、次いで 50 °C で 1 時間処理した。ジエチルエーテル (20 mL) を添加し、そして塩酸塩の沈殿物を減圧濾過により集めた。(126 mg, 0.16 mmol)。この物質を、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (34 mg, 0.16 mmol)、COMU (70 mg, 0.16 mmol)、および 1.6 mL の DMF 中 10 % の DIPEA と合わせた。室温で 1 時間後、この混合物を 25 mL の飽和重炭酸ナトリウムに攪拌しながら滴下により添加し、そして得られた沈殿物を減圧濾過により集めた。そして 2 mL の水で洗浄した。その生成物を精製し、次いで逆相 HPLC により再度精製した。(3.5 mg)。
MS (ESI) m/z 938.1 [M+H]⁺。

【3191】

(実施例 PK)

【3192】

【化1273】



(2S, 4S)-2-ホルミル-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル:

(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メチルピロリジン-2-カルボン酸 (5.2 g, 22.7 mmol)、O, N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.4 g, 24.9 mmol)、HATU (10.4 g, 27.2 mmol) および DIPEA (9.5 mL, 54.5 mmol) の、114 mL の DMF 中の混合物を室温で一晩攪拌した。この混合物を酢酸エチルに抽出し、そして飽和重炭酸塩および水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。次いで、これをジエチルエーテル (100 mL) に溶解させ、そして水で洗浄して残留 DMF を除去し、乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、(2S, 4S)-2-(メトキシ(メチル)カルバモイル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの淡黄色油状物 (5.30 g, 19.5 mmol) にした。

【3193】

(2S, 4S)-2-(メトキシ(メチル)カルバモイル)-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (5.30 g, 19.5 mmol) を 120 mL の THF に溶解させ、-78 °C まで冷却し、そして水素化リチウムアルミニウム (THF 中 1 M, 19.5 mL, 19.5 mmol) を添加漏斗で滴下することにより処理した。1 時間

後、この混合物を 0℃にし、そしてこの温度で 2 時間維持した。50 mL の水中 3.0 g の KHSO_4 を滴下により添加することによってこれをクエンチし、氷浴から外し、そして室温で 15 分間攪拌した。その生成物を 75 mL ずつの酢酸エチルで 3 回抽出し、そしてブラインで洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製 (2S, 4S) - 2 - ホルミル - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを得た。(4.89 g) を得た。

【3194】

(2S, 4S) - 2 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル:

(2S, 4S) - 2 - ホルミル - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (4.89 g, 22.9 mmol)、水酸化アンモニウム (17 mL) および水 (17 mL) の溶液に、グリオキサール (水中 40%, 14.6 mL, 128 mmol) を滴下により添加し、そして得られた混合物を室温で一晩攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム (100 mL) を添加し、そしてこの混合物を 75 mL ずつのジクロロメタンで 4 回で抽出した。その有機相を、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、次いでシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、合計 3.76 g の生成物を得た。

10

【3195】

(2S, 4S) - 2 - (5 - ヨード - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル:

(2S, 4S) - 2 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1.0 g, 3.97 mmol)、ヨウ素 (2.22 g, 8.75 mmol) および炭酸ナトリウム (1.3 g, 12.31 mmol) の、20 mL のジオキサンおよび 13.25 mL の水中の混合物を箔で覆い、そして室温で一晩攪拌した。この混合物を酢酸エチルで希釈し、そして 10% のチオ硫酸ナトリウム (5 mL) で処理し、そして 10 分間攪拌した。その有機相をブラインで洗浄し、次いでその水相を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製 (2S, 4S) - 2 - (4, 5 - ジヨード - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2.25 g) を淡黄色固体として得た。

20

【3196】

(2S, 4S) - 2 - (4, 5 - ジヨード - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (2.25 g, 4.4 mmol) の、18 mL のエタノールおよび 18 mL の水中の溶液を亜硫酸ナトリウム (5.59 g, 44.4 mmol) で処理し、そして 90℃で一晩加熱した。この混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。その水相をさらなる酢酸エチルで抽出し、そして合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、766 mg の (2S, 4S) - 2 - (5 - ヨード - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを得た。

30

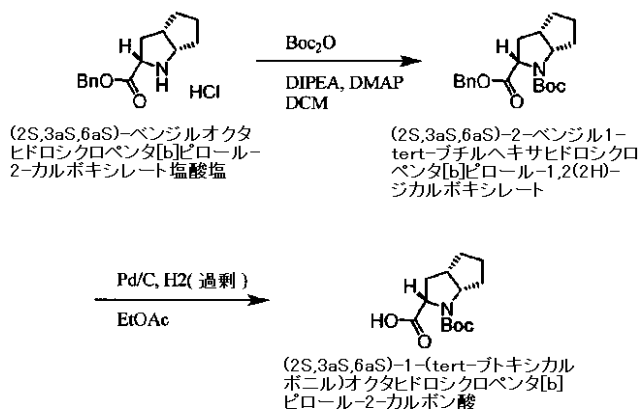
【3197】

(実施例 PL)

40

【3198】

【化 1 2 7 4】



10

(2S, 3aS, 6aS) - 2 - ベンジル 1 - tert - ブチルヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 1, 2 (2H) - ジカルボキシレート：市販の (2S, 3aS, 6aS) - 2 - ベンジル 1 - tert - ブチルヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 1, 2 (2H) - ジカルボキシレート (4.70 g, 16.68 mmol) の、塩化メチレン (42 mL) 中の溶液に、ジ炭酸ジ - tert - ブチル (7.28 g, 33.36 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (5.82 mL, 33.36 mmol) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (0.20 g, 1.67 mmol) を添加した。この溶液を空気下で 16 時間攪拌した。完了したら、この反応物を減圧中で濃縮し、酢酸エチルで希釈し、そして 1 N の HCl で洗浄した。その水層を酢酸エチルで 2 回逆抽出し、そして合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中 5% ~ 40% の酢酸エチル) により精製して、(2S, 3aS, 6aS) - 2 - ベンジル 1 - tert - ブチルヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 1, 2 (2H) - ジカルボキシレートを得、これをさらに精製せずに使用した。MS (ESI) m/z 368.47 [M + Na]⁺。

20

30

【3199】

(2S, 3aS, 6aS) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 2 - カルボン酸：攪拌棒および (2S, 3aS, 6aS) - 2 - ベンジル 1 - tert - ブチルヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 1, 2 (2H) - ジカルボキシレート (5.76 g, 16.68 mmol) を入れた 250 mL の丸底フラスコに、10% の炭素担持パラジウム (1.77 g) を添加した。エタノールをこの混合物上に注ぎ、そしてこの反応混合物を排気して水素ガスでフラッシュすることを 3 回行った。この懸濁物を水素雰囲気下室温で 24 時間攪拌した。完了したら、この反応混合物をセライトで濾過し、そして濃縮して、(2S, 3aS, 6aS) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 2 - カルボン酸 (4.45 g, >99%) を得た。MS (ESI) m/z 256.21 [M + H]⁺。

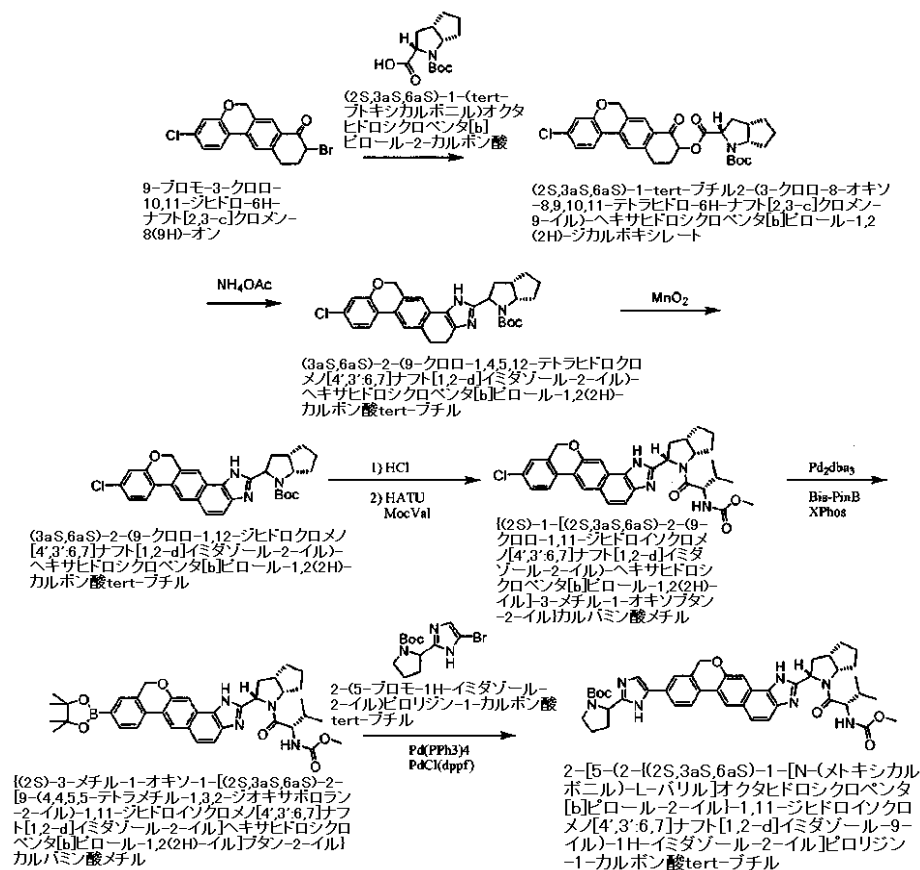
40

【3200】

(実施例 PM)

【3201】

【化 1 2 7 5】



10

20

2-[5-(2-{(2S,3aS,6aS)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: この化合物を、(2R)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-3,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルと類似の様式で、(2S,3aS,6aS)-1-(tert-ブトキシカルボニル)オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-カルボン酸を9-ブロモ-3-クロロ-10,11-ジヒドロ-6H-ナフト[2,3-c]クロメン-8(9H)-オンの最初のアシル化のために代わりに使用して作製した。2-[5-(2-{(2S,3aS,6aS)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成における反応は、(2R)-2-[5-(2-{(2S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-3,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成においてと類似の生成物収率を与えた。MS (ESI) m/z 774.1 [M+H]⁺。

30

40

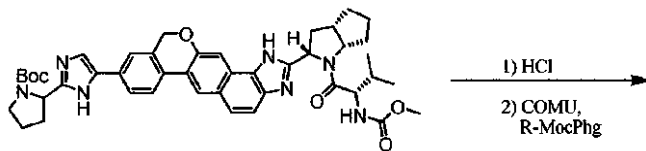
【3202】

(実施例 PN)

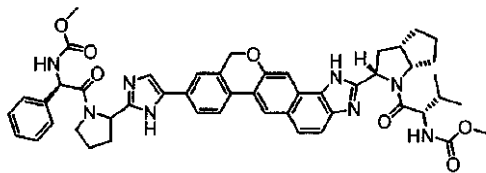
【3203】

50

【化 1 2 7 6】



2-[5-(2-[(2S,3aS,6aS)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



[(1R)-2-[2-[5-[2-[(2S,3aS,6aS)-1-(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル]カルバミン酸メチル

10

20

{ (1R) - 2 - [2 - (5 - { 2 - [(2 S , 3 a S , 6 a S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 2 - イル } - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル } カルバミン酸メチル : 2 - [5 - (2 - { (2 S , 3 a S , 6 a S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 2 - イル } - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 1 2 8 g , 0 . 1 6 5 m m o l) の、CH₂Cl₂ (1 . 6 m L) と MeOH (0 . 3 3 m L) との混合物中の溶液に、HCl (1 , 4 - ジオキサン中 4 M , 1 . 2 4 m L , 4 . 9 m m o l) を添加した。この溶液を室温で 1 . 5 時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。

30

【3204】

この中間体を CH₂Cl₂ (1 . 6 m L) に溶解させた。次いで、(R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (0 . 0 5 2 g , 0 . 2 5 m m o l) および DIPEA (0 . 0 8 7 m L , 0 . 4 9 6 m m o l) をこの溶液に添加した。この反応混合物を - 4 0 °C (外部温度 , MeCN / CO₂ (s) 浴) まで冷却した。次いで、COMU (0 . 1 1 3 g , 0 . 2 6 5 m m o l) を添加し、そして溶液を 1 . 5 時間かけて 0 °C まで温めた。LCMS により確認して完了したら、この溶液を DMF で希釈し、そして濃縮した。その粗製生成物を分取 HPLC (Gemini カラム , 10 % ~ 47 % の MeCN / H₂O (0 . 1 % の TFA を含む)) により精製し、そして所望の画分を合わせた。水層が残るまでこの溶液を濃縮し、そしてこの溶液が塩基性になるまで水性重炭酸塩 (飽和) をゆっくりと添加した。得られたスラリーを室温で 2 時間攪拌し、そして濾過した。得られた固体を減圧中で乾燥させて、{ (1R) - 2 - [2 - (5 - { 2 - [(2 S , 3 a S , 6 a S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 2 - イル } - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル } カルバミン酸メチル (0 . 0 6 8 g , 48 %) を得た。

40

【3205】

50

【化 1 2 7 6 A】

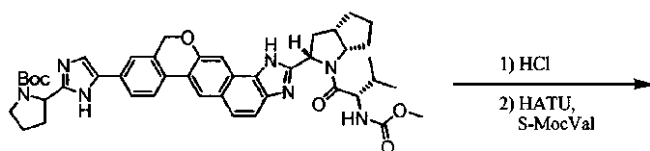
MS (ESI) m/z 865.7 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.44 – 8.30 (m, 1H), 8.02 – 7.82 (m, 2H), 7.81 – 7.58 (m, 4H), 7.50 – 7.11 (m, 6H), 7.09 – 6.83 (m, 2H), 5.72 – 5.45 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 5.34 – 5.28 (m, 1H), 5.22 (s, 3H), 4.69 – 4.64 (m, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 4.03 – 3.98 (m, 1H), 3.96 – 3.91 (m, 1H), 3.66 (d, 4H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.88 – 2.83 (m, 1H), 2.58 – 2.48 (m, 1H), 2.27 – 2.12 (m, 4H), 2.11 – 2.00 (m, 3H), 2.00 – 1.89 (m, 2H), 1.77 – 1.72 (m, 1H), 1.31 – 1.04 (m, 3H), 0.93 (d, 6H).

10

(実施例 P O)

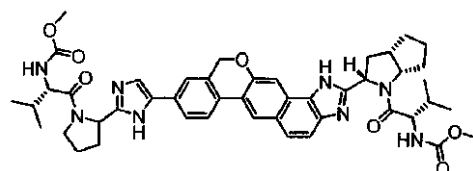
【 3 2 0 6 】

【化 1 2 7 7】



2-[5-(2-[(2S,3aS,6aS)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

20



[(2S)-1-[2-(5-[2-[(2S,3aS,6aS)-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル

30

{ (2S) - 1 - [2 - (5 - { 2 - [(2S, 3aS, 6aS) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル } - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル : 2 - [5 - (2 - { (2S, 3aS, 6aS) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 2 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0 . 030 g, 0 . 039 mmol) の、 CH_2Cl_2 (0 . 39 mL) と MeOH (0 . 078 mL) との混合物中の溶液に、HCl (1, 4 - ジオキサン中 4 M, 0 . 29 mL, 1 . 16 mmol) を添加した。この溶液を室温で 1 . 5 時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。

40

【 3 2 0 7 】

この中間体を CH_2Cl_2 (0 . 39 mL) に溶解させた。次いで、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (0 . 007 g, 0 . 043 mmol)

50

および DIPEA (0.020 mL, 0.116 mmol) をこの溶液に添加した。HATU (0.018 g, 0.047 mmol) を添加し、そして溶液を室温で攪拌した。完了したら、この溶液を DMF で希釈し、そして濃縮した。その粗製生成物を分取 HPLC (Gemini カラム, 10%~47% の MeCN/H₂O (0.1% の TFA を含む)) により精製し、そして所望の画分を合わせ、そして凍結乾燥させて、{(2S)-1-[2-(5-{2-[(2S, 3aS, 6aS)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル (0.010 g, 31%) を得た。MS (ESI) m/z 832.2 [M+H]⁺。

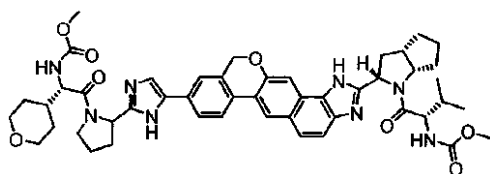
10

【3208】

(実施例 PP)

【3209】

【化1278】



[(1S)-2-[2-(5-{2-[(2S,3aS,6aS)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]カルバミン酸メチル

20

[(1S)-2-[2-(5-{2-[(2S, 3aS, 6aS)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]カルバミン酸メチル: この化合物を、{(2S)-1-[2-(5-{2-[(2S, 3aS, 6aS)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチルと類似の様式で、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸の代わりに使用して作製して、[(1S)-2-[2-(5-{2-[(2S, 3aS, 6aS)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル]カルバミン酸メチル (0.039, 56%) を得た。MS (ESI) m/z 874.34 [M+H]⁺。

30

40

【3210】

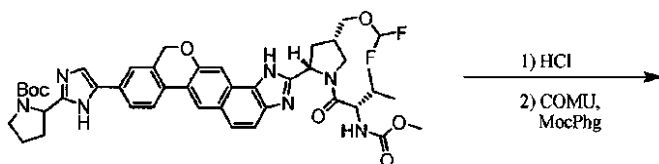
【化 1 2 7 8 A】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.58 (s, 2H), 8.26 – 8.08 (m, 2H), 7.96 – 7.75 (m, 4H), 7.65 – 7.54 (m, 5H), 5.36 – 5.11 (m, 4H), 4.34 – 4.04 (m, 4H), 3.97 – 3.79 (m, 4H), 3.65 (s, 4H), 3.53 – 3.44 (m, 2H), 2.68 – 2.47 (m, 4H), 2.32 – 2.02 (m, 7H), 1.95 – 1.82 (m, 3H), 1.77 – 1.54 (m, 4H), 1.49 – 1.24 (m, 5H), 1.10 – 0.99 (m, 3H), 0.92 – 0.85 (m, 4H).

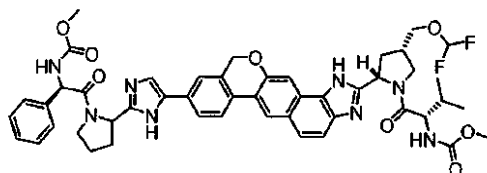
(実施例 P Q)

【 3 2 1 1 】

【化 1 2 7 9】



2-[5-(2-[(2S,4S)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



[(1R)-2-[2-[5-[2-[(2S,4S)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル]カルバミン酸メチル

10

20

30

40

50

2-[5-(2-{(2S,4S)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:この化合物を、2-[5-(2-{(2S,3aS,6aS)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルと類似の様式で、(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]ピロリジン-2-カルボン酸を9-ブロモ-3-クロロ-10,11-ジヒドロ-6H-ナフト[2,3-c]クロメン-8(9H)-オンの最初のアルキル化のために代わりに使用して作製した。2-[5-(2-{(2S,4S)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成における反応は、2-[5-(2-{(2S,3aS,6aS)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成においてと類似の生成物

収率を与えた。

【3212】

【化1279A】

MS (ESI) m/z 815.04 $[M + H]^+$.

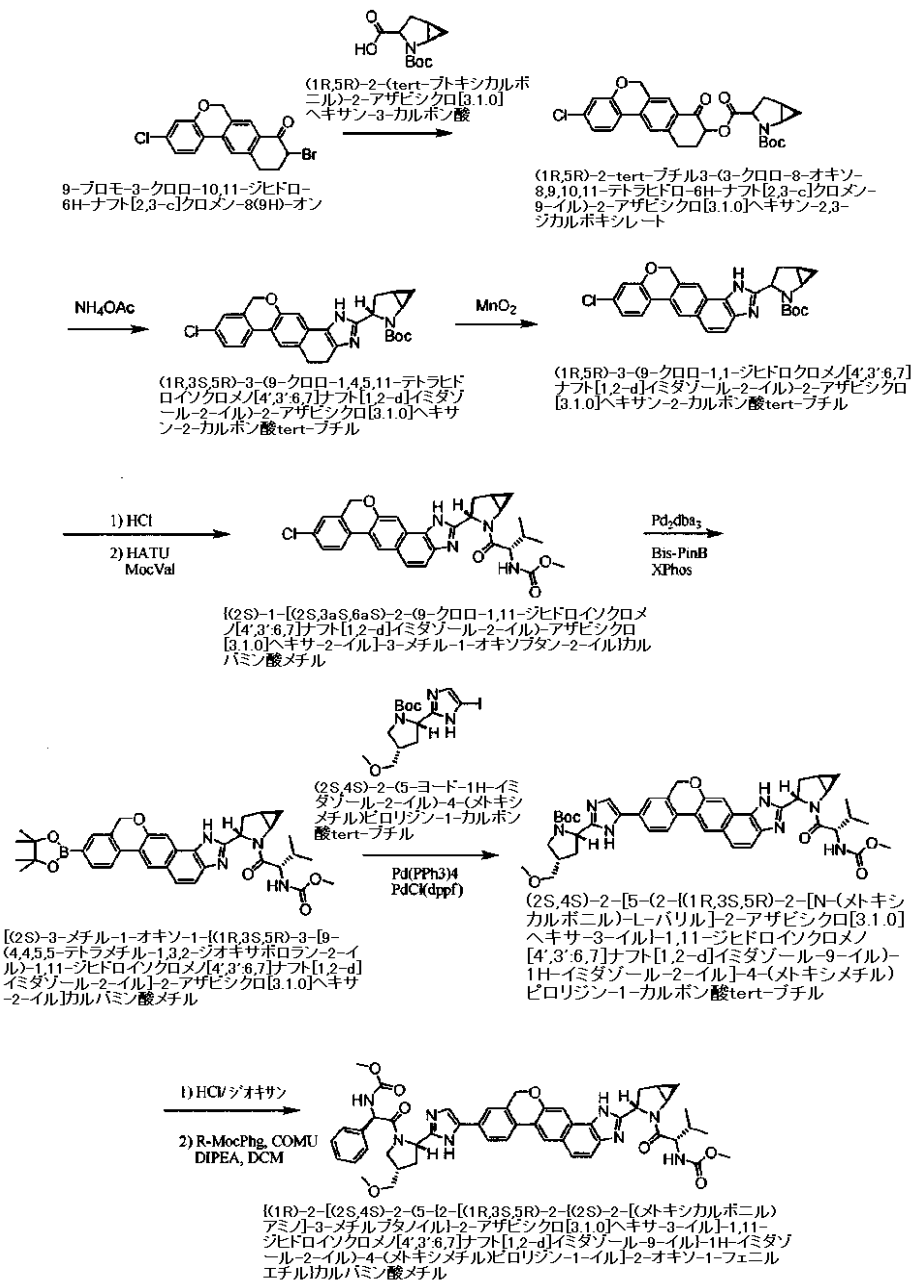
^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.58 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.96 – 7.85 (m, 3H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 4H), 7.10 (s, 1H), 6.46 (t, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.39 – 5.36 (m, 1H), 5.31 – 5.28 (m, 2H), 4.43 – 4.36 (m, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.13 – 4.02 (m, 3H), 3.75 – 3.62 (m, 7H), 3.51 – 3.47 (m, 1H), 3.18 – 3.11 (m, 2H), 2.93 – 2.83 (m, 2H), 2.75 – 2.69 (m, 1H), 2.47 – 2.36 (m, 2H), 2.23 – 2.09 (m, 3H), 2.01 – 1.94 (m, 2H), 0.87 (dd, 6H).

10

(実施例PR)

【3213】

【化1280】



20

30

40

50

(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (1R, 3S, 5R) - 2 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル} - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル : この化合物を、(2R) - 2 - [5 - (2 - { (2S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] ピロリジン - 2 - イル} - 3, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルと類似の様式で、(1R, 5R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - カルボン酸を 9 - ブロモ - 3 - クロロ - 10, 11 - ジヒドロ - 6H - ナフト [2, 3 - c] クロメン - 8 (9H) - オンの最初のアルキル化のために代わりに使用し、そして (2S, 4S) - 2 - (5 - ヨード - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを Suzuki - Miyara カップリングのために代わりに使用して、作製した。(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (1R, 3S, 5R) - 2 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル} - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの合成における反応は、(2R) - 2 - [5 - (2 - { (2S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] ピロリジン - 2 - イル} - 3, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの合成においてと類似の生成物収率を与えた。MS (ESI) m/z 791. 0 [M + H]⁺。

10

20

30

40

50

【3214】

{ (1R) - 2 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(1R, 3S, 5R) - 2 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル} - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル} カルバミン酸メチル : (2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (1R, 3S, 5R) - 2 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 2 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサ - 3 - イル} - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0. 060 g, 0. 076 mmol) の、CH₂Cl₂ (0. 76 mL) と MeOH (0. 15 mL) との混合物中の溶液に、HCl (1, 4 - ジオキサン中 4M, 0. 570 mL, 2. 28 mmol) を添加した。この溶液を室温で 2 時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。

【3215】

この中間体を CH₂Cl₂ (0. 76 mL) に溶解させた。次いで、(R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (0. 024 g, 0. 114 mmol) および DIPEA (0. 040 mL, 0. 228 mmol) をこの溶液に添加した。この反応混合物を -40℃ (外部温度, MeCN / CO₂ (s) 浴) まで冷却した。次いで、COMU (0. 052 g, 0. 122 mmol) を添加し、そして溶液を 0℃ まで 1. 5 時間かけて温めた。LCMS により確認して完了したら、この溶液を DMF で希釈し、そして濃縮した。その粗製生成物を分取 HPLC (Gemini カラム, 10% ~ 45% の MeCN / H₂O (0. 1% の TFA を含む)) により精製し、そして凍結乾燥させて、{

(1R)-2-[(2S,4S)-2-(5-{2-[(1R,3S,5R)-2-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル(0.028g, 42%)を得た。MS(ESI) m/z 881.8 [M+H]⁺。

【3216】

【化1280A】

10

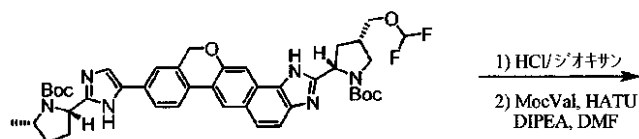
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.45–8.33 (m, 1H), 8.02–7.94 (m, 1H), 7.91–7.75 (m, 2H), 7.72–7.67 (m, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59–7.34 (m, 6H), 7.09–6.91 (m, 2H), 5.62–5.38 (m, 2H), 5.29 (t, 1H), 5.24–5.09 (m, 3H), 4.61 (d, 1H), 4.37–4.26 (m, 1H), 3.83–3.73 (m, 1H), 3.69–3.56 (m, 6H), 3.50–3.40 (m, 1H), 3.20–3.11 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.63–2.50 (m, 2H), 2.47–2.34 (m, 2H), 2.29–2.13 (m, 2H), 2.10–1.95 (m, 2H), 1.37–1.23 (m, 3H), 1.19–1.10 (m, 1H), 1.03–0.78 (m, 7H).

20

(実施例PS)

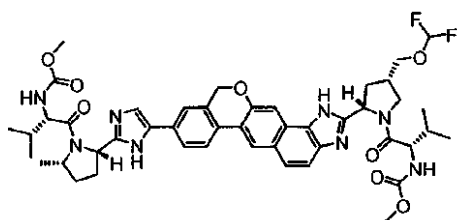
【3217】

【化1281】



30

(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



[(2S)-1-[(2S,5S)-2-(5-{2-[(2S,4S)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル

40

(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:この化合物を、(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1

50

- [N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルと類似の様式で、(2S, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-カルボン酸を3-(2-プロモアセチル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c, g]クロメン-8(9H)-オンの最初のアルキル化のために代わりに使用し、そして(2S, 4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-((ジフルオロメトキシ)メチル)ピロリジン-2-カルボン酸をこの手順における他のアルキル化のために代わりに使用して、作製した。(2S, 4S)-2-(9-{2-[(2S, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成における反応は、(2S, 4S)-2-[5-(2-{(2S, 5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルの合成においてと類似の生成物収率を与えた。MS (ESI) m/z 772.03 [M+H]⁺。

10

20

【3218】

{(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(5-{2-[(2S, 4S)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル。(2S, 4S)-2-(9-{2-[(2S, 5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(0.081g, 0.105mmol)の、CH₂Cl₂(1.05mL)とMeOH(0.210mL)との混合物中の溶液に、HCl(1, 4-ジオキサン中4M, 0.788mL, 3.15mmol)を添加した。この溶液を室温で2時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。

30

40

【3219】

この中間体をCH₂Cl₂(1.05mL)に溶解させた。次いで、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(0.040g, 0.231mmol)およびDIPEA(0.055mL, 0.315mmol)をこの溶液に添加した。HATU(0.176g, 0.462mmol)を添加し、そして溶液を室温で攪拌した。完了したら、この溶液をDMFで希釈し、そして濃縮した。その粗製生成物を分取HPLC(Geminiカラム, 10%~45%のMeCN/H₂O(0.1%のTFAを含む))により精製し、そして所望の画分を合わせた。水層が残るまでこの溶液を濃縮し、そしてこの溶液が塩基性になるまで、水性重炭酸塩(飽和)をゆっくりと添加した。得られたスラリーを室温で2攪拌し、そして濾過した。得られた固体を減圧中で乾燥させて、{(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(5-{2-[(2S, 4S)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-9-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル(0.025g, 27%)を得た。MS (ESI) m/z 886.1 [M+H]⁺。

50

【 3 2 2 0 】

【 化 1 2 8 1 A 】

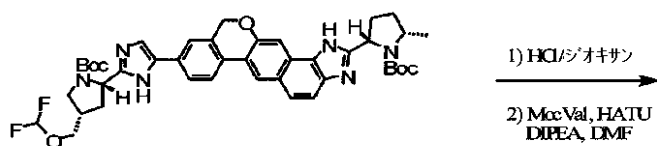
¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.49 – 8.25 (m, 2H), 8.08 – 7.82 (m, 2H), 7.79 – 7.27 (m, 5H), 6.45 (t, 1H), 5.36 – 5.26 (m, 1H), 5.22 – 5.07 (m, 3H), 4.78 – 4.49 (m, 2H), 4.45 – 4.19 (m, 3H), 4.16 – 4.05 (m, 2H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.85 – 3.71 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.88 – 2.70 (m, 2H), 2.69 – 2.49 (m, 2H), 2.42 – 2.26 (m, 2H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 2.07 – 1.87 (m, 3H), 1.51 (d, 2H), 1.34 – 1.20 (m, 2H), 1.17 – 0.76 (m, 12H).

10

(実施例 P T)

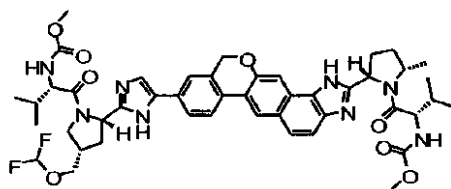
【 3 2 2 1 】

【 化 1 2 8 2 】



(2S,4S)-2-(5-[2-[(2S,5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]ピロリジン-1-カルボン酸

20



{(2S)-1-[(2S,4S)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]-2-(5-[2-[(2S,5S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチルピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル

30

(2S, 4S) – 2 – (5 – { 2 – [(2S, 5S) – 1 – (tert-ブトキシカルボニル) – 5 – メチルピロリジン – 2 – イル] – 1, 11 – ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 – d] イミダゾール – 9 – イル} – 1H – イミダゾール – 2 – イル) – 4 – [(ジフルオロメトキシ) メチル] ピロリジン – 1 – カルボン酸 tert-ブチル: この化合物を、(2S, 4S) – 2 – [5 – (2 – { (2S, 5S) – 1 – [N – (メトキシカルボニル) – L – バリル] – 5 – メチルピロリジン – 2 – イル} – 1, 11 – ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 – d] イミダゾール – 9 – イル) – 1H – イミダゾール – 2 – イル] – 4 – (メトキシメチル) ピロリジン – 1 – カルボン酸 tert-ブチルと類似の様式で、(2S, 4S) – 1 – (tert-ブトキシカルボニル) – 4 – ((ジフルオロメトキシ) メチル) ピロリジン – 2 – カルボン酸を 3 – (2 – プロモアセチル) – 10, 11 – ジヒドロ – 5H – ジベンゾ [c, g] クロメン – 8 (9H) – オンのアルキル化のために代わりに使用し、そして (2S, 5S) – 1 – (tert-ブトキシカルボニル) – 5 – メチルピロリジン – 2 – カルボン酸をこの手順における他のアルキル化のために代わりに使用して、作製した。(2S, 4S) – 2 – (5 – { 2 – [(2S, 5S) – 1 – (tert-ブトキシカルボニル) – 5 –

40

50

ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) - 4- [(ジフルオロメトキシ) メチル] ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成における反応は、(2S, 4S) - 2- [5- (2- { (2S, 5S) - 1- [N- (メトキシカルボニル) - L-バリル] - 5-メチルピロリジン-2-イル} - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成においてと類似の生成物収率を与えた。MS (ESI) m/z 772. 31 [M+H]⁺。

【3222】

{ (2S) - 1- [(2S, 4S) - 4- [(ジフルオロメトキシ) メチル] - 2- (5- {2- [(2S, 5S) - 1- { (2S) - 2- [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3-メチルブタノイル} - 5-メチルピロリジン-2-イル] - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-1-オキソブタン-2-イル} カルバミン酸メチル: CH₂Cl₂ (0. 739 mL) と MeOH (0. 148 mL) との混合物の (2S, 4S) - 2- (5- {2- [(2S, 5S) - 1- (tert-ブトキシカルボニル) - 5-メチルピロリジン-2-イル] - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) - 4- [(ジフルオロメトキシ) メチル] ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0. 057 g, 0. 074 mmol) に、HCl (1, 4-ジオキサン中 4M, 0. 555 mL, 2. 218 mmol) を添加した。この溶液を室温で2時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。

【3223】

この中間体を CH₂Cl₂ (0. 739 mL) に溶解させた。次いで、(S) - 2- (メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタン酸 (0. 028 g, 0. 163 mmol) および DIPEA (0. 039 mL, 0. 222 mmol) をこの溶液に添加した。HATU (0. 124 g, 0. 325 mmol) を添加し、そして溶液を室温で攪拌した。完了したら、この溶液を DMF で希釈し、そして濃縮した。この粗製生成物を分取 HPLC (Gemini カラム, 10% ~ 46% の MeCN/H₂O (0. 1% の TFA を含む)) により精製し、そして所望の画分を合わせ、そして凍結乾燥させて、{ (2S) - 1- [(2S, 4S) - 4- [(ジフルオロメトキシ) メチル] - 2- (5- {2- [(2S, 5S) - 1- { (2S) - 2- [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3-メチルブタノイル} - 5-メチルピロリジン-2-イル] - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-1-オキソブタン-2-イル} カルバミン酸メチル (0. 011 g, 17%) を得た。

【3224】

【化1282A】

MS (ESI) m/z 886.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.67-8.51 (m, 1H), 8.26-8.11 (m, 1H), 8.04-7.75 (m, 3H), 7.69-7.58 (m, 2H), 6.43 (t, 1H), 5.41-5.15 (m, 4H), 4.48-3.90 (m, 6H), 3.82 (s, 1H), 3.71-3.57 (m, 5H), 3.53-3.43 (m, 1H), 3.20-3.01 (m, 2H), 2.92-2.63 (m, 3H), 2.60-2.25 (m, 4H), 2.15-1.86 (m, 4H), 1.57 (d, 3H), 1.24 (d, 2H), 1.07 (dd, 2H), 0.98-0.77 (m, 9H).

(実施例 PU)

【3225】

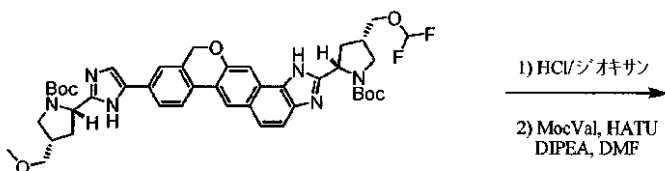
10

20

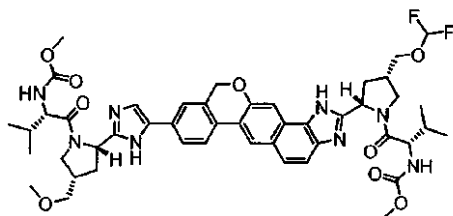
30

40

【化 1 2 8 3】



(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,4S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]ピロリジン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



[(2S)-1-[(2S,4S)-2-(5-[2-[(2S,4S)-4-[(ジフルオロメトキシ)メチル]-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル

10

20

30

40

(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S , 4 S) - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 4 - [(ジフルオロメトキシ)メチル]ピロリジン-2-イル} - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール-9-イル) - 1 H - イミダゾール-2-イル] - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: この化合物を、(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S , 5 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン-2-イル} - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール-9-イル) - 1 H - イミダゾール-2-イル] - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルと類似の様式で、(2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン-2-カルボン酸を3-(2-プロモアセチル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [c , g] クロメン-8 (9H) - オンのアルキル化のために代わりに使用し、そして(2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - ((ジフルオロメトキシ)メチル)ピロリジン-2-カルボン酸をこの手順における他のアルキル化のために代わりに使用して、作製した。(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S , 4 S) - 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 4 - [(ジフルオロメトキシ)メチル]ピロリジン-2-イル} - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール-9-イル) - 1 H - イミダゾール-2-イル] - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成における反応は、(2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S , 5 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン-2-イル} - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [4 ' , 3 ' : 6 , 7] ナフト [1 , 2 - d] イミダゾール-9-イル) - 1 H - イミダゾール-2-イル] - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルの合成においてと類似の生成物収率を与えた。MS (ESI) m/z 801. 1 [M+H]⁺。

【3226】

{ (2 S) - 1 - [(2 S , 4 S) - 2 - (5 - { 2 - [(2 S , 4 S) - 4 - [(ジフルオロメトキシ)メチル] - 1 - { (2 S) - 2 - [(メトキシカルボニル)アミノ] - 3 - メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル] - 1 , 11 - ジヒドロイソクロメノ [

50

4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-1-オキソブタン-2-イル} カルバミン酸メチル: CH₂Cl₂ (1.15 mL) と MeOH (0.230 mL) との混合物中の (2S, 4S) - 2- [5- (2- { (2S, 4S) - 1- (tert-ブトキシカルボニル) - 4- [(ジフルオロメトキシ) メチル] ピロリジン-2-イル} - 1, 11ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル) - 1H-イミダゾール-2-イル] - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (0.092 g, 0.115 mmol) に、HCl (1, 4-ジオキサン中 4M, 0.862 mL, 3.446 mmol) を添加した。この溶液を室温で2時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。

10

【3227】

この中間体を CH₂Cl₂ (1.149 mL) に溶解させた。次いで、(S) - 2- (メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタン酸 (0.044 g, 0.253 mmol) および DIPEA (0.060 mL, 0.345 mmol) をこの溶液に添加した。HATU (0.192 g, 0.505 mmol) を添加し、そして溶液を室温で攪拌した。完了したら、この溶液を DMF で希釈し、そして濃縮した。その粗製生成物を分取 HPLC (Gemini カラム, 10% ~ 45% の MeCN / H₂O (0.1% の TFA を含む)) により精製し、そして所望の画分を合わせた。水層が残るまでこの溶液を濃縮し、そしてこの溶液が塩基性になるまで、水性重炭酸塩 (飽和) をゆっくりと添加した。得られたスラリーを室温で2時間攪拌し、そして濾過した。得られた固体を減圧中で乾燥させて、{ (2S) - 1- [(2S, 4S) - 2- (5- {2- [(2S, 4S) - 4- [(ジフルオロメトキシ) メチル] - 1- { (2S) - 2- [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3-メチルブタノイル} ピロリジン-2-イル] - 1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル} - 1H-イミダゾール-2-イル) - 4- (メトキシメチル) ピロリジン-1-イル] - 3-メチル-1-オキソブタン-2-イル} カルバミン酸メチル (0.042 g, 40%) を得た。MS (ESI) m/z 916.30 [M+H]⁺。

20

【3228】

【化1283A】

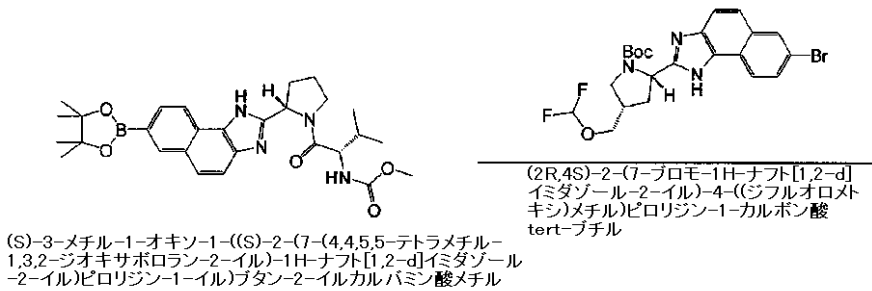
30

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.55 - 8.25 (m, 1H), 8.15 - 7.85 (m, 2H), 7.83 - 7.26 (m, 5H), 6.44 (t, 1H), 5.37 - 5.02 (m, 4H), 4.47 - 4.35 (m, 1H), 4.33 - 4.18 (m, 3H), 4.15 - 3.90 (m, 3H), 3.81 - 3.45 (m, 11H), 3.39 (s, 3H), 2.90 - 2.27 (m, 5H), 2.22 - 1.92 (m, 4H), 1.12 - 0.73 (m, 13H).

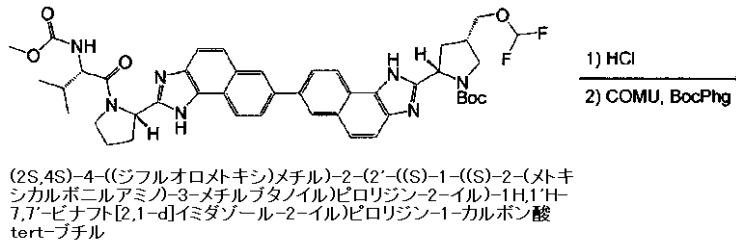
(実施例 P V)

【3229】

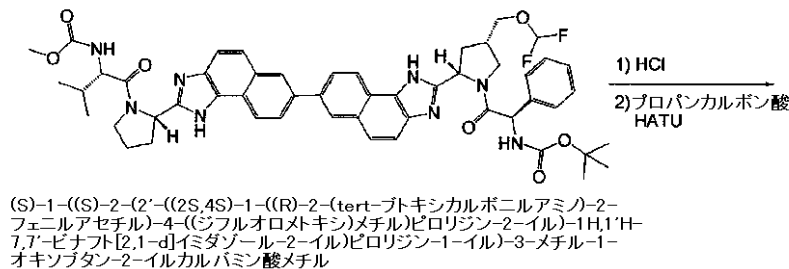
【化 1 2 8 4】



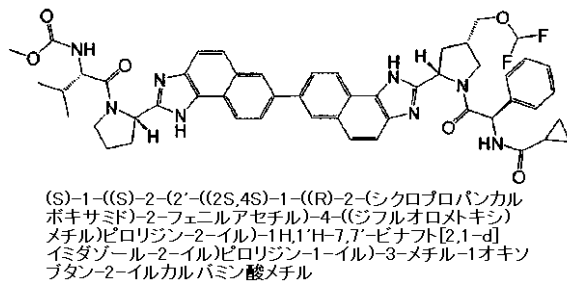
10



20



30



(S)-1-((S)-2-(2'-(2S,4S)-1-((R)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-4-((ジフルオロメチル)メチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[2,1-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル: この化合物を、(R)-2-((2S,4S)-4-(メトキシメチル)-2-(2'-(1R,3S,5R)-2-((S)-3-メチル-2-メトキシカルボニルアミノブタノイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルを作製するために使用した手順と類似の手順を使用して、(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチルおよび(2R,4S)-2-(7-ブロモ

50

－1H－ナフト〔1, 2－d〕イミダゾール－2－イル）－4－（（ジフルオロメトキシ）メチル）ピロリジン－1－カルボン酸 *tert*－ブチルを *Suzuki-Miyaura* クロスカップリングにおいて使用して作製し、（S）－1－（（S）－2－（2'－（2S, 4S）－1－（（R）－2－（*tert*－ブトキシカルボニルアミノ）－2－フェニルアセチル）－4－（（ジフルオロメトキシ）メチル）ピロリジン－2－イル）－1H, 1'H－7, 7'－ビナフト〔2, 1－d〕イミダゾール－2－イル）ピロリジン－1－イル）－3－メチル－1－オキソブタン－2－イルカルバミン酸メチル（0.203 g, 56%）を得た。MS（ESI）*m/z* 944.10 [M+H]⁺。

【3230】

（S）－1－（（S）－2－（2'－（（2S, 4S）－1－（（R）－2－（シクロプロパンカルボキサミド）－2－フェニルアセチル）－4－（（ジフルオロメトキシ）メチル）ピロリジン－2－イル）－1H, 1'H－7, 7'－ビナフト〔2, 1－d〕イミダゾール－2－イル）ピロリジン－1－イル）－3－メチル－1オキソブタン－2－イルカルバミン酸メチル：（S）－1－（（S）－2－（2'－（（2S, 4S）－1－（（R）－2－（*tert*－ブトキシカルボニルアミノ）－2－フェニルアセチル）－4－（（ジフルオロメトキシ）メチル）ピロリジン－2－イル）－1H, 1'H－7, 7'－ビナフト〔2, 1－d〕イミダゾール－2－イル）ピロリジン－1－イル）－3－メチル－1－オキソブタン－2－イルカルバミン酸メチル（0.203 g, 0.215 mmol）の、DCM（2.15 mL）とMeOH（0.43 mL）との混合物中の溶液に、HCl（2.15 mL, 1, 4－ジオキサン中4N, 8.6 mmol）を添加した。この反応物を室温で30分間攪拌した。完了したら、その粗製反応混合物を減圧中で濃縮した。

【3231】

その残渣をDMF（2.15 mL）に溶解させた。DIPEA（0.15 mL, 0.861 mmol）、プロパンカルボン酸（0.020 mL, 0.258 mmol）、およびHATU（0.123 g, 0.323 mmol）。完了したら、この反応混合物をシリンジフィルタで濾過し、その粗製生成物を分取HPLC（Geminiカラム, 10%～52%のMeCN/H₂O（0.1%のTFAを含む））により精製し、そして所望の画分を合わせた。水層が残るまでこの溶液を濃縮し、そしてこの溶液が塩基性になるまで、水性重炭酸塩（飽和）をゆっくりと添加した。得られたスラリーを室温で2時間攪拌し、そして濾過した。得られた固体を減圧中で乾燥させて、（S）－1－（（S）－2－（2'－（（2S, 4S）－1－（（R）－2－（シクロプロパンカルボキサミド）－2－フェニルアセチル）－4－（（ジフルオロメトキシ）メチル）ピロリジン－2－イル）－1H, 1'H－7, 7'－ビナフト〔2, 1－d〕イミダゾール－2－イル）ピロリジン－1－イル）－3－メチル－1オキソブタン－2－イルカルバミン酸メチル（0.098 g, 50%）を得た。MS（ESI）*m/z* 911.7 [M+H]⁺。

【3232】

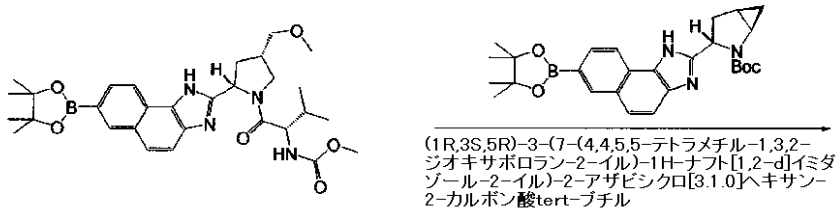
【化1284A】

¹H NMR (400 MHz, cd₃od) δ 8.68－8.50 (m, 2H), 8.42－8.23 (m, 2H), 8.14－7.90 (m, 2H), 7.86－7.67 (m, 3H), 7.62－7.51 (m, *J*=6.2 Hz, 2H), 7.49－7.39 (m, *J*=15.3, 7.6 Hz, 2H), 6.86－6.01 (m, 5H), 5.83－5.67 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.49－5.33 (m, 2H), 4.64－4.18 (m, 3H), 4.13－3.92 (m, 2H), 3.87－3.76 (m, *J*=7.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.89－2.22 (m, 7H), 2.19－2.00 (m, 3H), 1.77－1.48 (m, 2H), 1.11－0.85 (m, 7H), 0.80－0.68 (m, *J*=4.5 Hz, 2H).

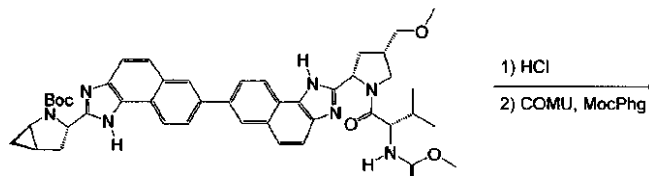
（実施例PW）

【3233】

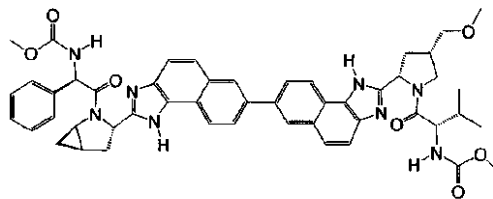
【化 1 2 8 5】



(S)-1-((2S,4S)-4-(メトキシメチル)-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキシブタン-2-イルカルバミン酸メチル



(1R,3S,5R)-3-(2'-((2S,4S)-1-(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[2,1-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチル



(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[2,1-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキシブタン-2-イルカルバミン酸メチル

10

20

(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[2,1-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキシブタン-2-イルカルバミン酸メチル：この化合物を、(R)-2-((2S,4S)-4-(メトキシメチル)-2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((S)-3-メチル-2-メトキシカルボニルアミノブタノイル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸メチルを作製するために使用した手順と同じ手順を使用して、(S)-1-((2S,4S)-4-(メトキシメチル)-2-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキシブタン-2-イルカルバミン酸メチルおよび(1R,3S,5R)-3-(7-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボン酸tert-ブチルをSuzuki-Miyauraクロスカップリングにおいて使用して作製し、(S)-1-((2S,4S)-2-(2'-((1R,3S,5R)-2-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニルアセチル)-2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-1H,1'H-7,7'-ビナフト[2,1-d]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1

30

40

50

ーオキソブタンー2ーイルカルバミン酸メチル (0.048 g, 27%) を得た。

【3234】

【化1285A】

MS (ESI) m/z 877.71 $[M + H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, cd_3od) δ 8.68

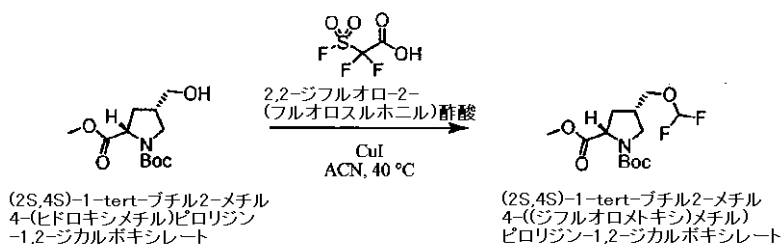
– 8.50 (m, 2H), 8.42 – 8.23 (m, 2H), 8.14 – 7.90 (m, 2H), 7.86 – 7.67 (m, 3H), 7.62 – 7.51 (m, J = 6.2 Hz, 2H), 7.49 – 7.39 (m, J = 15.3, 7.6 Hz, 2H), 6.86 – 6.01 (m, 5H), 5.83 – 5.67 (m, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.49 – 5.33 (m, 2H), 4.64 – 4.18 (m, 3H), 4.13 – 3.92 (m, 2H), 3.87 – 3.76 (m, J = 7.2 Hz, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.89 – 2.22 (m, 7H), 2.19 – 2.00 (m, 3H), 1.77 – 1.48 (m, 2H), 1.11 – 0.85 (m, 7H), 0.80 – 0.68 (m, J = 4.5 Hz, 2H).

10

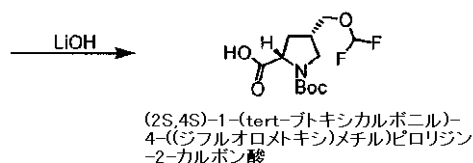
(実施例 P X)

【3235】

【化1286】



20



30

(2S, 4S) – 1 – tert – ブチル 2 – メチル 4 – ((ジフルオロメトキシ)メチル)ピロリジン – 1, 2 – ジカルボキシレート : 100 mL の丸底フラスコに、(2S, 4S) – 1 – tert – ブチル 2 – メチル 4 – (ヒドロキシメチル)ピロリジン – 1, 2 – ジカルボキシレート (3.33 g, 12.84 mmol)、CuI (0.489 g, 2.56 mmol)、および無水アセトニトリル (57.1 mL) を入れた。この反応物を 45 °C (外部油浴) で加熱した。2, 2 – ジフルオロ – 2 – (フルオロスルホニル)酢酸 (2.655 mL, 25.68 mmol) を 45 °C で 30 分間かけてシリンジポンプにより添加した。この反応物を 30 分間加熱した。TLC により監視して完了したら、この反応混合物を室温まで冷却し、そして減圧中で濃縮した。その粗製残渣を EtOAc で希釈し、そして重炭酸ナトリウム (aq) で洗浄した。その重炭酸塩層を酢酸エチルで 2 回逆抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (10% ~ 40% の EtOAc / ヘキサン) によりさらに精製して、(2S, 4S) – 1 – tert – ブチル 2 – メチル 4 – ((ジフルオロメトキシ)メチル)ピロリジン – 1, 2 – ジカルボキシレート (2.41 g, 61%) を得た。MS (ESI) m/z 210.21 $[M + H - Boc]^+$ 。

40

50

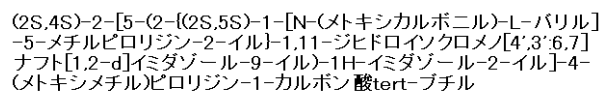
10

20

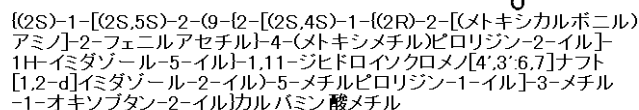
30

40

50



(R)-2-(メトキシカルボニル
アミノ)-2-フェニル酢酸


$$\{ (2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (9 - \{ 2 - [(2S, 4S) - 1 - \{ (2R) - 2 - [(\text{メトキシカルボニル}) \text{アミノ}] - 2 - \text{フェニルアセチル} \} - 4 - (\text{メトキシメチル}) \text{ピロリジン} - 2 - \text{イル}] - 1 \text{H} - \text{イミダゾール} - 5 - \text{イル} \} - 1, 11 - \text{ジヒ}$$

ドロイソクロメノ〔4′, 3′: 6, 7〕ナフト〔1, 2-d〕イミダゾール-2-イル)
)-5-メチルピロリジン-1-イル〕-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カル
 バミン酸メチル: (2S, 4S)-2-[5-(2-{(2S, 5S)-1-[N-(
 メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル}-1, 11-
 ジヒドロイソクロメノ〔4′, 3′: 6, 7〕ナフト〔1, 2-d〕イミダゾール-9-
 イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カ
 ルボン酸tert-ブチル(150mg, 0.19mmol)の、EtOH中1.25N
 のHCl(3mL)中の溶液を一晩攪拌し、次いで50℃で3時間加熱した。この反応物
 を濃縮し、そしてその粗製物質をDMF(2mL)に溶解させた。この溶液に、(R)-
 2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(52mg, 0.25mmol)
 およびCOMU(90mg, 0.21mmol)の溶液を添加した。得られた溶液にジイ
 ソプロピルエチルアミン(0.099mL, 0.57mmol)を添加した。室温で2時
 間攪拌した後に、この反応を1NのHCl(0.200mL)でクエンチし、そしてHP
 LCにより精製した。凍結乾燥後、そのTFA塩をEtOAcに溶解させ、そして飽和N
 aHCO₃で洗浄した。その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。次いで
 、その遊離塩基をMeCN/H₂Oに溶解させ、そして凍結乾燥させて、{(2S)-1
 -[(2S, 5S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-1-{(2R)-2-[(メ
 トキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセチル]-4-(メトキシメチル)ピロリ
 ジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ
 〔4′, 3′: 6, 7〕ナフト〔1, 2-d〕イミダゾール-2-イル)-5-メチルピ
 ロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル
 (65mg, 39%)を得た。

10

20

【3239】

【化1287A】

LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₉H₅₄N₈O₈: 882.4;

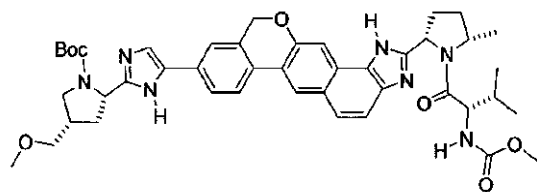
observed [M+1]⁺: 884.1. Diagnostic peaks in NMR ¹H NMR (CD₃OD): 8.28 (s, 1H), 8.21 (s,
 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91-7.01 (m, 10H), 3.62 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (s, 3H), 1.56 (d, 3H), 1.03
 (d, 3H), 0.94 (d, 3H).

30

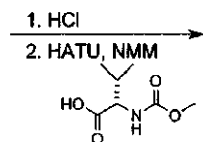
(実施例PZ)

【3240】

【化 1 2 8 8】

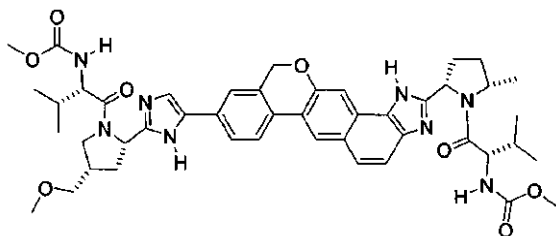


(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸

10



[(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキシブタン-2-イル]カルバミン酸メチル

20

{ (2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (9 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル : E t O H 中 1 . 2 5 N の H C l (3 m L) 中の (2 S , 4 S) - 2 - [5 - (2 - { (2 S , 5 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 0 0 m g , 0 . 1 3 m m o l) を 5 0 ° C で 3 時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (3 4 m g , 0 . 2 0 m m o l) 、 H A T U (5 4 m g , 0 . 1 4 m m o l) および DMF (1 . 3 m L) で処理し、次いで N - メチルモルホリン (0 . 0 4 3 m L , 0 . 3 9 m m o l) を滴下により添加した。3 時間後、この混合物を 1 N の H C l (0 . 1 0 0 m L) でクエンチし、次いで H P L C により精製して、 { (2 S) - 1 - [(2 S , 5 S) - 2 - (9 - { 2 - [(2 S , 4 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル (9 1 m g , 8 2 %) を得た。

30

40

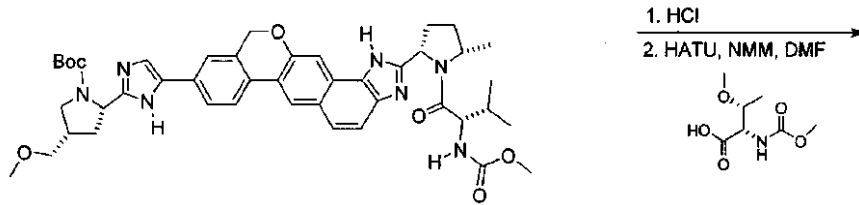
L C M S - E S I ⁺ : c a l c u l a t e d f o r C ₄₆ H ₅₆ N ₈ O ₈ : 8 4 8 . 4 ; o b s e r v e d [M + 1] ⁺ : 8 5 0 . 2 .

【3 2 4 1】

(実施例 Q A)

【3 2 4 2】

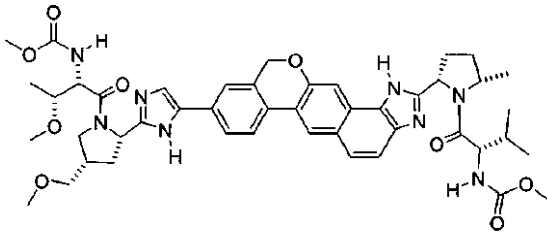
【化 1 2 8 9】



(2S,4S)-2-[5-(2-((2S,5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(2S,3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸

10



[(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニル)アミノ]ブタノイル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル

20

{ (2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (9 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S, 3S) - 3 - メトキシ - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] ブタノイル } - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル : EtOH 中 1. 25 N の HCl (3 mL) 中の (2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (119 mg, 0.15 mmol) を 50℃ で 3 時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (43 mg, 0.23 mmol)、HATU (63 mg, 0.17 mmol) および DMF (2 mL) で処理し、次いで N-メチルモルホリン (0.050 mL, 0.45 mmol) を滴下により添加した。3 時間後、この混合物を 1 N の HCl (0.100 mL) でクエンチし、次いで HPLC により精製して、{ (2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (9 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S, 3S) - 3 - メトキシ - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] ブタノイル } - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル (76 mg, 59%) を得た。

30

40

LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₆H₅₆N₈O₉: 864.4; observed [M+1]⁺: 866.1。

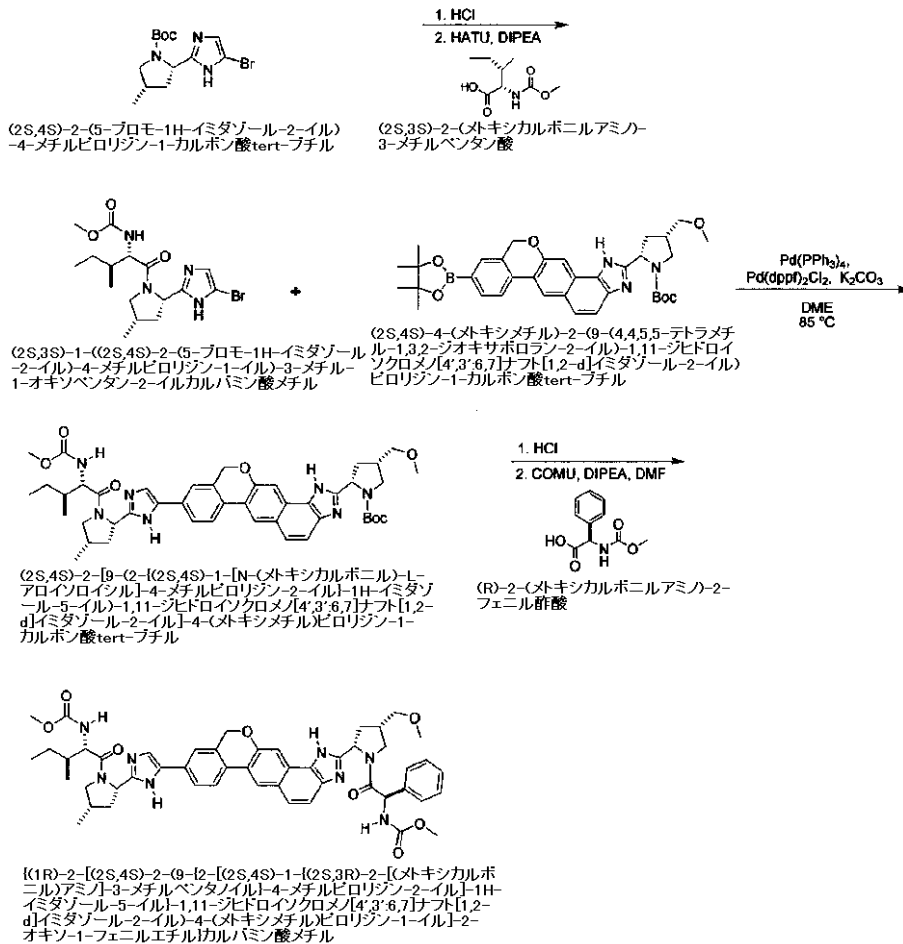
【3243】

(実施例 Q B)

【3244】

50

【化 1 2 9 0】



10

20

(2S, 3S) - 1 - ((2S, 4S) - 2 - (5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル) - 4-メチルピロリジン-1-イル) - 3-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸メチル: EtOH中1. 25NのHCl (15mL) 中の(2S, 4S) - 2 - (5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル) - 4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (100mg, 0.13mmol) を50℃で3時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を(2S, 3S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルペンタン酸 (625mg, 3.30mmol)、HATU (1.05g, 2.77mmol) およびDMF (10mL) で処理し、次いでDIPEA (1.33mL, 7.62mmol) を滴下により添加した。2時間後、この混合物を飽和水性NaHCO₃に注ぎ、次いでEtOAcで抽出した。その有機相を5%の水性LiClおよびブラインで順番に洗浄した。その有機物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (ヘキサンに対して30%~90%の10%MeOH/EtOAc) により精製して、(2S, 3S) - 1 - ((2S, 4S) - 2 - (5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル) - 4-メチルピロリジン-1-イル) - 3-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸メチル (932mg, 81%) を得た。

30

40

【3245】

(2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - {(2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L-アロイソロイシル] - 4-メチルピロリジン-2-イル} - 1H-イミダゾール-5-イル) - 1, 11-ジヒドロインドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-d]イミダゾール-2-イル) - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン

50

酸 *tert*-ブチル：(2*S*, 4*S*)-4-(メトキシメチル)-2-(9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (856 mg, 1.4 mmol)、(2*S*, 3*S*)-1-((2*S*, 4*S*)-2-(5-ブロモ-1*H*-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソペンタン-2-イルカルバミン酸メチル (932 mg, 2.1 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (162 mg, 0.14 mmol)、PdCl₂(dppf)₂ (102 mg, 0.14 mmol)、および K₂CO₃ (H₂O 中 2*M*, 2.31 mL, 4.62 mmol) を、DMSO (8 mL) および ジオキサン (8 mL) 中で合わせた。この混合物をアルゴンを 10 分間吹き込むことにより脱気し、95℃で1時間加熱した。冷却後、この反応混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (1%~20%の MeOH/EtOAc) により精製して、(2*S*, 4*S*)-2-[9-(2-{(2*S*, 4*S*)-1-[N-(メトキシカルボニル)-*L*-アロイソロイシル]-4-メチルピロリジン-2-イル}-1*H*-イミダゾール-5-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (701 mg, 62%) を得た。

10

【3246】

20

{(1*R*)-2-[(2*S*, 4*S*)-2-(9-{2-[(2*S*, 4*S*)-1-{(2*S*, 3*R*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルペンタノイル}-4-メチルピロリジン-2-イル)-1*H*-イミダゾール-5-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチル：(2*S*, 4*S*)-2-[9-(2-{(2*S*, 4*S*)-1-[N-(メトキシカルボニル)-*L*-アロイソロイシル]-4-メチルピロリジン-2-イル}-1*H*-イミダゾール-5-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (218 mg, 0.27 mmol) の、EtOH 中 1.25*N* の HCl (3 mL) 中の溶液を 50℃で3時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質を DMF (3 mL) に溶解させた。この溶液に (R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (73 mg, 0.35 mmol) および COMU (127 mg, 0.30 mmol) 中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.141 mL, 0.81 mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後に、この反応を 1*N* の HCl (0.200 mL) でクエンチしそして HPLC により精製した。凍結乾燥後、その TFA 塩を EtOAc に溶解させ、そして飽和 NaHCO₃ で洗浄した。その有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。次いで、その遊離塩基を MeCN/H₂O に溶解させ、そして凍結乾燥させて、{(1*R*)-2-[(2*S*, 4*S*)-2-(9-{2-[(2*S*, 4*S*)-1-{(2*S*, 3*R*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルペンタノイル}-4-メチルピロリジン-2-イル)-1*H*-イミダゾール-5-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3': 6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル}カルバミン酸メチルを得た：(121 mg, 50%)。LCMS-ESI⁺: calculated for C₅₀H₅₆N₈O₈: 896.4; observed [M+1]⁺: 897.5。

30

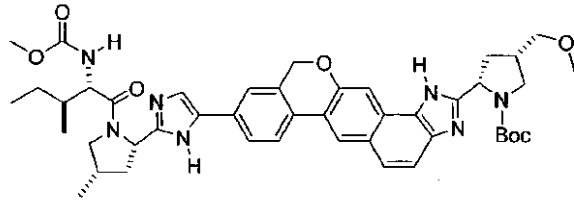
40

【3247】

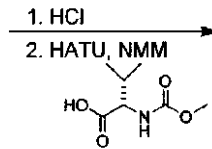
(実施例 Q C)

【3248】

【化 1 2 9 1】

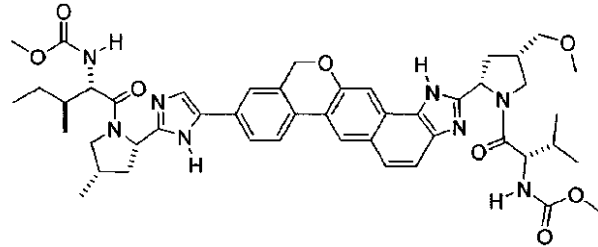


(2S,4S)-2-[9-(2-[(2S,4S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-アロイソロイシル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル



(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸

10



[(2S)-1-[(2S,4S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-(2S,3R)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルペンタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル]-4-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキシブタン-2-イル]カルバミン酸メチル

20

{ (2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (9 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S, 3R) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルペンタノイル } - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル : EtOH 中 1. 25 N の HCl (3 mL) 中の (2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - アロイソロイシル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (105 mg, 0.13 mmol) を 50 °C で 3 時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (32 mg, 0.18 mmol)、HATU (59 mg, 0.16 mmol) および DMF (1.3 mL) で処理し、次いで N - メチルモルホリン (0.043 mL, 0.39 mmol) を滴下により添加した。3 時間後、この混合物を 1 N の HCl (0.100 mL) でクエンチし、次いで HPLC により精製して、{ (2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (9 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S, 3R) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルペンタノイル } - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル (80 mg, 71%) を得た。

LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₇H₅₈N₈O₈: 862.4; observed [M+1]⁺: 864.2。

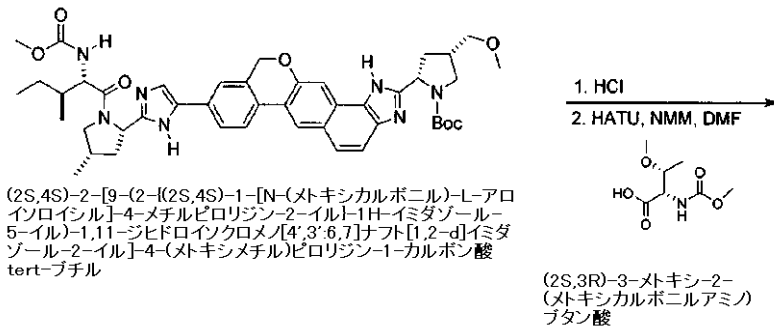
【3 2 4 9】

50

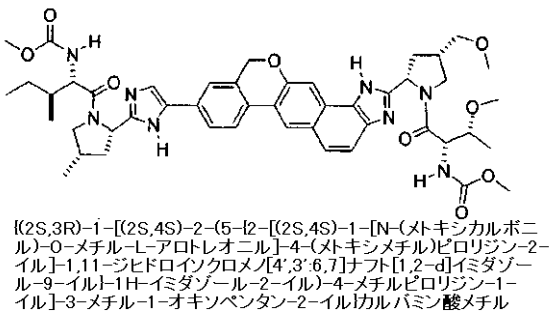
(実施例 Q D)

【3250】

【化1292】



10



20

{ (2S, 3R) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - O - メチル - L - アロトレオニル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル : EtOH 中 1. 25 N の HCl (3 mL) 中の (2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - アロイソロイシル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル} - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル (105 mg, 0.13 mmol) を 50 °C で 3 時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (35 mg, 0.18 mmol)、HATU (59 mg, 0.16 mmol) および DMF (1.3 mL) で処理し、次いで N-メチルモルホリン (0.043 mL, 0.39 mmol) を滴下により添加した。3 時間後、この混合物を 1 N の HCl (0.100 mL) でクエンチし、次いで HPLC により精製して、{ (2S, 3R) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (5 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - O - メチル - L - アロトレオニル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル] - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル} カルバミン酸メチル (92 mg, 81%) を得た。

30

40

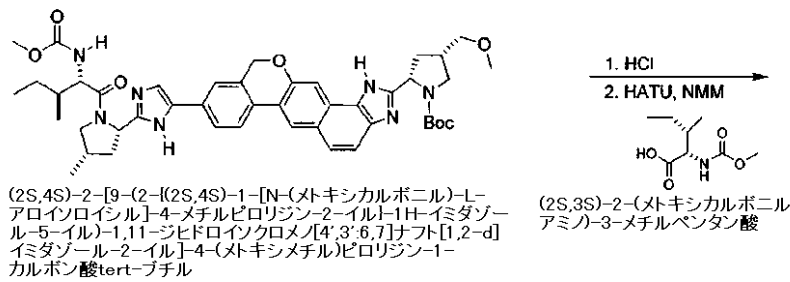
LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₇H₅₈N₈O₉: 878.4; observed [M+1]⁺: 879.3。

【3251】

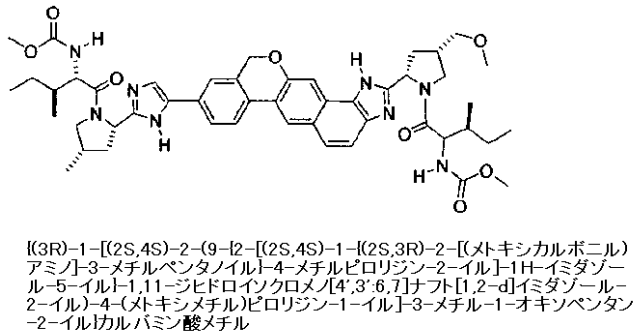
(実施例 Q E)

50

【3252】
【化1293】



10



20

{ (3R) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (9 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S, 3R) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルペンタノイル } - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル : EtOH 中 1. 25N の HCl (3mL) 中の (2S, 4S) - 2 - [9 - (2 - { (2S, 4S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - アロイソロイシル] - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert-ブチル (105mg, 0.13mmol) を 50℃ で 3 時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (2S, 3S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルペンタン酸 (34mg, 0.18mmol)、HATU (59mg, 0.16mmol) および DMF (1.3mL) で処理し、次いで N-メチルモルホリン (0.043mL, 0.39mmol) を滴下により添加した。3 時間後、この混合物を 1N の HCl (0.100mL) でクエンチし、次いで HPLC により精製して、{ (3R) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - (9 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S, 3R) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルペンタノイル } - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル (98mg, 86%) を得た。

30

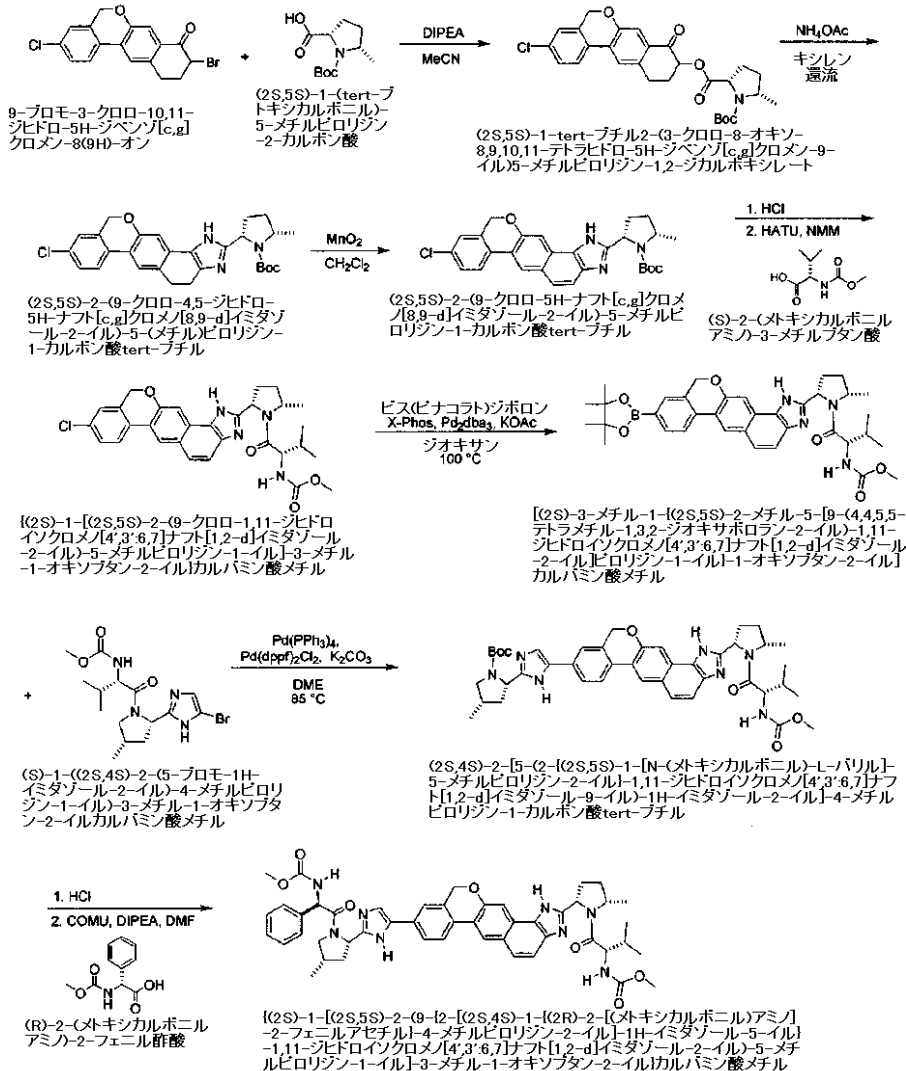
40

LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₈H₆₀N₈O₈: 876.5; observed [M+1]⁺: 878.2。

【3253】
(実施例 QF)
【3254】

50

【化 1 2 9 4】



10

20

30

(2S, 5S) - 1 - tert - ブチル 2 - (3 - クロロ - 8 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 9 - イル) 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート : 9 - ブロモ - 3 - クロロ - 10, 11 - ジヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 8 (9H) - オン (1. 41 g, 3. 88 mmol) の MeCN (17 mL) 中の溶液に、(2S, 5S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (980 mg, 4. 27 mmol) および DIPEA (1. 49 mL, 8. 54 mmol) を添加し 50 °C で 18 時間攪拌した後、この溶液を EtOAc で希釈し、そして 1 N の HCl、飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (10% ~ 30% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、(2S, 5S) - 1 - tert - ブチル 2 - (3 - クロロ - 8 - オキソ - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 5H - ジベンゾ [c, g] クロメン - 9 - イル) 5 - メチルピロリジン - 1, 2 - ジカルボキシレート (1. 63 g, 81%) を得た。

40

【3 2 5 5】

(2S, 5S) - 2 - (9 - クロロ - 4, 5 - ジヒドロ - 5H - ナフト [c, g] クロメノ [8, 9 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 5 - (メチル) ピロリジン - 1 - カルボ

50

ン酸 *tert*-ブチル：(2*S*, 5*S*)-1-*tert*-ブチル 2-(3-クロロ-8-オキソ-8, 9, 10, 11-テトラヒドロ-5*H*-ジベンゾ[*c*, *g*]クロメン-9-イル) 5-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (1.63 g, 3.18 mmol) にトルエン (30 mL)、2-メトキシエタノール (3 mL)、および酢酸アンモニウム (3.68 g, 77.1 mmol) を添加し、そしてこの溶液を一晩加熱還流した。翌朝、その溶液を室温まで冷却し、そして EtOAc で希釈し、そして水、飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (40%~80% の EtOAc/ヘキサン) により精製して、(2*S*, 5*S*)-2-(9-クロロ-4, 5-ジヒドロ-5*H*-ナフト[*c*, *g*]クロメノ[8, 9-*d*]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.13 g, 72%) を得た。

10

【3256】

((2*S*, 5*S*)-2-(9-クロロ-5*H*-ナフト[*c*, *g*]クロメノ[8, 9-*d*]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル：(2*S*, 5*S*)-2-(9-クロロ-4, 5-ジヒドロ-5*H*-ナフト[*c*, *g*]クロメノ[8, 9-*d*]イミダゾール-2-イル)-5-(メチル)ピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (1.13 g, 2.3 mmol) の CH₂Cl₂ (25 mL) 中の溶液に、MnO₂ (9.98 g, 115 mmol) を添加した。この反応混合物を一晩攪拌し、次いでセライトで濾過した。そのフィルターケーキを豊富な CH₂Cl₂ および MeOH で洗浄し、そしてその濾液を減圧下で濃縮して、粗製生成物 ((2*S*, 5*S*)-2-(9-クロロ-5*H*-ナフト[*c*, *g*]クロメノ[8, 9-*d*]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (931 mg, 83%) を得た。

20

【3257】

{(2*S*)-1-[(2*S*, 5*S*)-2-(9-クロロ-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル：EtOH 中 1.25 N の HCl (8 mL) 中の ((2*S*, 5*S*)-2-(9-クロロ-5*H*-ナフト[*c*, *g*]クロメノ[8, 9-*d*]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (931 mg, 1.9 mmol) を 50 °C で 3 時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を ((*S*)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (499 mg, 2.9 mmol)、HATU (795 mg, 2.1 mmol) および DMF (10 mL) で処理し、次いで *N*-メチルモルホリン (0.627 mL, 5.7 mmol) を滴下により添加した。1 時間攪拌した後に、この反応物を EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃、5% の LiCl、およびブラインで順番に洗浄した。その有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (50%~100% の EtOAc/ヘキサン) により精製して、{(2*S*)-1-[(2*S*, 5*S*)-2-(9-クロロ-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル (950 mg, 91%) を得た。

30

40

【3258】

[(2*S*)-3-メチル-1-{(2*S*, 5*S*)-2-メチル-5-[9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル}-1-オキソブタン-2-イル}カルバミン酸メチル：ジオキサン (17 mL) 中の {(2*S*)-1-[(2*S*, 5*S*)-2-(9-クロロ-1, 11-ジヒドロイソクロメノ[4', 3':6, 7]ナフト[1, 2-*d*]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}

50

カルバミン酸メチル (950 mg, 1.74 mmol) に、ビス (ピナコラト) ジボロン (662 mg, 2.61 mmol)、KOAc (512 mg, 5.22 mmol)、X-Phos (25 mg, 0.05 mmol)、および Pd₂dba₃ (80 mg, 0.08 mmol) を添加した。この溶液を N₂ で 10 分間脱気し、次いで 90 °C で 16 時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、飽和水性 NaHCO₃、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサンに対して 5 % の MeOH/EtOAc を使用する 30 % ~ 75 % の勾配) により精製して、[(2S)-3-メチル-1-{(2S, 5S)-2-メチル-5-[9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-イル}-1-オキソブタン-2-イル] カルバミン酸メチル (800 mg, 72 %) を得た。

【3259】

(2S, 4S)-2-[5-(2-{(2S, 5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル: [(2S)-3-メチル-1-{(2S, 5S)-2-メチル-5-[9-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)]-1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル] ピロリジン-1-イル}-1-オキソブタン-2-イル] カルバメート (269 mg, 0.42 mmol)、(S)-1-((2S, 4S)-2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)-4-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル (206 mg, 0.54 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (49 mg, 0.042 mmol) およびジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) (31 mg, 0.042 mmol) の、DMSO (3 mL) およびジオキサン (3 mL) 中の溶液に、炭酸カリウムの溶液 (水中 2 M, 0.69 mL, 1.39 mmol) を添加した。得られた混合物を脱気し、次いで 95 °C で 2 時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィー (1 % ~ 20 % の MeOH/EtOAc) により精製して、(2S, 4S)-2-[5-(2-{(2S, 5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (202 mg, 63 %) を得た。

【3260】

{(2S)-1-[(2S, 5S)-2-(9-{2-[(2S, 4S)-1-{(2R)-2-[(メトキシカルボニル) アミノ]-2-フェニルアセチル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル} カルバミン酸メチル: (2S, 4S)-2-[5-(2-{(2S, 5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル}-1, 11-ジヒドロイソクロメノ [4', 3': 6, 7] ナフト [1, 2-d] イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (80 mg, 0.11 mmol) の、EtOH 中 1.25 N の HCl (2 mL) 中の溶液を、50 °C で 3 時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質を DMF (1.5 mL) に溶解させた。この溶液に (R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (29 mg, 0.14 mmol) および COMU (52 mg, 0.12 mmol)

10

20

30

40

50

1) 中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン (0.057 mL, 0.33 mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後に、この反応を1 NのHCl (0.200 mL) でクエンチし、そしてHPLCにより精製した。凍結乾燥後、そのTFA塩をEtOAcに溶解させ、そして飽和NaHCO₃で洗浄しその有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。次いで、その遊離塩基をMeCN/H₂Oに溶解させ、そして凍結乾燥させて、{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2R)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセチル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキシブタン-2-イル}カルバミン酸メチルを得た：(42 mg, 45%)。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₈H₅₂N₈O₇: 852.4; observed [M+1]⁺: 854.2。

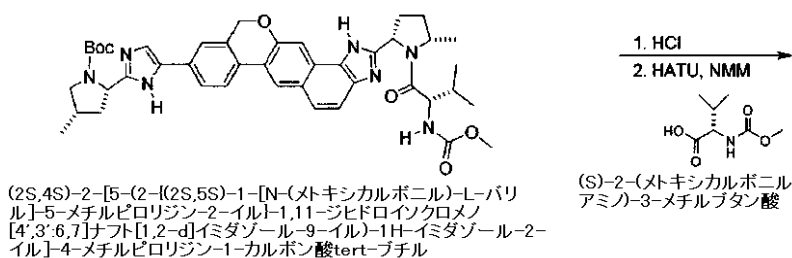
10

【3261】

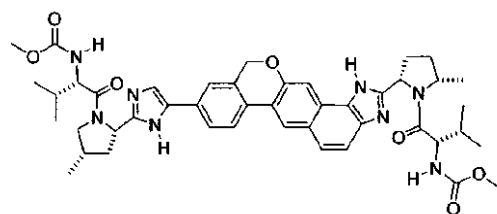
(実施例QG)

【3262】

【化1295】



20



30

[(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキシブタン-2-イル]カルバミン酸メチル

{(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-{2-[(2S,4S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキシブタン-2-イル}カルバミン酸メチル: EtOH中1.25 NのHCl (2 mL) 中の(2S,4S)-2-[5-(2-{(2S,5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル}-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキシブタン-2-イルカルバミン酸tert-ブチル (60 mg, 0.079 mmol) を50℃で3時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (21 mg, 0.12 mmol)、HATU (36 mg, 0.095 mmol) およびDMF (1.5 mL) で処理し、次いでN-メチル

40

50

モルホリン (0.027 mL, 0.24 mmol) を滴下により添加した。3 時間後、この混合物を 1 N の HCl (0.100 mL) でクエンチし、次いで HPLC により精製して、{ (2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (9 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル (33 mg, 51%) を得た。

LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₅H₅₄N₈O₇: 818.4; observed [M+1]⁺: 820.2。

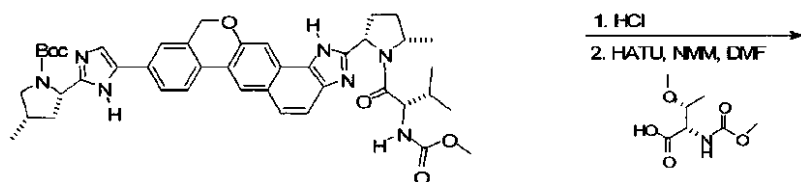
10

【3263】

(実施例QH)

【3264】

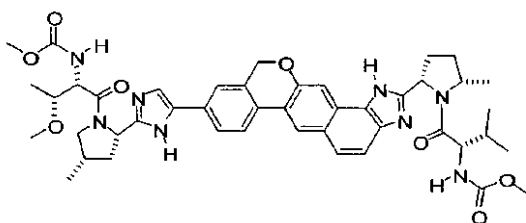
【化1296】



(2S,4S)-2-[5-(2-[(2S,5S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]-5-メチルピロリジン-2-イル]-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-9-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

(2S,3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸

20



[(2S)-1-[(2S,5S)-2-(9-[2-[(2S,4S)-1-[(2S,3S)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニル)アミノ]ブタノイル]-4-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル)-1,11-ジヒドロイソクロメノ[4',3':6,7]ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-5-メチルピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチル

30

{ (2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (9 - { 2 - [(2S, 4S) - 1 - { (2S, 3S) - 3 - メトキシ - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] ブタノイル } - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル: EtOH 中 1. 25 N の HCl (2 mL) 中の (2S, 4S) - 2 - [5 - (2 - { (2S, 5S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 9 - イル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (20 mg, 0.079 mmol) を 50 °C で 3 時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を (2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (8 mg, 0.04 mmol)、HATU (12 mg, 0.03 mmol) および DMF (0.5 mL) で処理し、次いで N - メチルモルホリン (0.009 mL, 0.078 mmol) を滴下により添加した。3 時間後、この混合物を 1 N の HCl (0.100 mL) でクエンチし、次いで HPLC により精製して、{ (2S) - 1 - [(2S, 5S) - 2 - (9 - { 2 - [(2S,

40

50

4 S) - 1 - { (2 S, 3 S) - 3 - メトキシ - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] ブタノイル } - 4 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1 H - イミダゾール - 5 - イル } - 1, 11 - ジヒドロイソクロメノ [4', 3' : 6, 7] ナフト [1, 2 - d] イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル (7.5 mg, 35%) を得た。

LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₅H₅₄N₈O₈: 834.4; observed [M+1]⁺: 835.7。

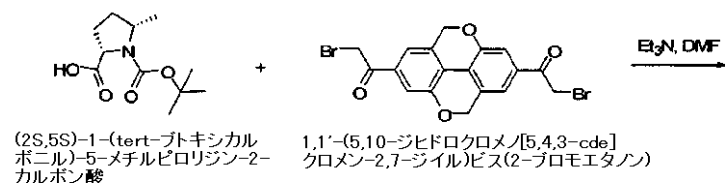
【3265】

(実施例 Q I)

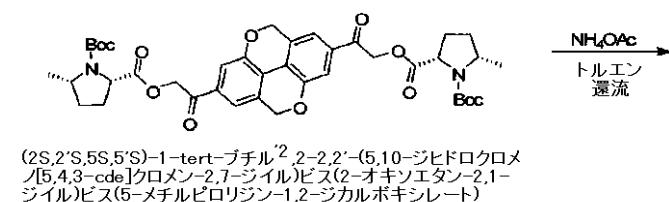
【3266】

10

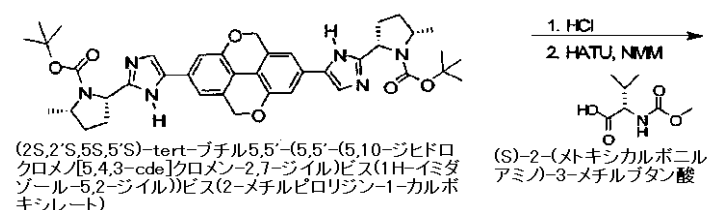
【化1297】



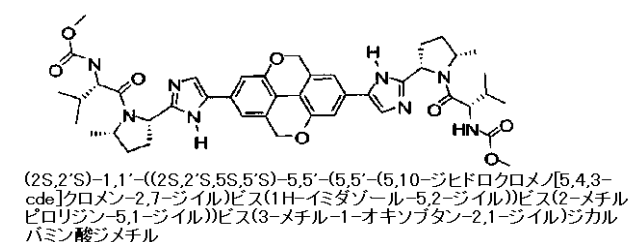
20



30



40



50

(2 S, 2' S, 5 S, 5' S) - 1 - tert-ブチル^{2,2-2,2'}-(5, 10-ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - c d e] クロメン-2, 7-ジイル) ビス (2-オキソエタン-2, 1-ジイル) ビス (5-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート) :

1, 1' - (5, 10-ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - c d e] クロメン-2, 7-ジイル) ビス (2-プロモエタノン) (400 mg, 0.88 mmol))、および (2 S, 5 S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5-メチルピロリジン-2-カルボン酸 (507 mg, 2.21 mmol) の、10 mL の DMF (トリエチルアミン (0.385 mL, 2.21 mmol) を含む) 中の混合物を 80 °C で 4 時間加熱した。この溶液を室温まで冷却し、次いで EtOAc で希釈し、そして 1 N の HCl、飽和水性 Na

HCO₃、およびブラインで順番に洗浄した。その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（20%～50%のEtOAc／ヘキサン）により精製して、（2S, 2'S, 5S, 5'S）-1-tert-ブチル'2, 2-2, 2'-（5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル）ビス（2-オキソエタン-2, 1-ジイル）ビス（5-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート）を得た：（208mg, 32%）。

【3267】

（2S, 2'S, 5S, 5'S）-tert-ブチル5, 5'-（5, 5'-（5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル）ビス（1H-イミダゾール-5, 2-ジイル））ビス（2-メチルピロリジン-1-カルボキシレート）：（2S, 2'S, 5R, 5'R）-1-tert-ブチル（2S, 2'S, 5S, 5'S）-1-tert-ブチル'2, 2-2, 2'-（5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル）ビス（2-オキソエタン-2, 1-ジイル）ビス（5-メチルピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート）（208mg, 0.28mmol）、酢酸アンモニウム（323mg, 4.2mmol）、トルエン（2.5mL）および2-メトキシプロパノール（0.25mL）の混合物を4時間加熱還流した。この溶液を室温まで冷却し、次いでEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで順番に洗浄した。その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー（20%～50%のEtOAc／ヘキサン）により精製して、（2S, 2'S, 5S, 5'S）-5, 5'-（5, 5'-（5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル）ビス（1H-イミダゾール-5, 2-ジイル））ビス（2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル）（163mg, 82%）を得た。

【3268】

（2S, 2'S）-1, 1'-（（2S, 2'S, 5S, 5'S）-5, 5'-（5, 5'-（5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル）ビス（1H-イミダゾール-5, 2-ジイル））ビス（2-メチルピロリジン-5, 1-ジイル））ビス（3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル）ジカルバミン酸ジメチル：EtOH中1.25NのHCl（2mL）中の（2S, 2'S, 5S, 5'S）-5, 5'-（5, 5'-（5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル）ビス（1H-イミダゾール-5, 2-ジイル））ビス（2-メチルピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル）（81mg, 0.11mmol）を50℃で3時間加熱し、次いで減圧下で濃縮した。この粗製残渣を（S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタン酸（50mg, 0.12mmol）、HATU（88mg, 0.23mmol）およびDMF（1mL）で処理し、次いでN-メチルモルホリン（0.060mL, 0.55mmol）を滴下により添加した。3時間後、この混合物を1NのHCl（0.100mL）でクエンチし、次いでHPLCにより精製して、（2S, 2'S）-1, 1'-（（2S, 2'S, 5S, 5'S）-5, 5'-（5, 5'-（5, 10-ジヒドロクロメノ[5, 4, 3-cde]クロメン-2, 7-ジイル）ビス（1H-イミダゾール-5, 2-ジイル））ビス（2-メチルピロリジン-5, 1-ジイル））ビス（3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル）ジカルバミン酸ジメチル（62mg, 68%）を得た。

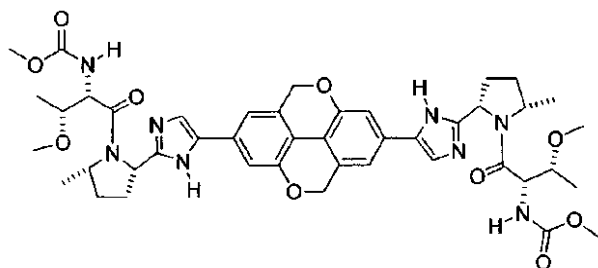
LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₅H₅₄N₈O₈: 822.4; observed [M+1]⁺: 823.2。

【3269】

（実施例QJ）

【3270】

【化 1 2 9 8】



(2S,2'S,3R,3'R)-1,1'-(2S,2'S,5S,5'S)-5,5'-(5,5'-(5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(2-メチルピロリジン-5,1-ジイル)ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル

10

(2S, 2'S, 3R, 3'R) - 1, 1' - ((2S, 2'S, 5S, 5'S) - 5, 5' - (5, 5' - (5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - c d e] クロメン - 2, 7 - ジイル) ビス (1H - イミダゾール - 5, 2 - ジイル)) ビス (2 - メチルピロリジン - 5, 1 - ジイル)) ビス (3 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル) ジカルバミン酸ジメチル：表題化合物を、実施例 Q I について記載されたように、(2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸を (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸の代わりに使用して調製した。

20

【 3 2 7 1】

【化 1 2 9 8 A】

LCMS-ESI⁺: calculated for

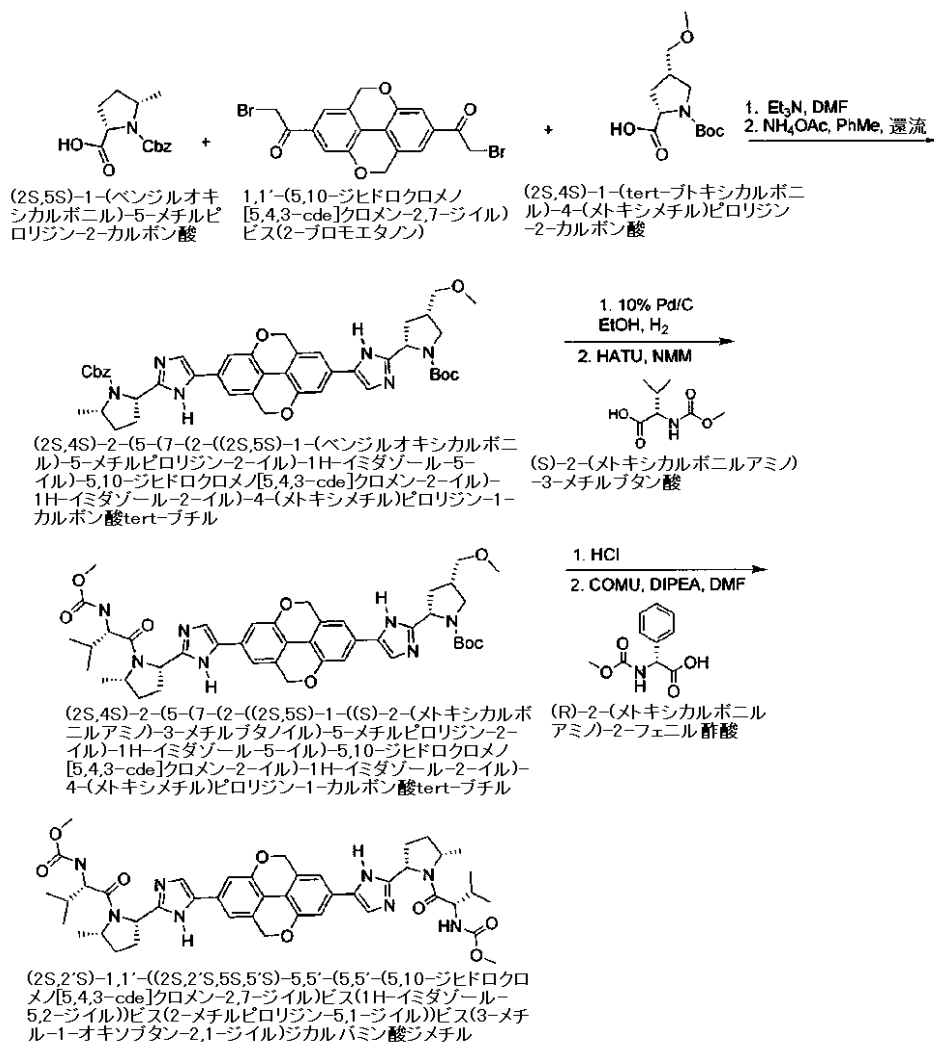
C₄₄H₅₄N₈O₁₀: 854.4; observed [M+1]⁺: 856.0. ¹H NMR (CD₃CN with D₂O) 7.600 (s, 2H), 7.303 (s, 1H), 7.189 (s, 1H), 7.093 (m, 4H), 5.237 (s, 4H), 4.581 (m, 2H), 4.344 (m, 2H), 3.608 (s, 6H), 3.580 (m, 2H), 3.294 (s, 2H), 3.243 (s, 6H), 2.460 (m, 2H), 2.3-2.1 (m, 4H), 1.9-1.82 (m, 2H), 1.425 (d, 6H, J = 6.4 Hz), 1.067 (d, 6H, J = 6.0 Hz).

30

(実施例 Q K)

【 3 2 7 2】

【化 1 2 9 9】



10

20

30

40

50

(2S, 4S) - 2 - (5 - (7 - (2 - ((2S, 5S) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 5, 10 - ジヒドロクロメノ[5, 4, 3 - cde]クロメン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボン酸tert-ブチル : 1, 1' - (5, 10 - ジヒドロクロメノ[5, 4, 3 - cde]クロメン - 2, 7 - ジイル)ビス(2 - プロモエタノン) (1. 08 g, 2. 39 mmol)、(2S, 5S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸 (819 mg, 3. 11 mmol)、および (2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 (806 mg, 3. 11 mmol) の、24 mL の DMF (トリエチルアミン (1. 25 mL, 7. 18 mmol) を含む) 中の混合物を 80 °C で一晩加熱した。この溶液を室温まで冷却し、次いで EtOAc で希釈し、そして 1 N の HCl、飽和水性 NaHCO₃、およびブラインで順番に洗浄した。その有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、次いで濃縮して、粗製混合物 (1. 86 グラム) を得た。この粗製混合物 (1. 86 グラム) に、酢酸アンモニウム (2. 65 g, 34. 3 mmol)、トルエン (20 mL) および 2 - メトキシプロパノール (2. 5 mL) を一晩加熱還流した。この溶液を室温まで冷却し、次いで EtOAc で希釈し、そして飽和水性 NaHCO₃ およびブラインで順番に洗浄した。その有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (50 % ~ 100

%のEtOAc／ヘキサン)により精製して、(2S, 4S) - 2 - (5 - (7 - (2 - ((2S, 5S) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - c d e] クロメン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (610mg, 33%)を得た。

【3273】

(2S, 4S) - 2 - (5 - (7 - (2 - ((2S, 5S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - c d e] クロメン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル: (2S, 4S) - 2 - (5 - (7 - (2 - ((2S, 5S) - 1 - (ベンジルオキシカルボニル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - c d e] クロメン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (300mg, 0.38mmol)、10mLのエタノール、および19mgの10%Pd/Cを、水素の雰囲気下(バルーン)で一晩攪拌した。セライトでの濾過および濃縮により、粗製アミンを得た。この粗製アミンをDMF (4mL)に溶解させ、次いで(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (66mg, 0.38mmol)、HATU (160mg, 0.42mmol) およびN - メチルモルホリン (0.084mL, 0.76mmol) を添加した。2時間後、この反応物をEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃、5%のLiCl、およびブラインで順番に洗浄した。その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (1%~20%のMeOH/EtOAc) により精製して、(2S, 4S) - 2 - (5 - (7 - (2 - ((2S, 5S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - c d e] クロメン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (177mg, 58%)を得た。

【3274】

(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S, 5S, 5'S) - 5, 5' - (5, 5' - (5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - c d e] クロメン - 2, 7 - ジイル) ビス (1H - イミダゾール - 5, 2 - ジイル)) ビス (2 - メチルピロリジン - 5, 1 - ジイル)) ビス (3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル) ジカルバミン酸ジメチル: (2S, 4S) - 2 - (5 - (7 - (2 - ((2S, 5S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - c d e] クロメン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル (177mg, 0.11mmol) の、EtOH中1.25NのHCl (3mL)中の溶液を、50℃で3時間加熱した。この反応物を濃縮して、(S) - 1 - ((2S, 5S) - 2 - (5 - (7 - (2 - ((2S, 4S) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - c d e] クロメン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルの粗製HCl塩 (164mg)を得た。(S) - 1 - ((2S, 5S) - 2 - (5 - (7 - (2 - ((2S, 4S) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - c d e] クロメン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルのHCl塩の一部分 (124mg) をDMF (2mL)に溶解させ、次

いで (R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (38 mg, 0.18 mmol)、COMU (64 mg, 0.15 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.078 mL, 0.45 mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後に、この反応を1NのHCl (0.200 mL) でクエンチし、そしてHPLCにより精製した。凍結乾燥後、そのTFA塩をEtOAcに溶解させ、そして飽和NaHCO₃で洗浄した。その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。次いで、その遊離塩基をMeCN/H₂Oに溶解させ、そして凍結乾燥させて、(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S, 5S, 5'S) - 5, 5' - (5, 5' - (5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - cde] クロメン - 2, 7 - ジイル) ビス (1H - イミダゾール - 5, 2 - ジイル)) ビス (2 - メチルピロリジン - 5, 1 - ジイル)) ビス (3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル) ジカルバミン酸ジメチル (42 mg, 45%) を得た。LCMS - ESI⁺: calculated for C₄₄H₅₄N₈O₈: 886.4; observed [M+1]⁺: 888.1。

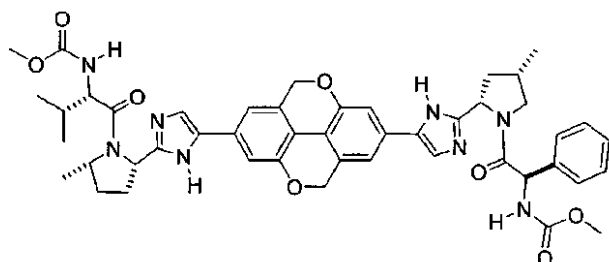
10

【3275】

(実施例QL)

【3276】

【化1300】



20

[(1R)-2-[(2S,4S)-2-[5-(7-[2-[(2S,5S)-1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル]-5-メチルピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル]-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチルピロリジン-1-イル]-2-オキソ-1-フェニルエチル]カルバミン酸メチル

30

[(1R) - 2 - { (2S, 4S) - 2 - [5 - (7 - { 2 - [(2S, 5S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル } - 5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - cde] クロメン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - メチルピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル] カルバミン酸メチル: 表題化合物を、実施例QKについて記載されたように、(2S, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - メチルピロリジン - 2 - カルボン酸を (2S, 4S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - カルボン酸の代わりに使用して調製した。LCMS - ESI⁺: calculate for C₄₇H₅₂N₈O₈: 856.4; observed [M+1]⁺: 858.3。

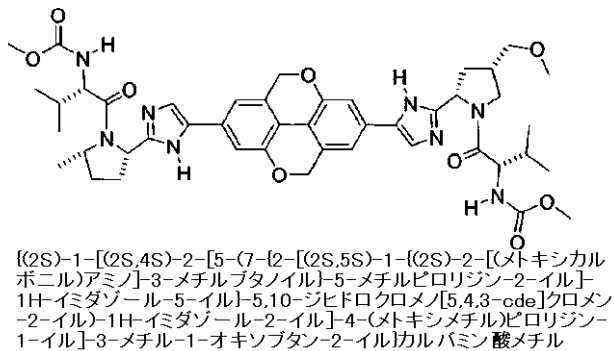
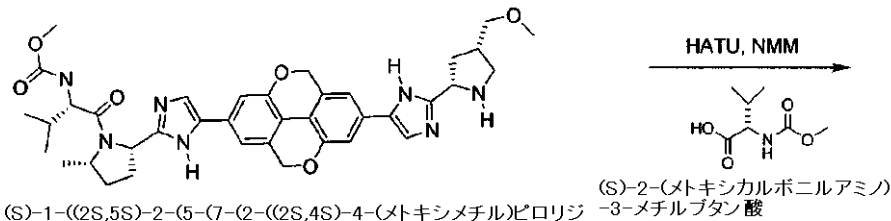
40

【3277】

(実施例QM)

【3278】

【化 1 3 0 1】



10

20

{ (2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - [5 - (7 - { 2 - [(2S, 5S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル } - 5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - c d e] クロメン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル : DMF (1 mL) 中の (S) - 1 - ((2S, 5S) - 2 - (5 - (7 - (2 - ((2S, 4S) - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) - 5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - c d e] クロメン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 5 - メチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカルバミン酸メチルの HCl 塩塩 (40 mg) に (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (13 mg, 0. 075 mmol)、HATU (21 mg, 0. 055 mmol) および N - メチルモルホリン (0. 016 mL, 0. 15 mmol) を添加した。3 時間後、この混合物を 1 N の HCl (0. 100 mL) でクエンチし、次いで HPLC により精製して、 { (2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - [5 - (7 - { 2 - [(2S, 5S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } - 5 - メチルピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 5 - イル } - 5, 10 - ジヒドロクロメノ [5, 4, 3 - c d e] クロメン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 2 - イル] - 4 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバミン酸メチル (43 mg) を得た。LCMS - ESI⁺ : calculate d for C₄₅H₅₆N₈O₉ : 852. 4 ; observed [M+1]⁺ : 853. 1。

30

40

【3 2 7 9】

(化合物 290 ~ 539)

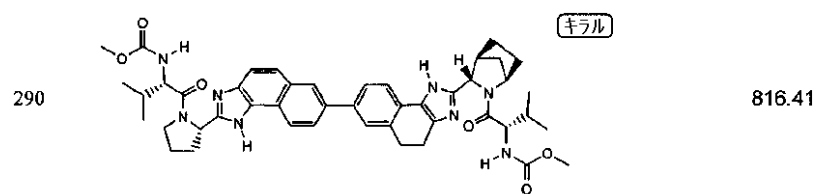
本明細書中に記載される手順と類似の手順を使用して、以下の本発明の化合物を調製した。

【3 2 8 0】

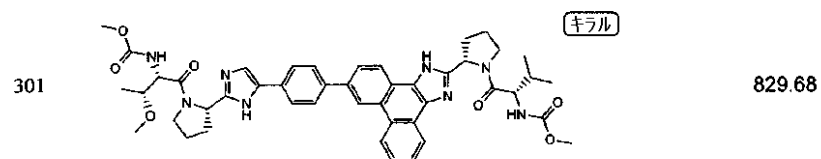
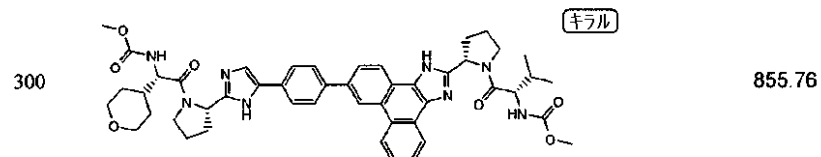
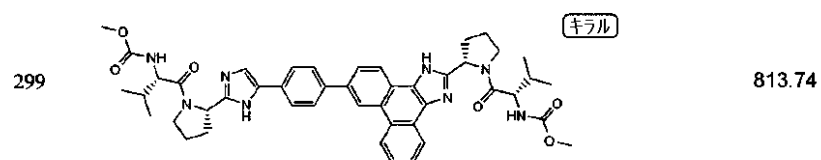
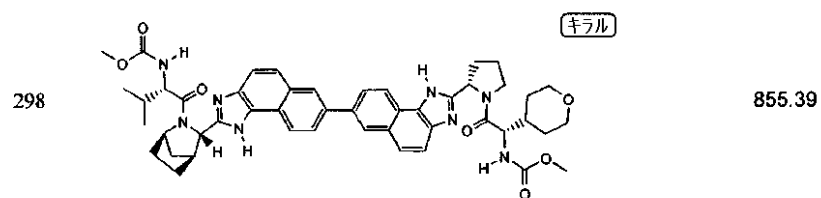
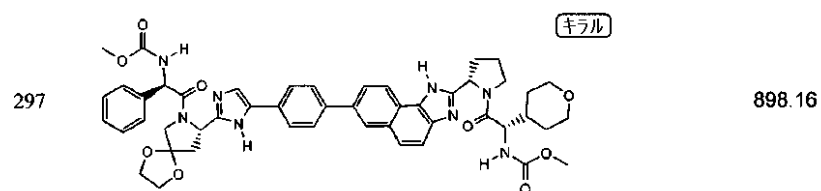
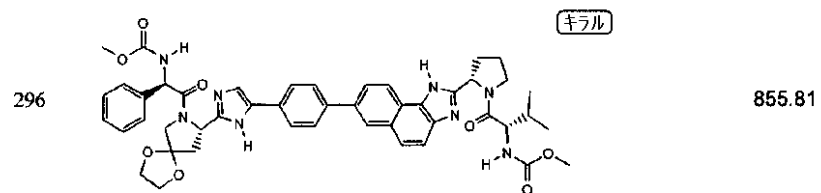
50

【化 1 3 0 2】

#	化合物	LCMS (実測 (M+H) ⁺)



【化 1 3 0 3】



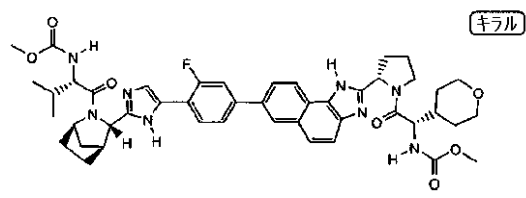
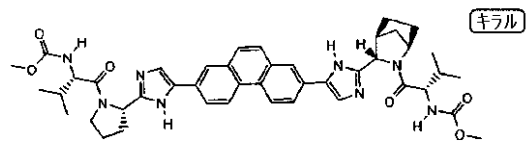
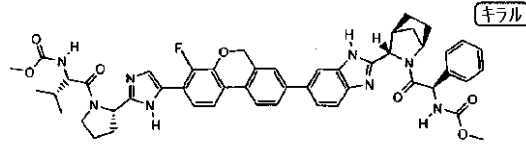
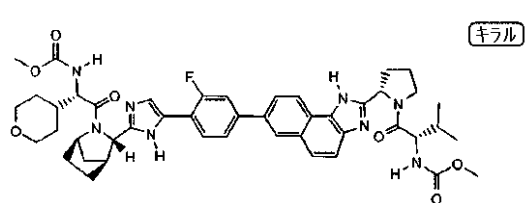
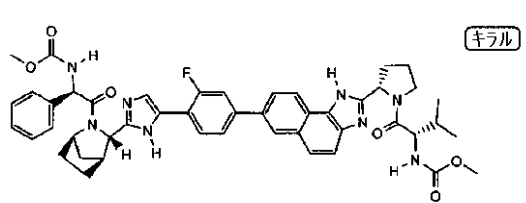
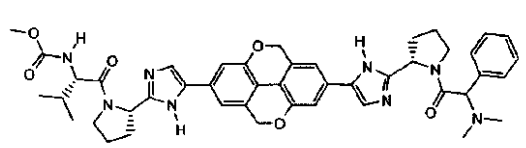
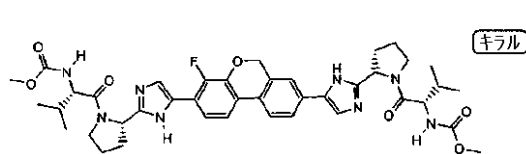
【 3 2 8 2 】

10

20

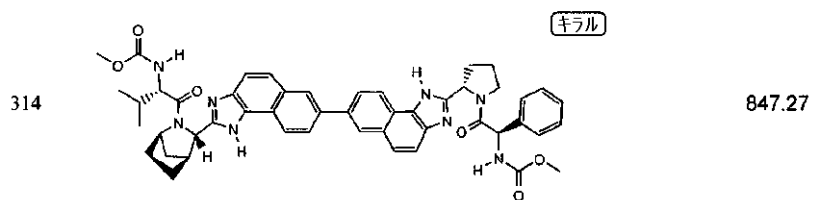
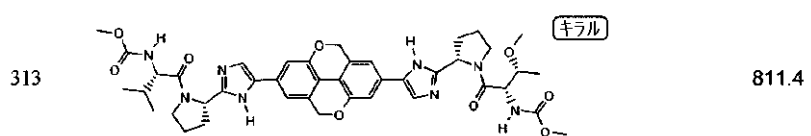
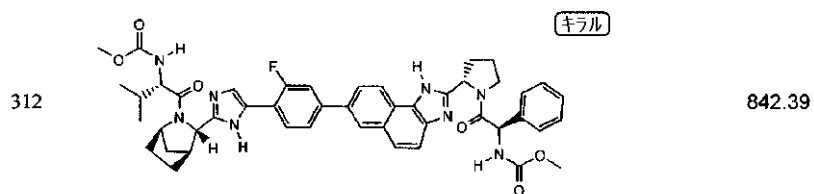
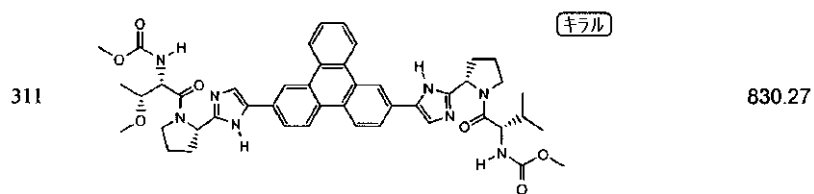
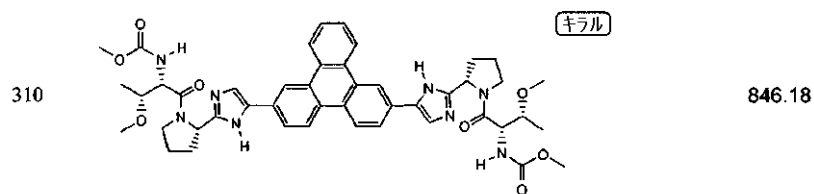
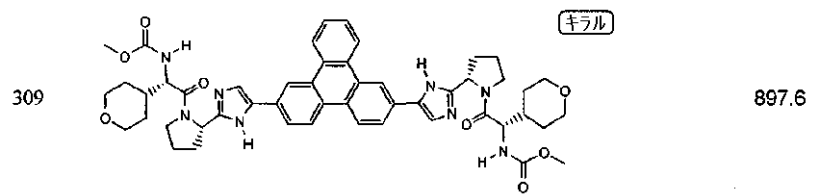
30

【化 1 3 0 4】

302		849.29	
303		789.67	10
304		895.76	
305		849.65	20
306		841.99	
307		799.2	30
308		785.61	

【 3 2 8 3 】

【化 1 3 0 5】



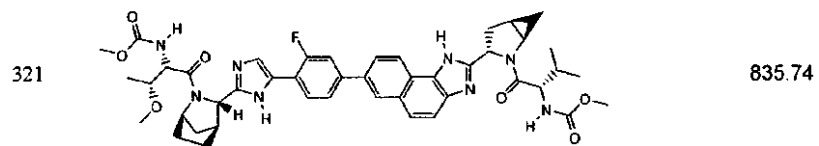
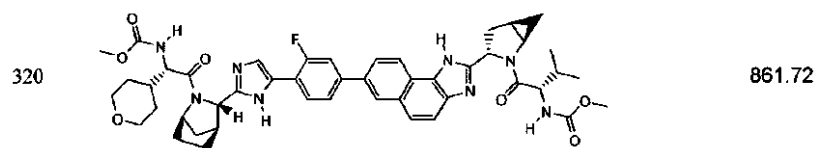
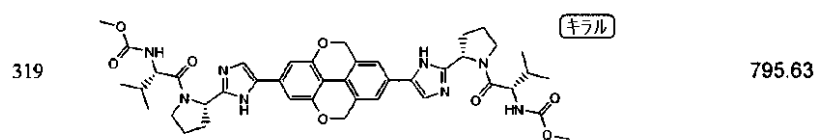
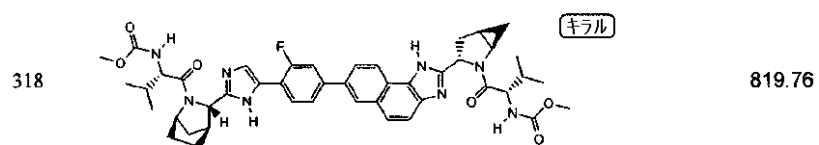
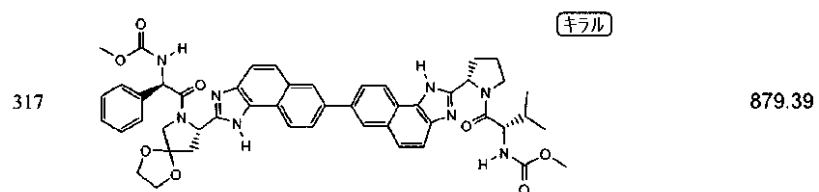
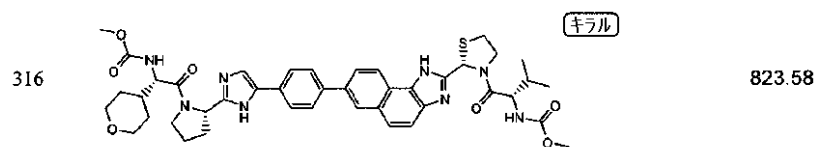
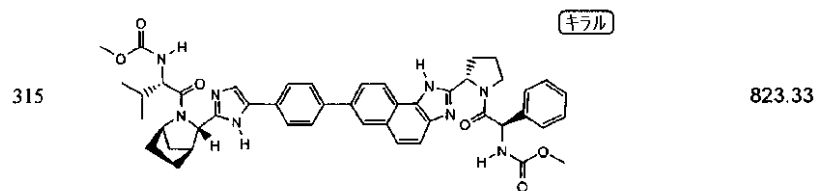
【 3 2 8 4 】

10

20

30

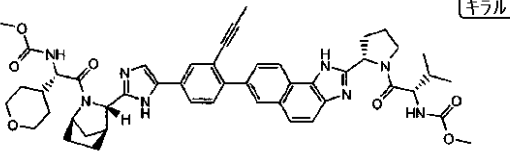
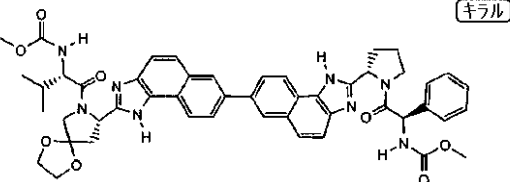
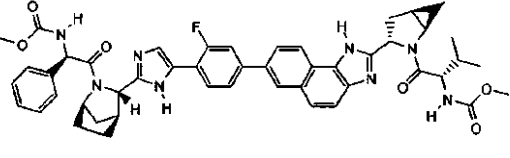
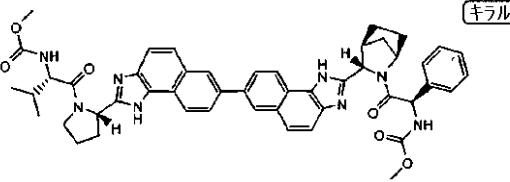
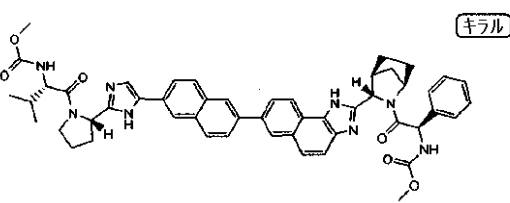
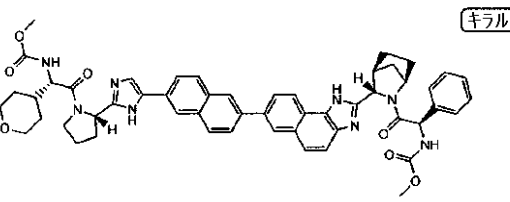
【化 1 3 0 6】



【 3 2 8 5】

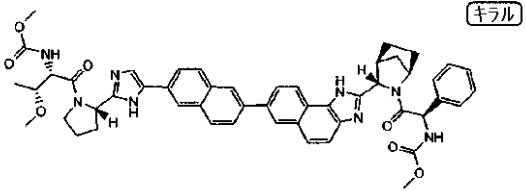
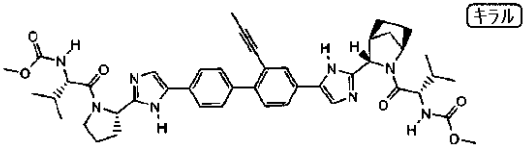
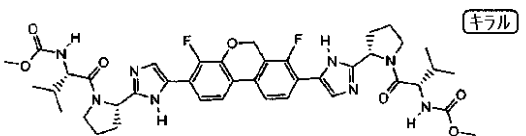
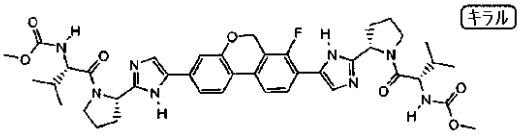
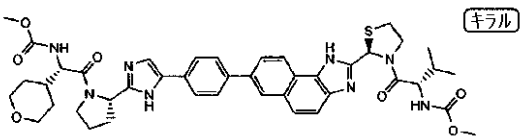
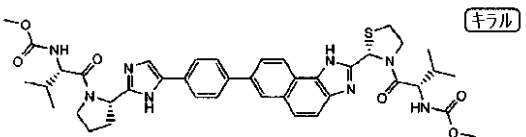
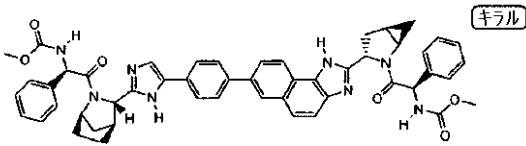
40

【化 1 3 0 7】

322		869.71	
323		880.29	10
324		853.27	
325		847.8	20
326		873.2	
327		915.18	30

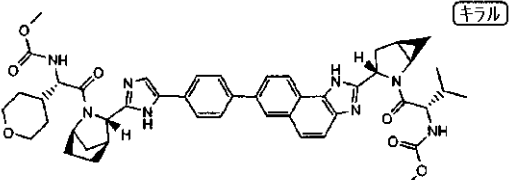
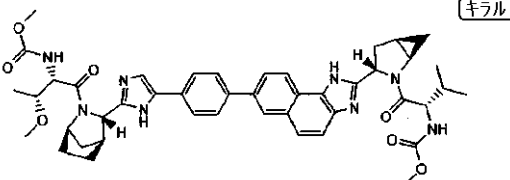
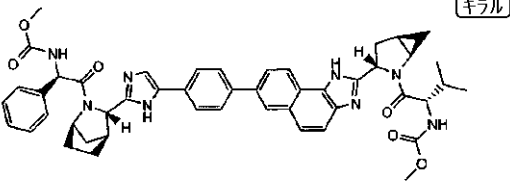
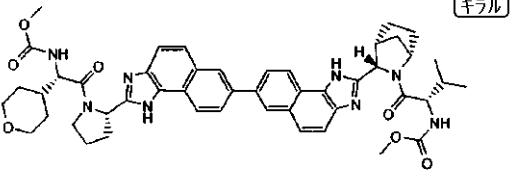
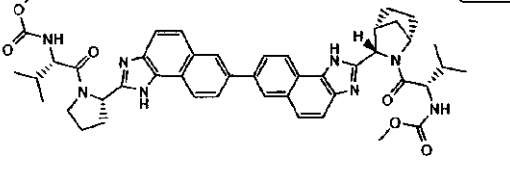
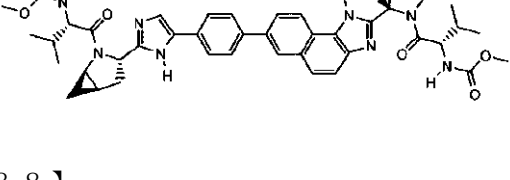
【 3 2 8 6 】

【化 1 3 0 8】

328		889.76	
329		803.61	10
330		803.71	
331		785.7	20
332		823.69	
333		781.73	30
334		869.76	

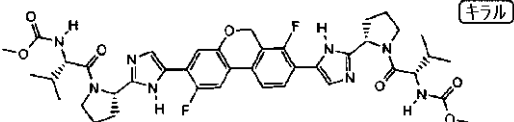
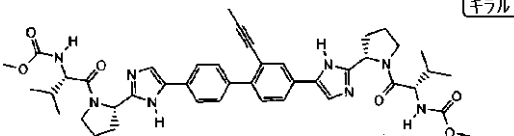
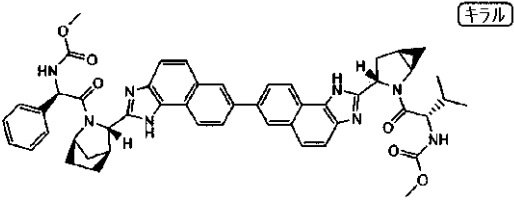
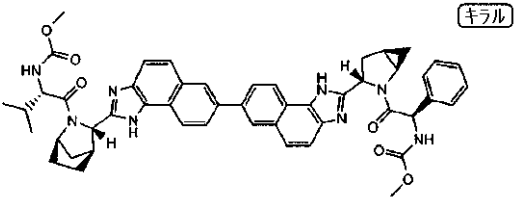
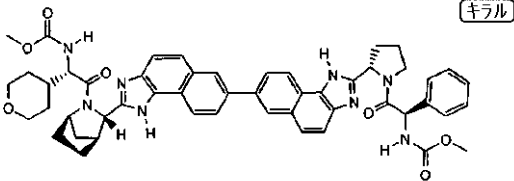
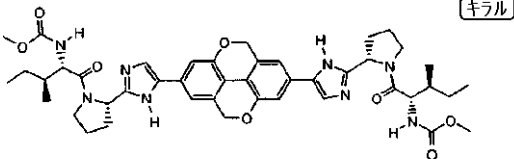
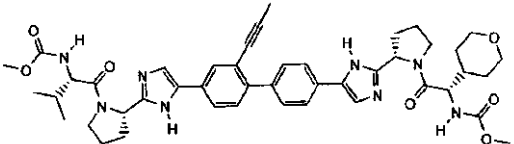
【 3 2 8 7 】

【化 1 3 0 9】

335		843.79	
336		817.78	10
337		835.72	20
338		855.75	
339		813.78	30
340		801.75	

【 3 2 8 8 】

【化 1 3 1 0】

341		803.66
342		777.68
343		859.8
344		859.8
345		889.78
346		823.9
347		819.71

10

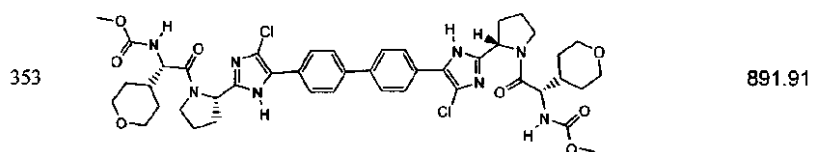
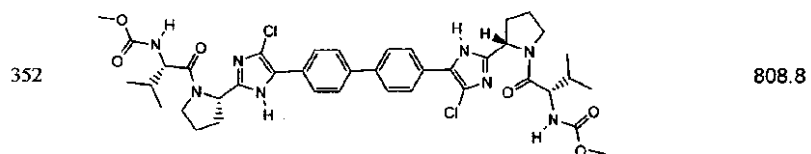
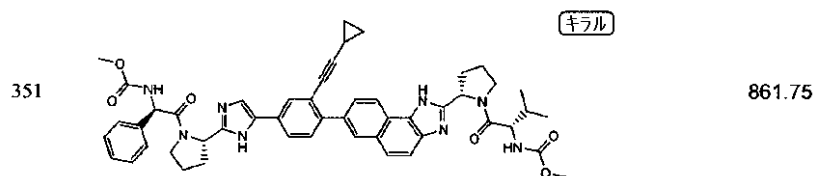
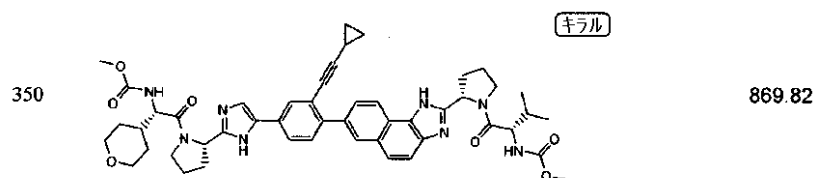
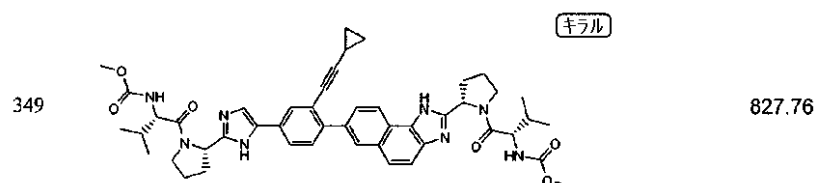
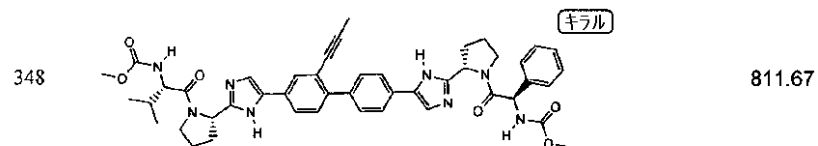
20

30

40

【 3 2 8 9 】

【化 1 3 1 1】



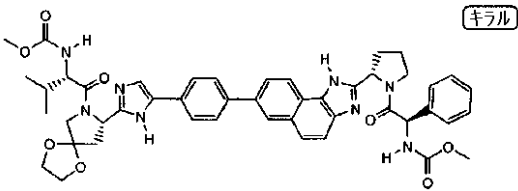
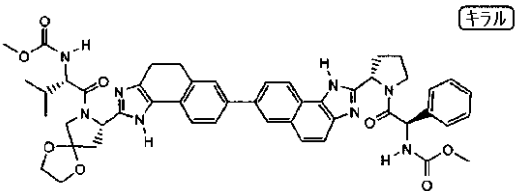
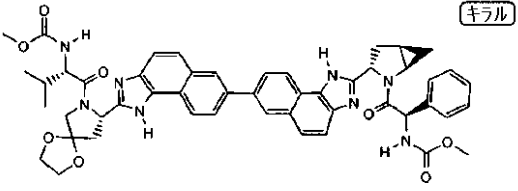
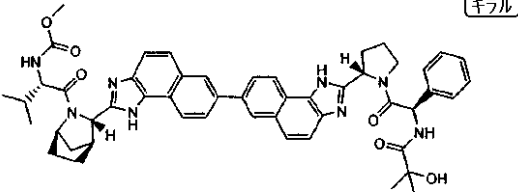
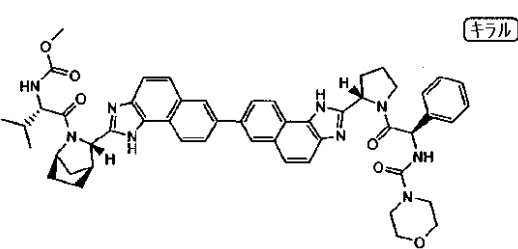
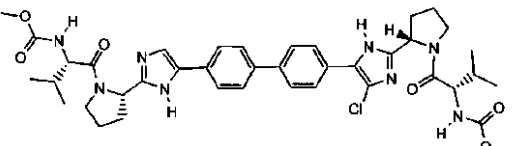
【 3 2 9 0 】

10

20

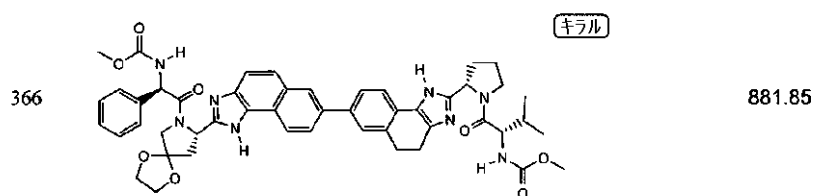
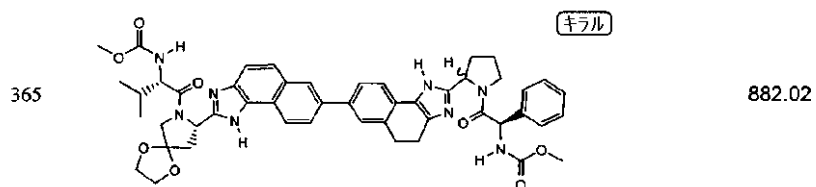
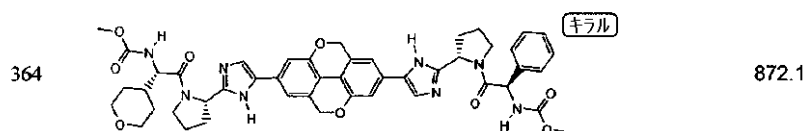
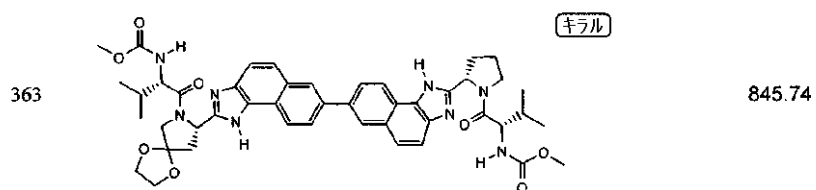
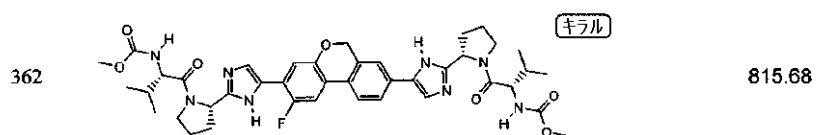
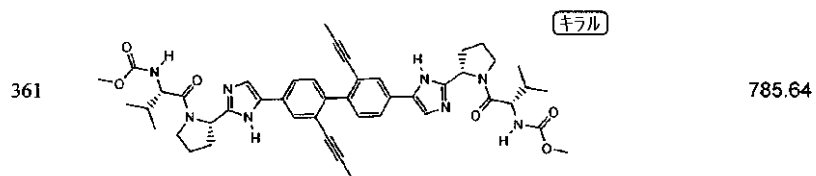
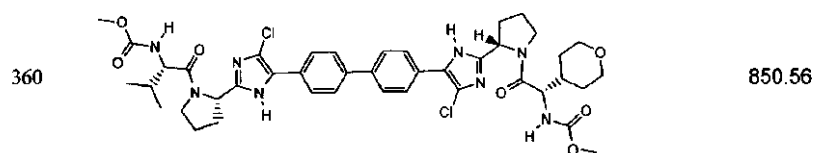
30

【化 1 3 1 2】

354	 キラル	856.3	
355	 キラル	881.96	10
356	 キラル	891.68	
357	 キラル	875.8	20
358	 キラル	902.8	30
359	 キラル	775.29	

【 3 2 9 1】

【化 1 3 1 3】



【 3 2 9 2 】

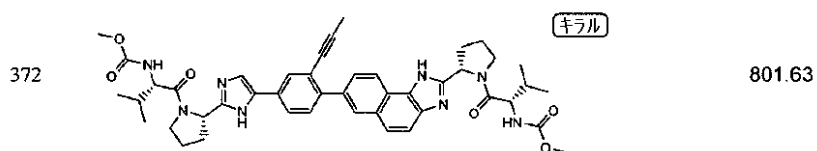
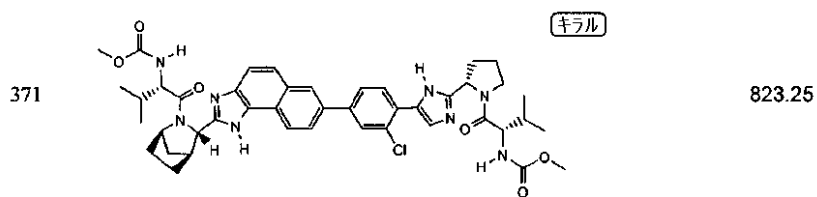
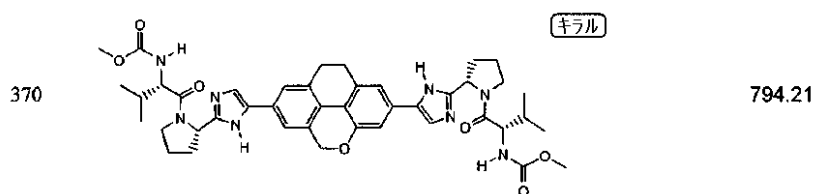
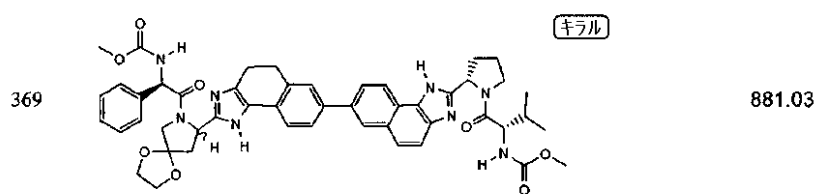
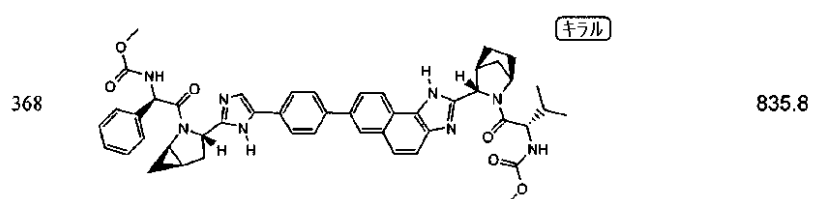
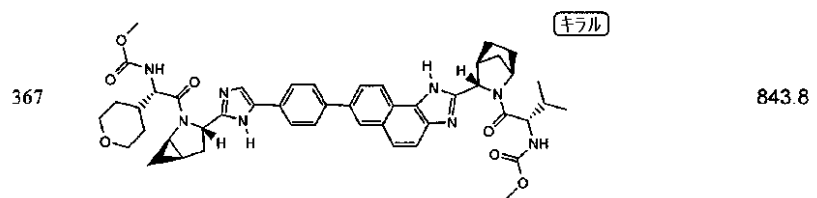
10

20

30

40

【化 1 3 1 4】



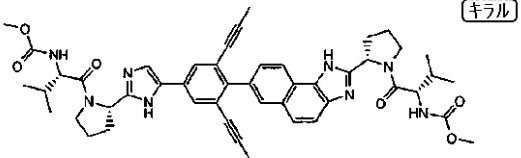
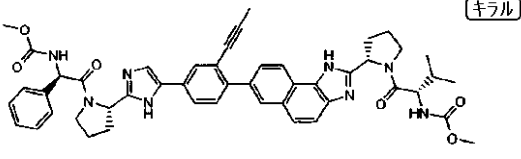
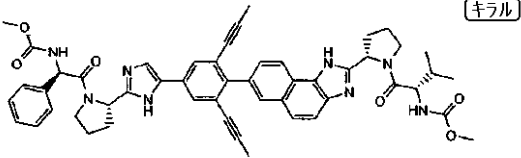
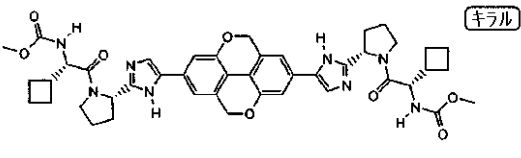
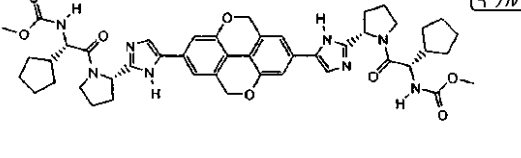
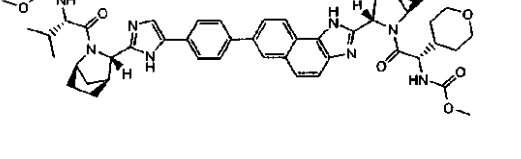
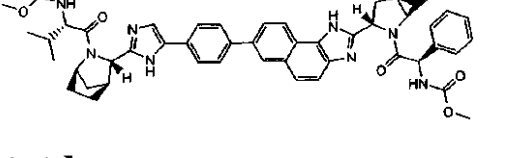
【 3 2 9 3 】

10

20

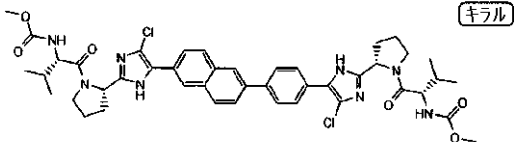
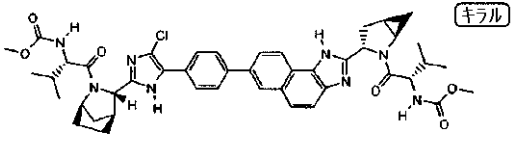
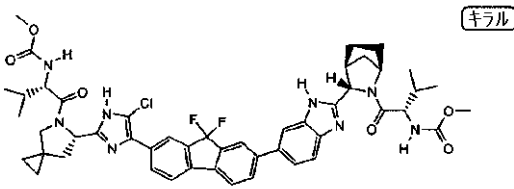
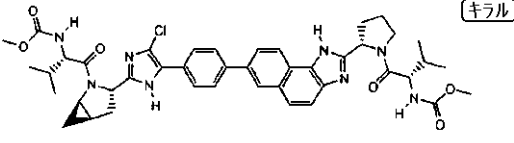
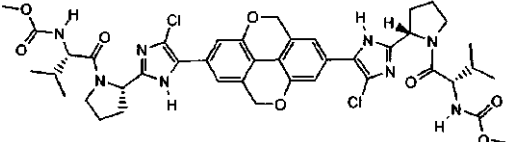
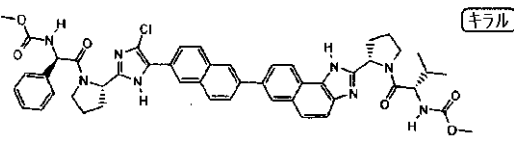
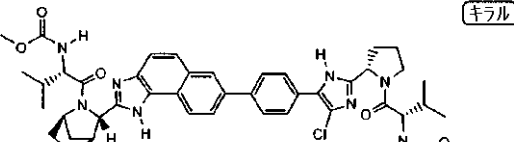
30

【化 1 3 1 5】

373		873.22	
374		835.67	10
375		839.73	
376		819.2	20
377		847.2	
378		844.1	30
379		835.8	

【 3 2 9 4 】

【化 1 3 1 6】

380		857.99
381		837.2
382		925.0
383		811.0
384		864.76
385		882.2
386		824.18

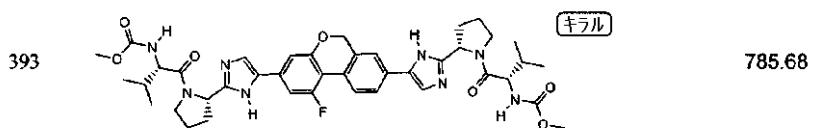
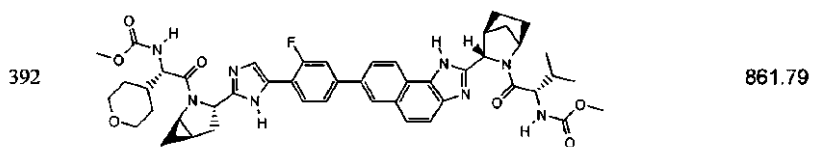
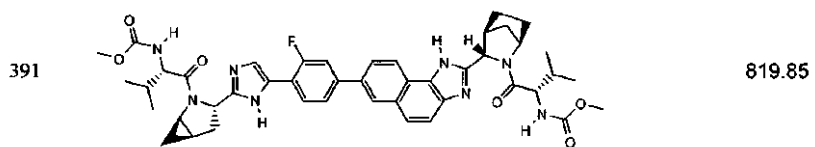
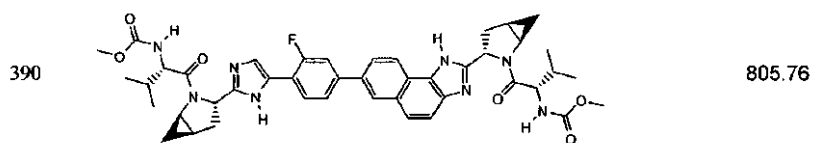
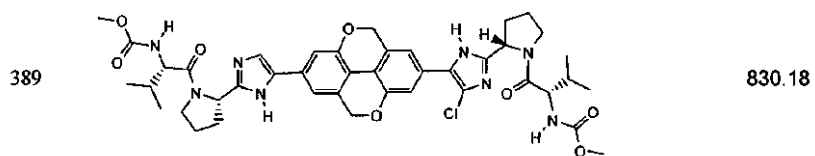
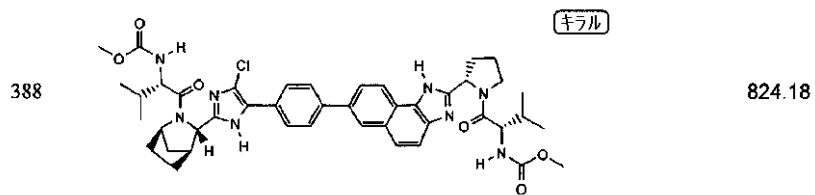
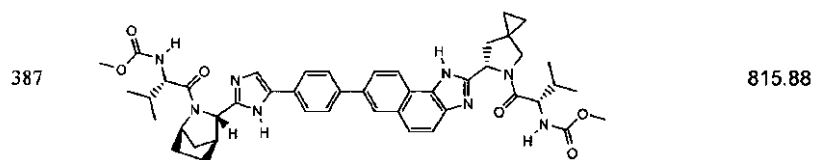
10

20

30

【 3 2 9 5 】

【化 1 3 1 7】



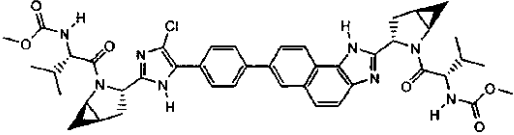
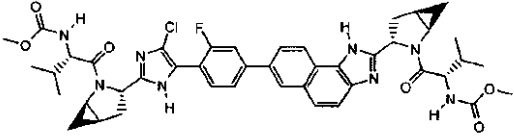
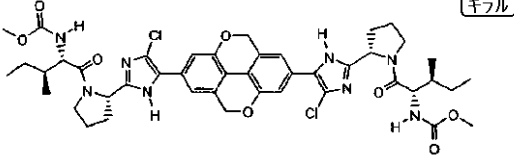
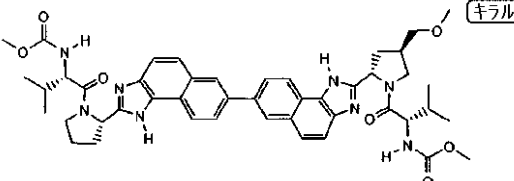
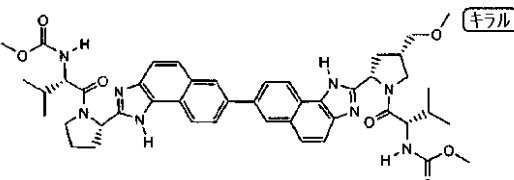
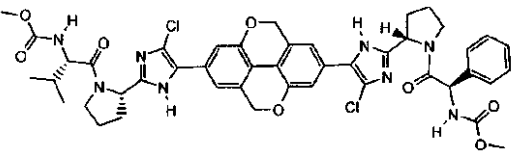
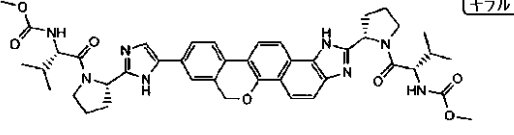
【 3 2 9 6 】

10

20

30

【化 1 3 1 8】

394		822.28
395		840.26
396		914.1(+Na)
397		831.76
398		831.81
399		897.45
400		791.7

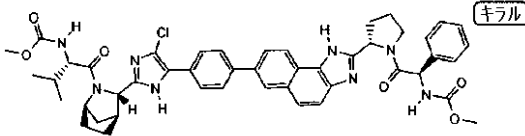
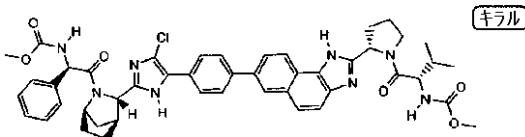
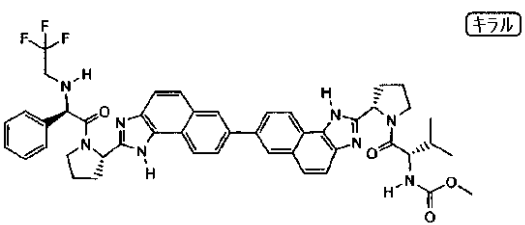
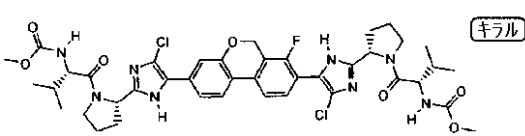
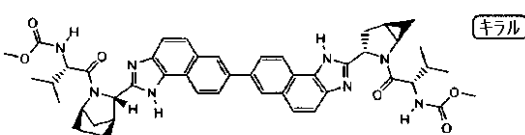
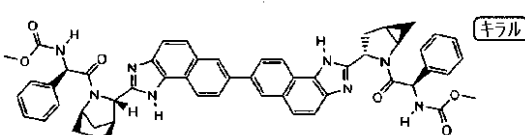
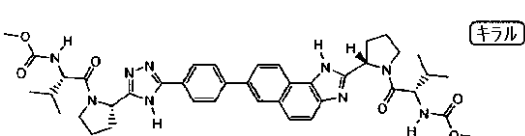
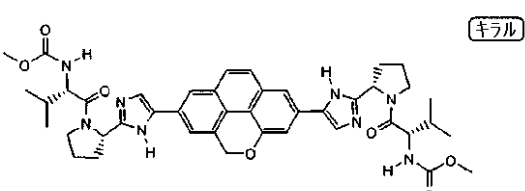
10

20

30

【 3 2 9 7 】

【化 1 3 1 9】

401		858.18
402		858.12
403		845.63
404		854.48
405		825.78
406		893.76
407		764.8
408		792.41

10

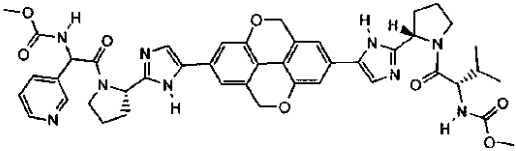
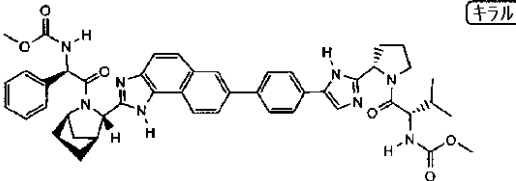
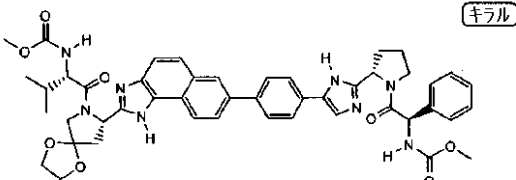
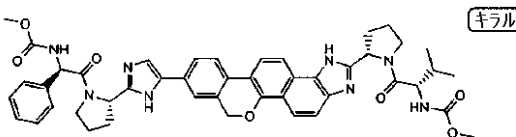
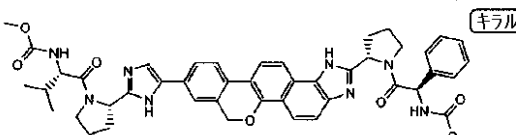
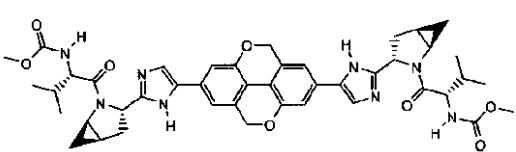
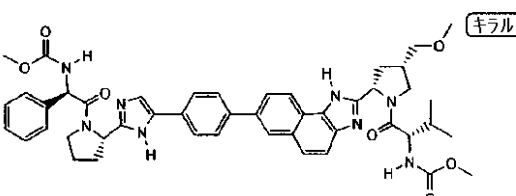
20

30

40

【 3 2 9 8 】

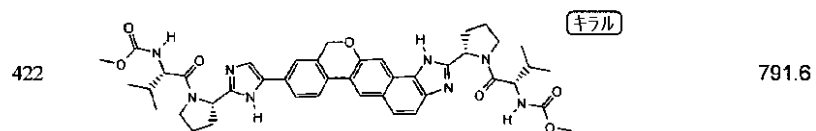
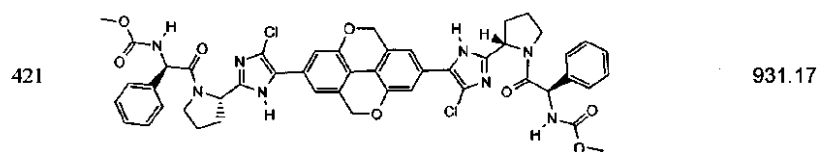
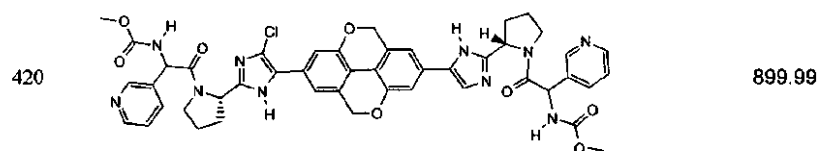
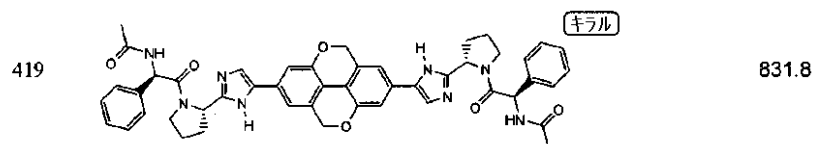
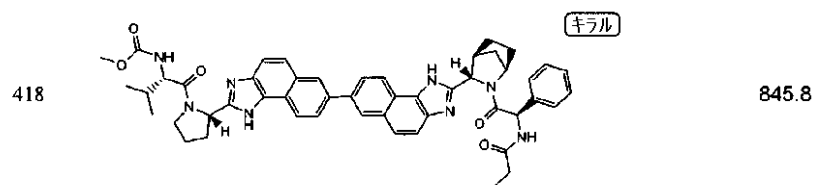
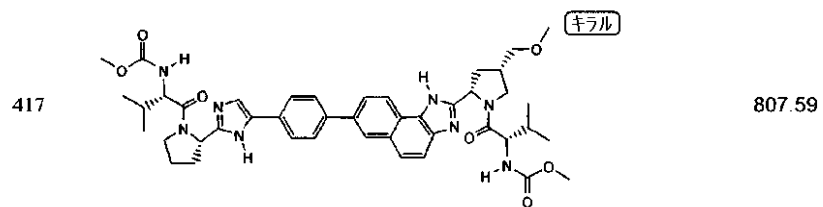
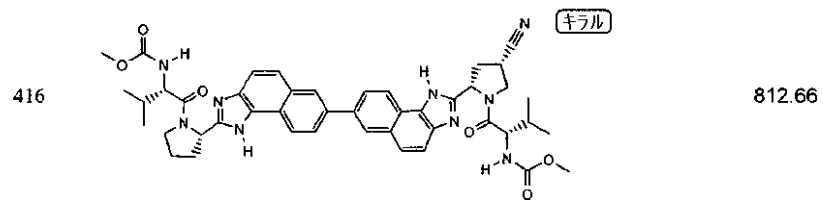
【化 1 3 2 0】

409		830.93	
410		823.75	10
411		855.68	
412		825.72	20
413		825.67	
414		819.79	30
415		841.65	

【 3 2 9 9 】

40

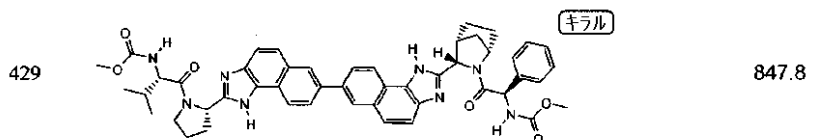
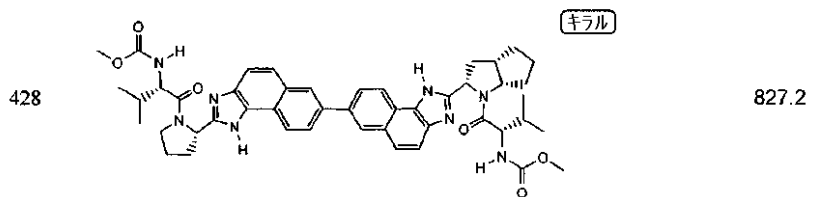
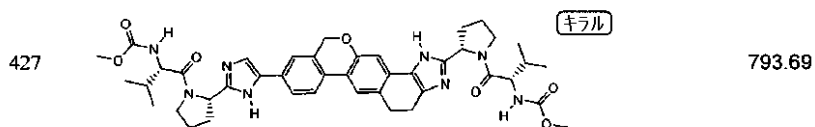
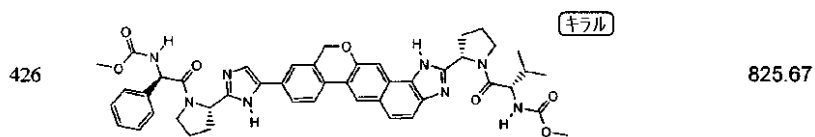
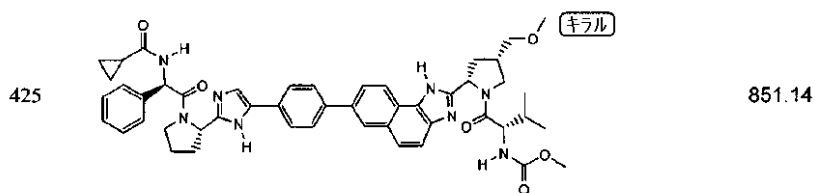
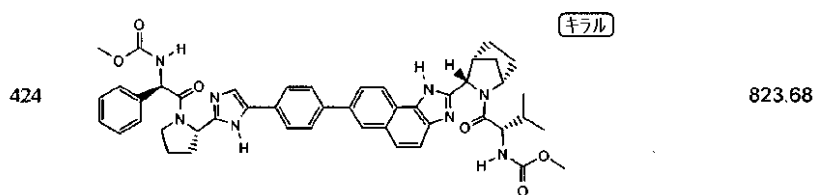
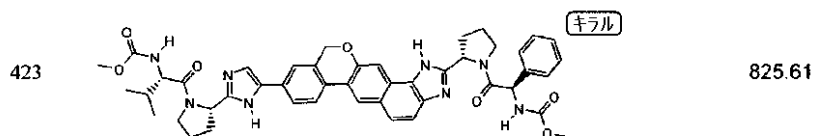
【化 1 3 2 1】



【 3 3 0 0 】

40

【化 1 3 2 2】



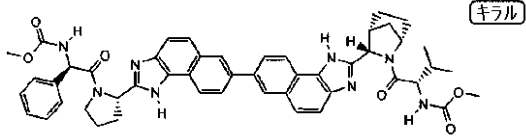
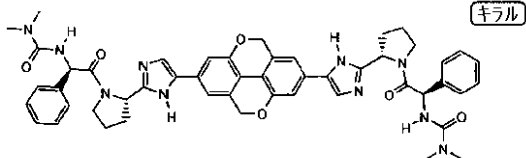
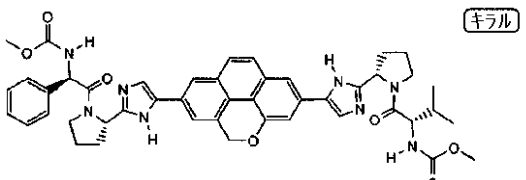
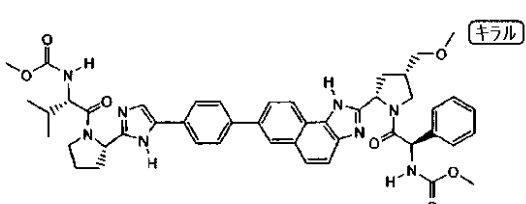
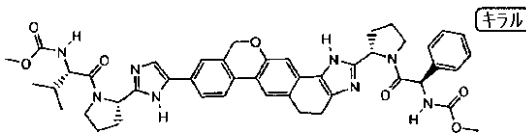
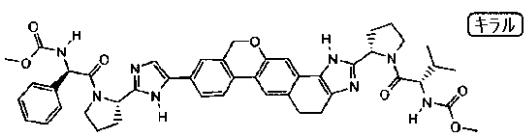
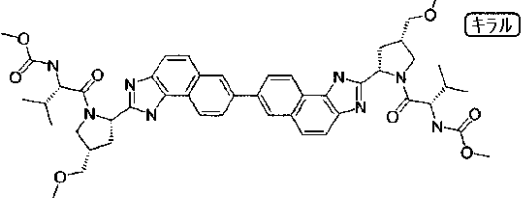
【 3 3 0 1 】

10

20

30

【化 1 3 2 3】

430		847.8
431		890.1
432		825.28
433		841.66
434		827.64
435		827.71
436		875.7

10

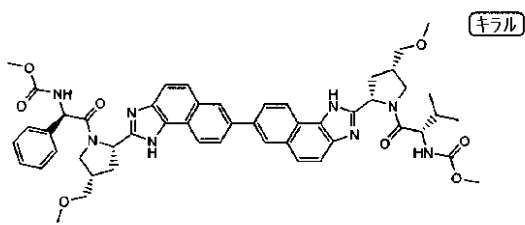
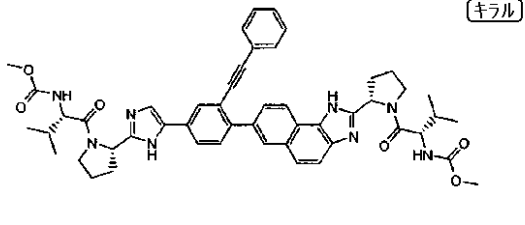
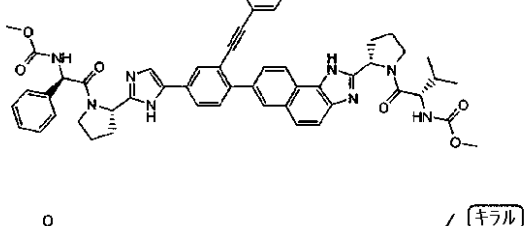
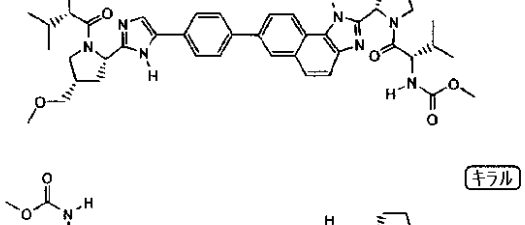
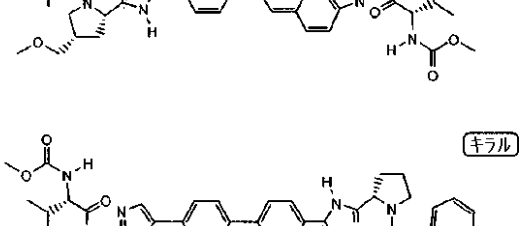
20

30

40

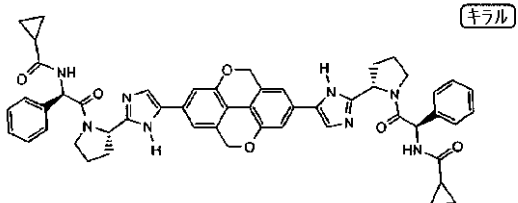
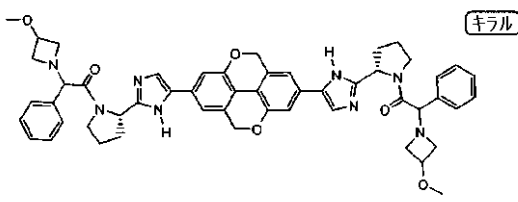
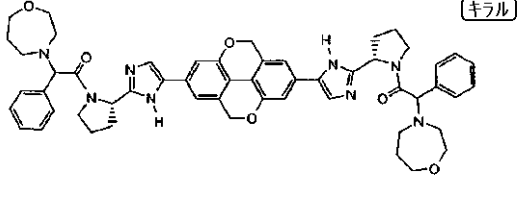
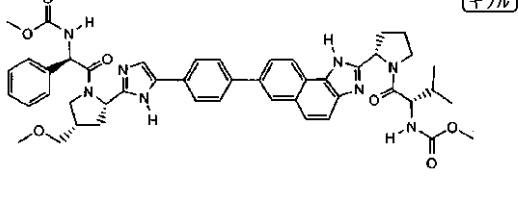
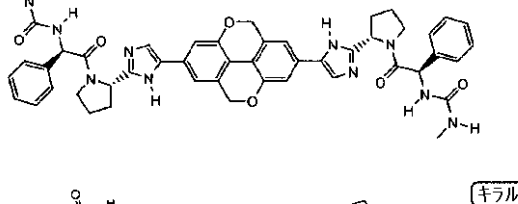
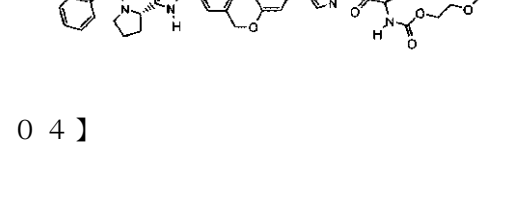
【 3 3 0 2 】

【化 1 3 2 4】

437		909.79	
438		863.77	10
439		897.78	20
440		851.23	
441		808.29	30
442		841.76	

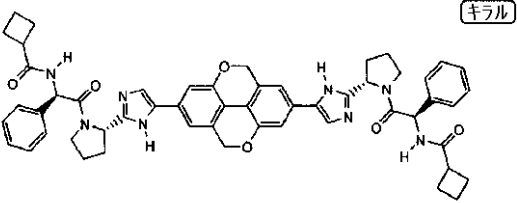
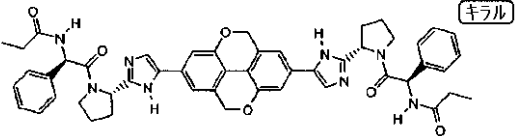
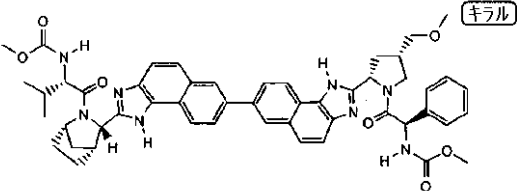
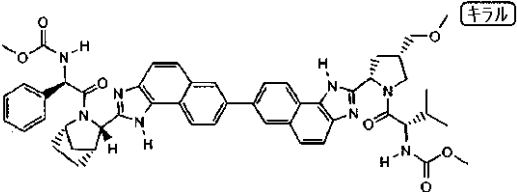
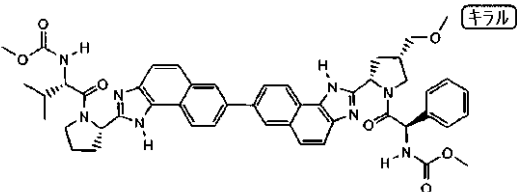
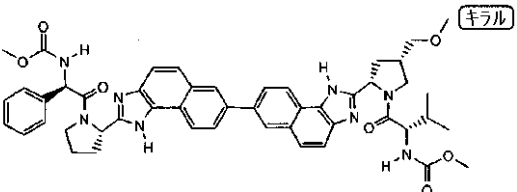
【 3 3 0 3】

【化 1 3 2 5】

443		883.8	
444		887.1	10
445		916.1	20
446		842.16	
447		861.1	30
448		973.0(+Na)	

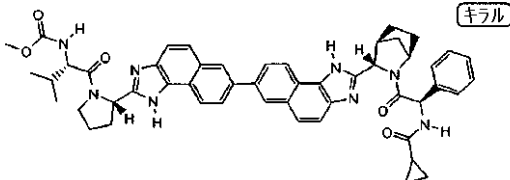
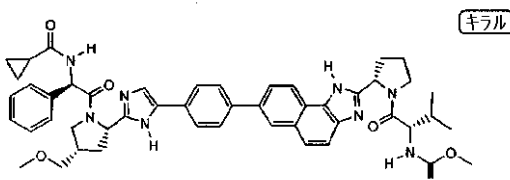
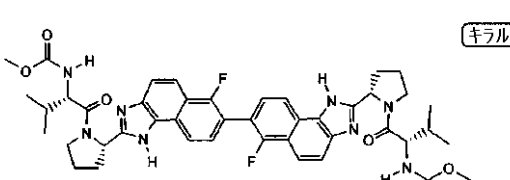
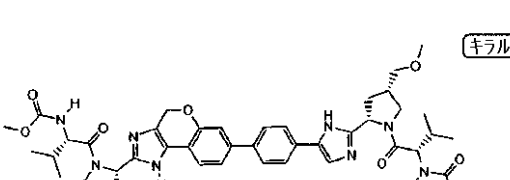
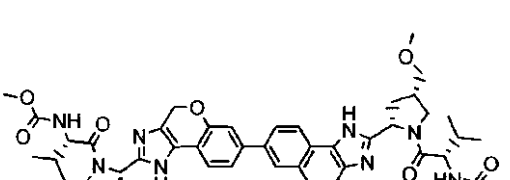
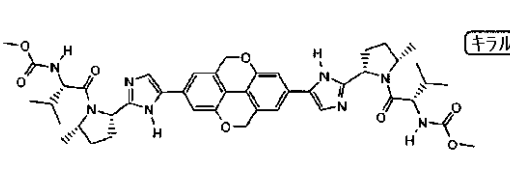
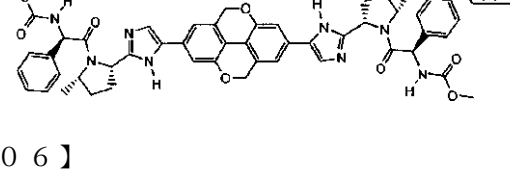
【 3 3 0 4 】

【化 1 3 2 6】

449		911.9	
450		859.1	10
451		891.8	
452		891.7	20
453		865.2	
454		865.8	30

【 3 3 0 5 】

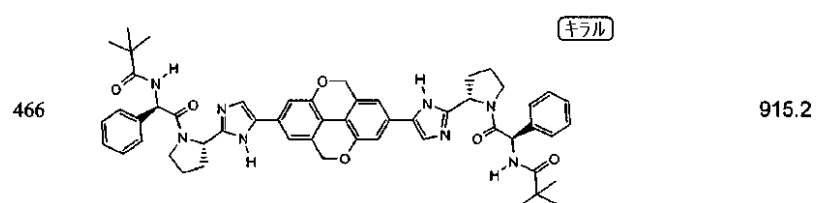
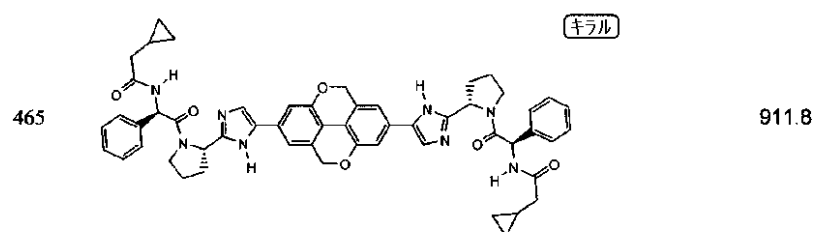
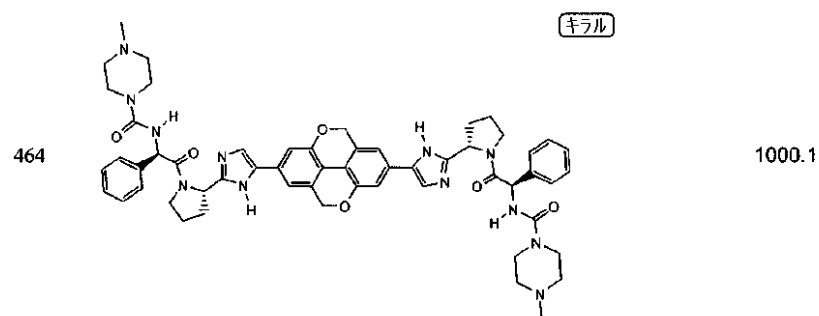
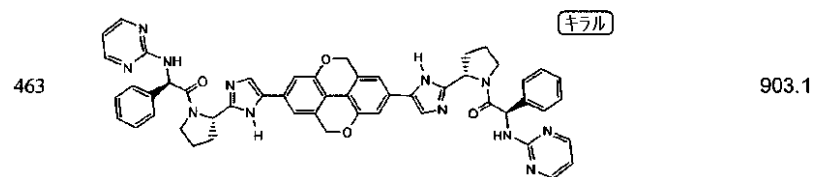
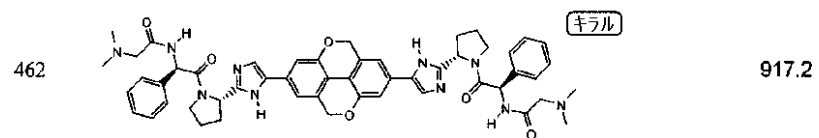
【化 1 3 2 7】

455		857.2	
456		852.44	10
457		824.22	
458		811.24	20
459		835.6	30
460		824.2	
461		891.8	

40

【 3 3 0 6 】

【化 1 3 2 8】



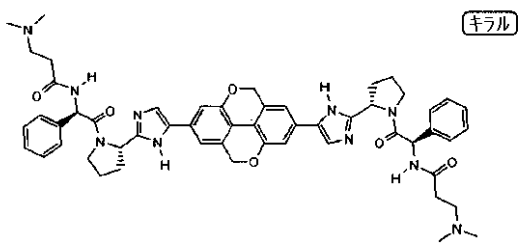
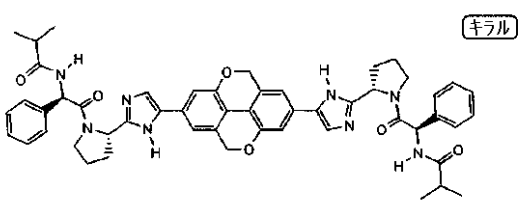
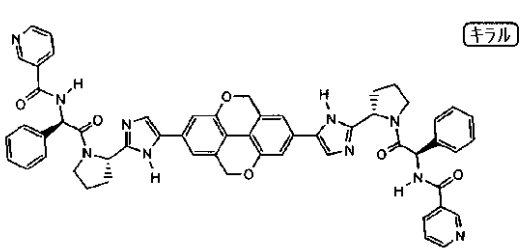
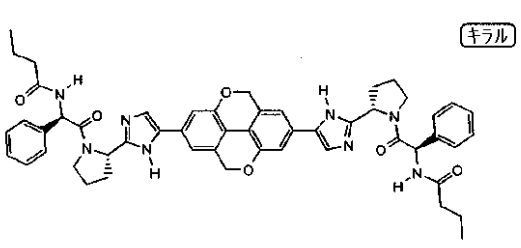
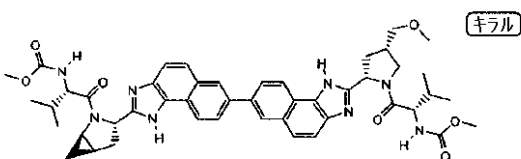
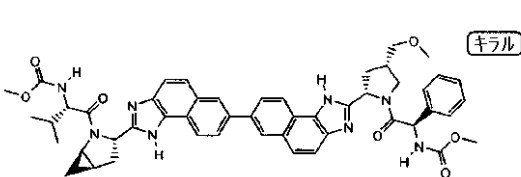
【 3 3 0 7 】

10

20

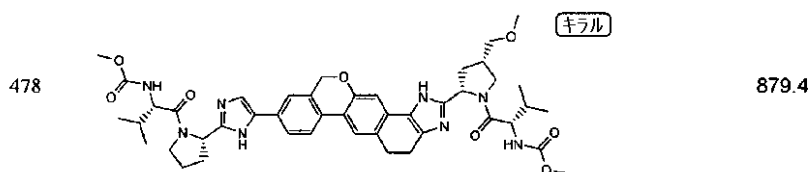
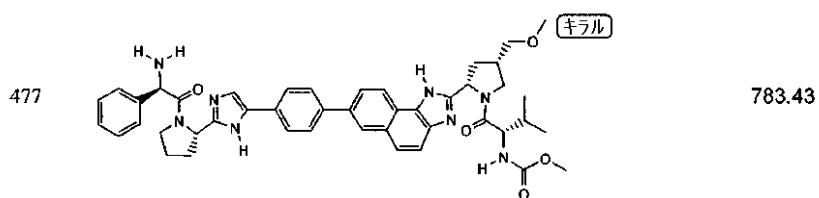
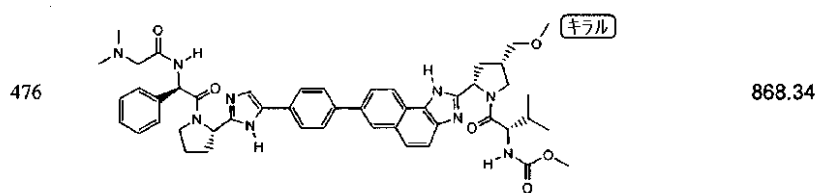
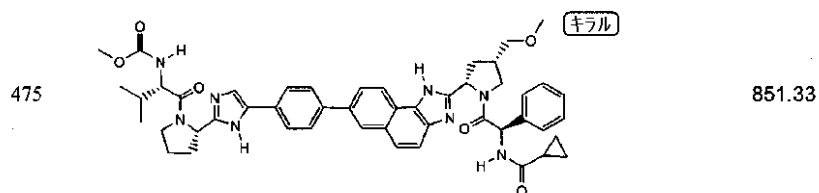
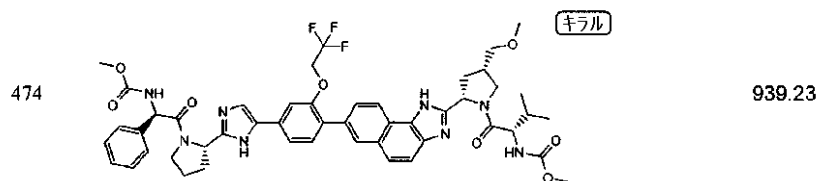
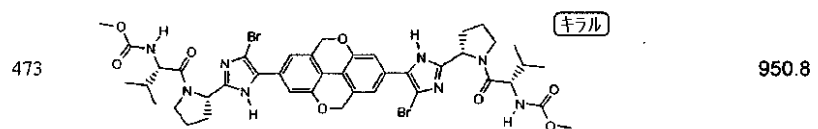
30

【化 1 3 2 9】

467		946.2	
468		887.8	10
469		958.1	20
470		887.2	
471		843.8	30
472		877.82	

【 3 3 0 8】

【化 1 3 3 0】



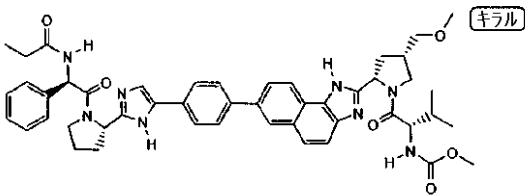
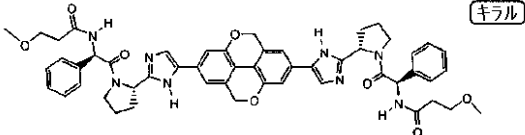
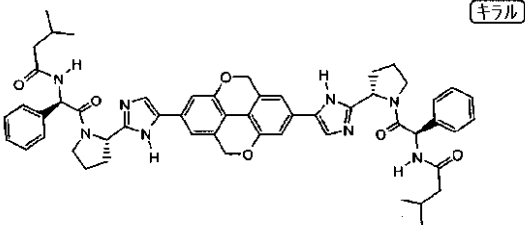
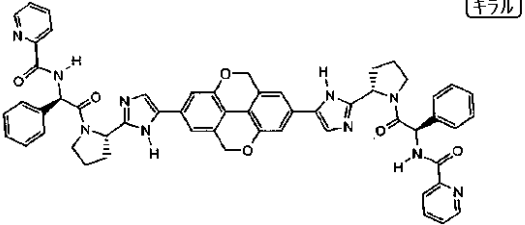
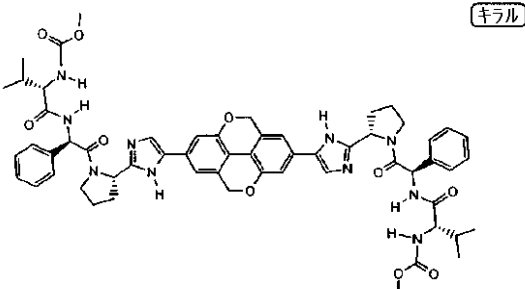
【 3 3 0 9】

10

20

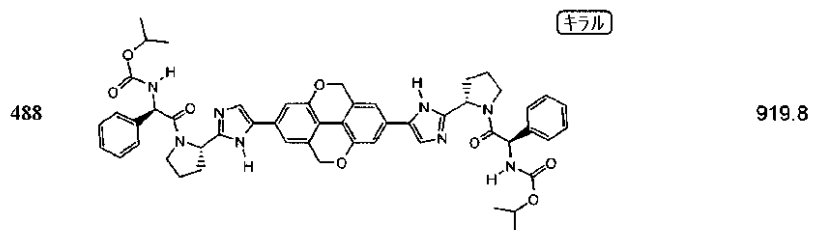
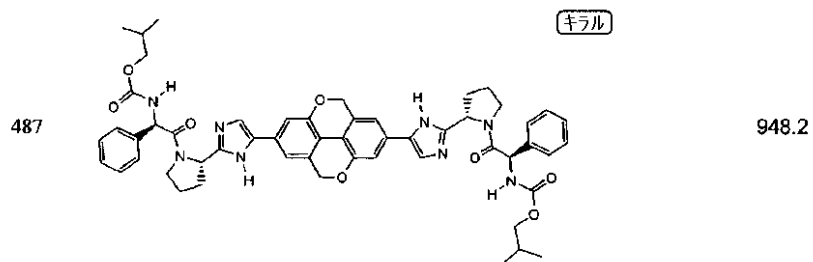
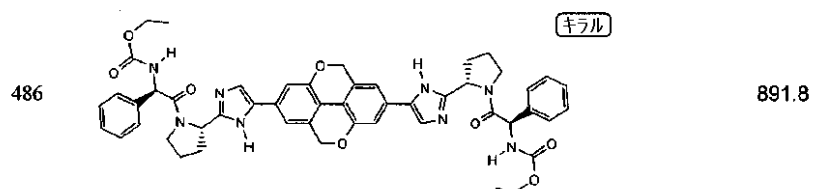
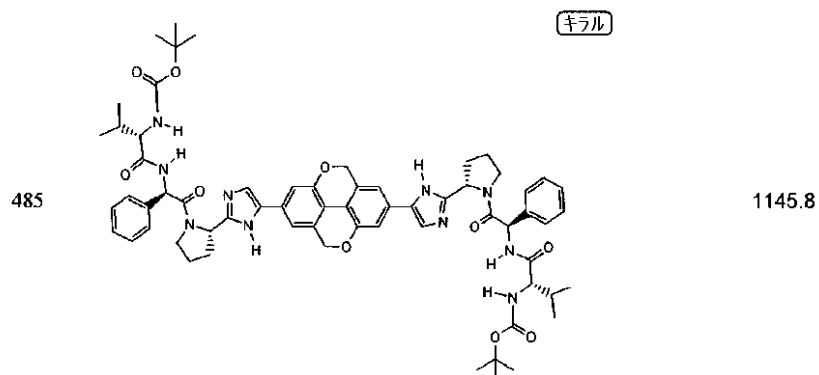
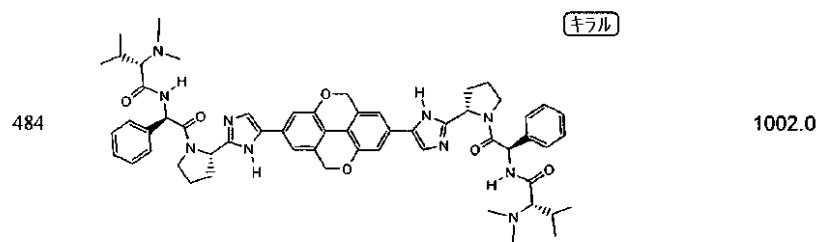
30

【化 1 3 3 1】

479		839.59	
480		919.4	10
481		937.3	20
482		957.8	
483		1061.9	30

【 3 3 1 0】

【化 1 3 3 2】



【 3 3 1 1 】

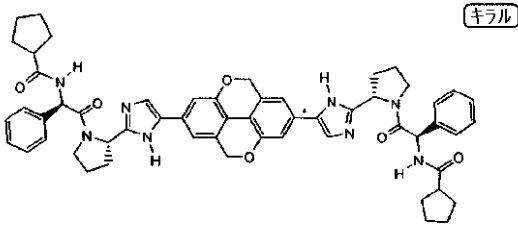
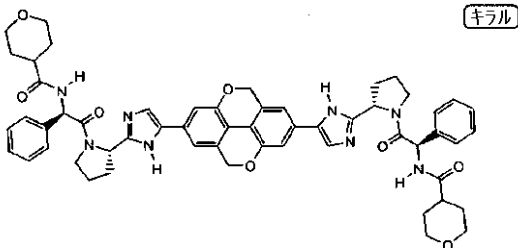
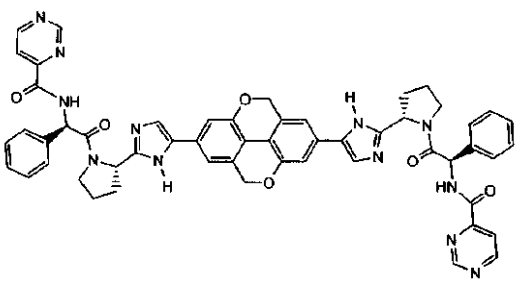
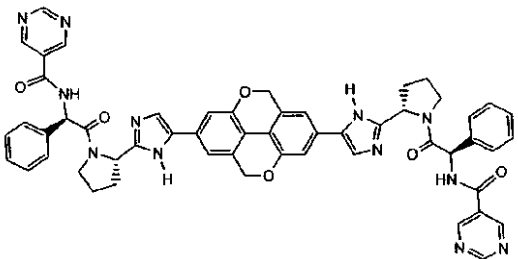
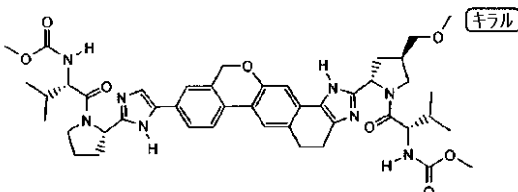
10

20

30

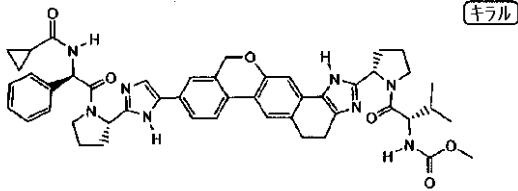
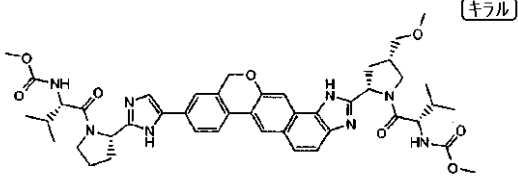
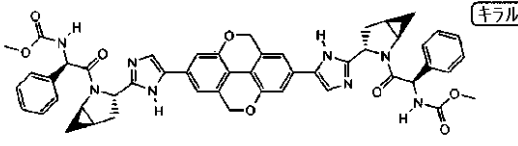
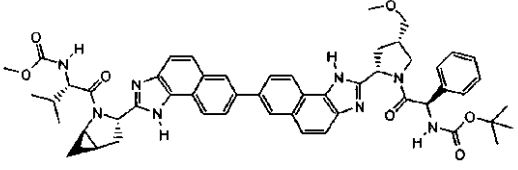
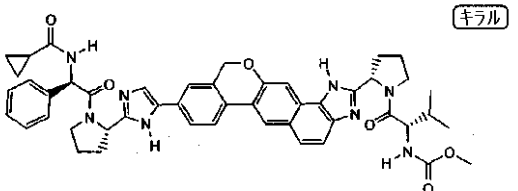
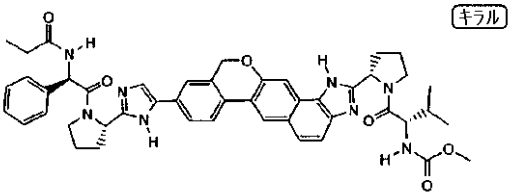
40

【化 1 3 3 3】

489	 キラル	939.9	
490	 キラル	972.1	10
491		959.7	20
492		959.1	30
493	 キラル	838.2	

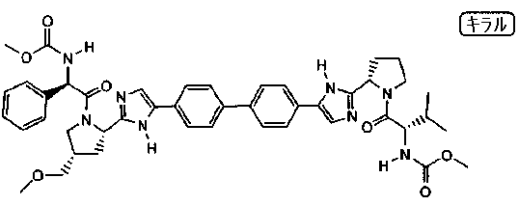
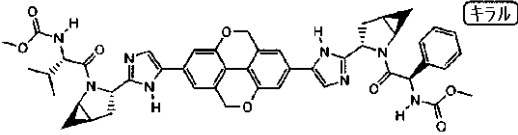
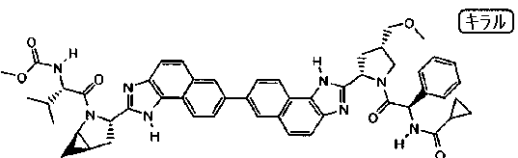
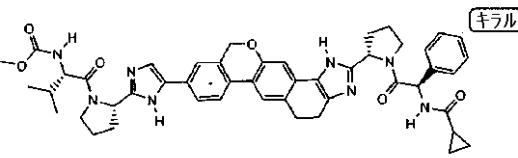
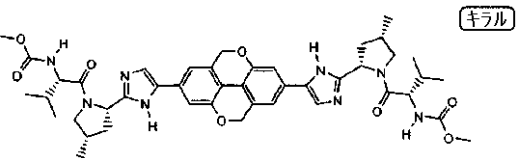
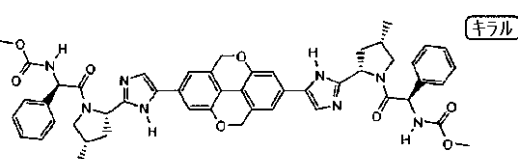
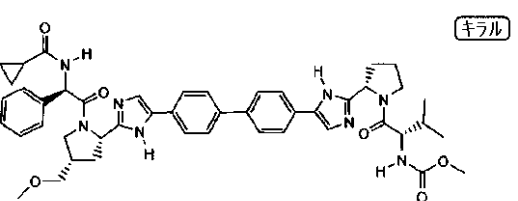
【 3 3 1 2 】

【化 1 3 3 4】

494		837.3	
495		835.7	10
496		887.69	
497		920	20
498		835.34	
499		823.35	30

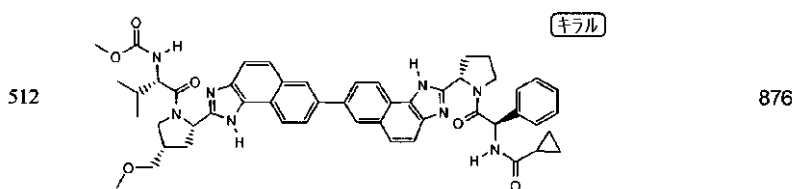
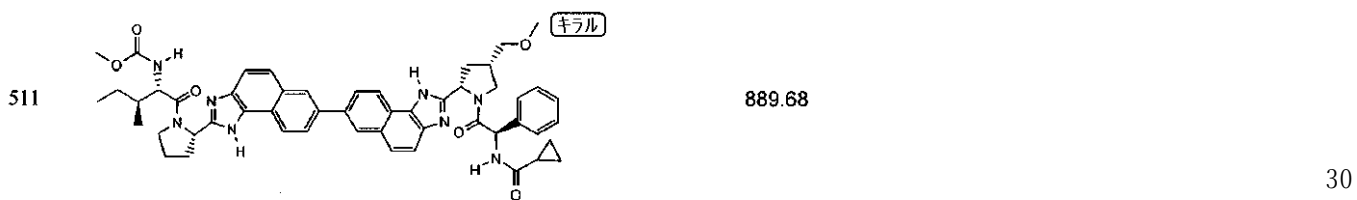
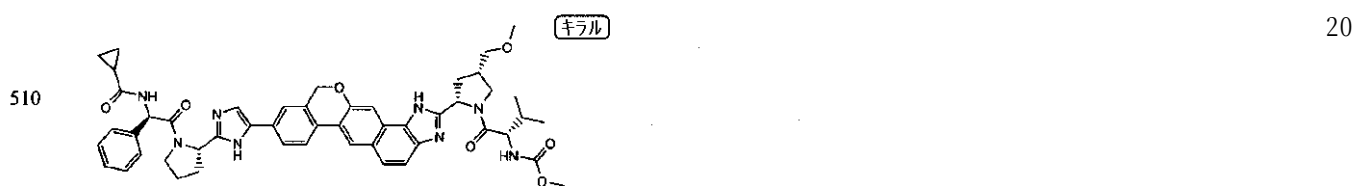
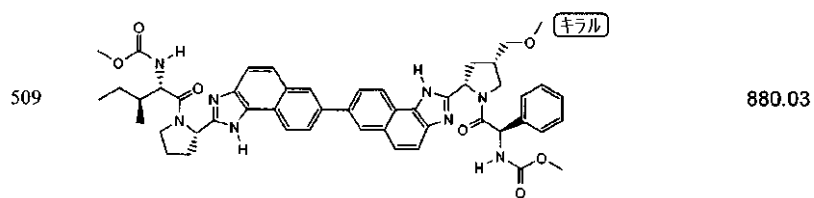
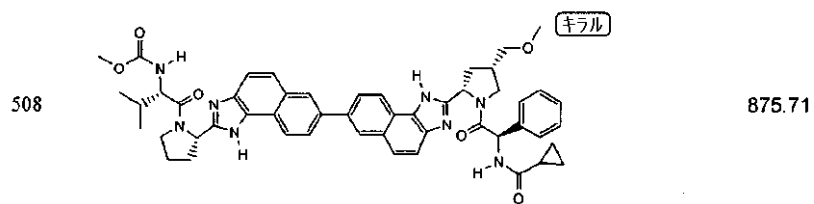
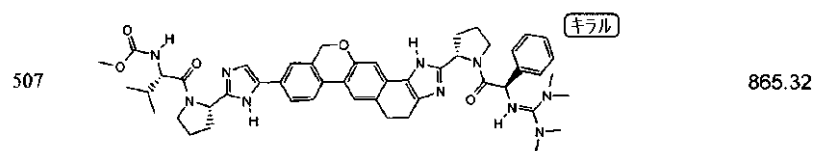
【 3 3 1 3 】

【化 1 3 3 5】

500		817.34	
501		853.1	10
502		887.8	
503		837.35	20
504		823.2	
505		891.3	30
506		827.37	

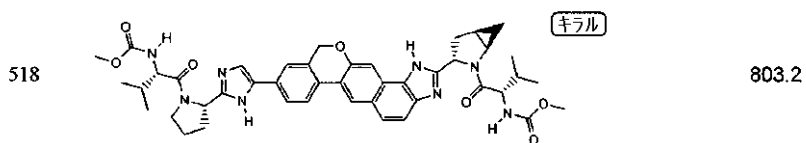
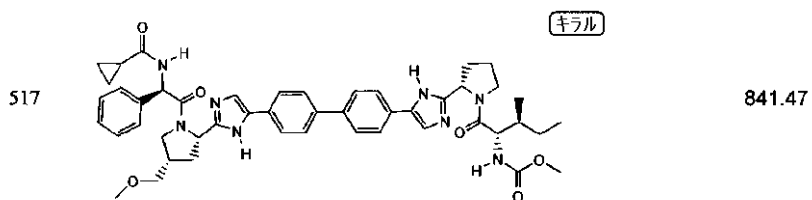
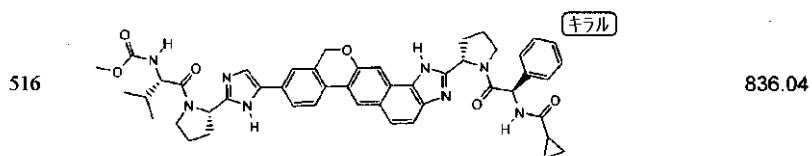
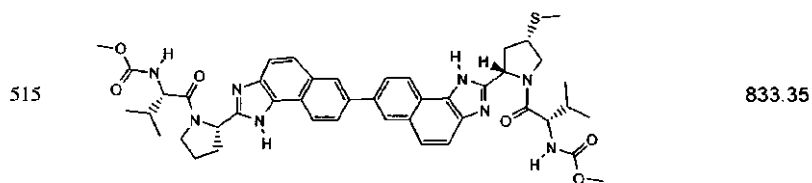
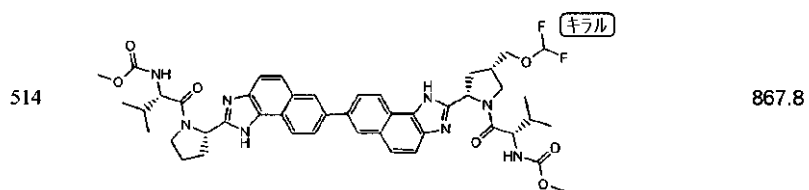
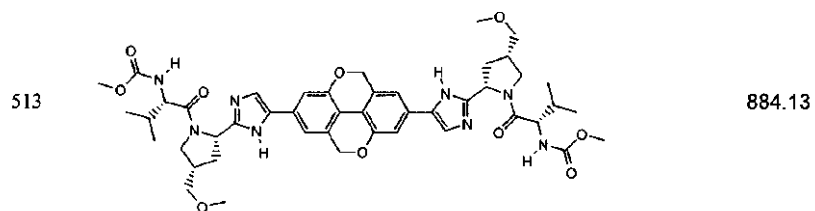
【 3 3 1 4 】

【化 1 3 3 6】



【 3 3 1 5 】

【化 1 3 3 7】



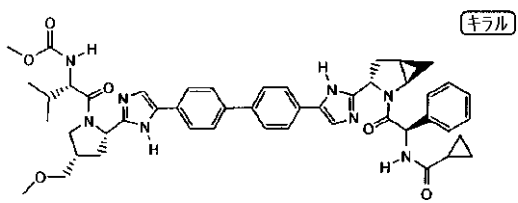
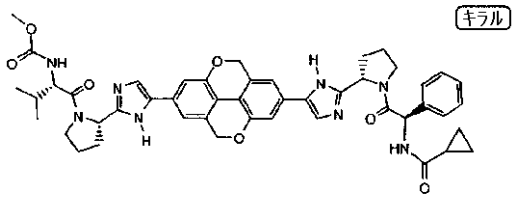
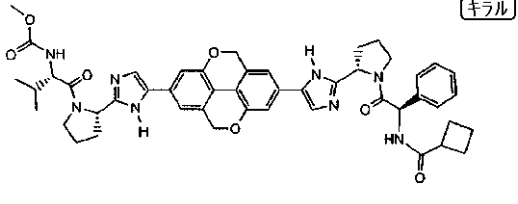
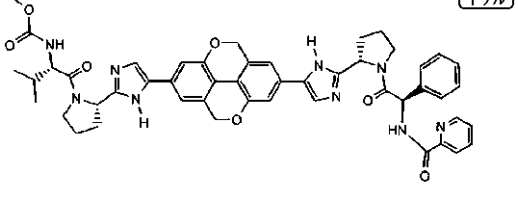
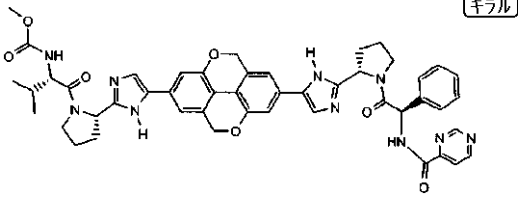
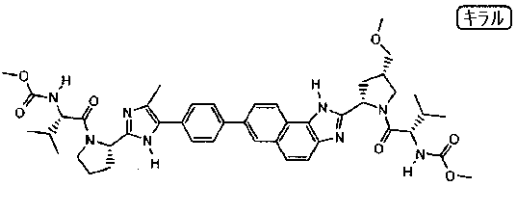
【 3 3 1 6 】

10

20

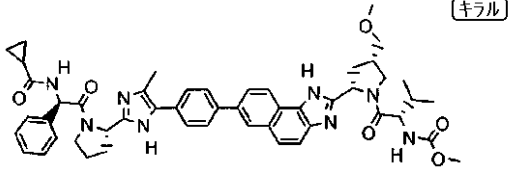
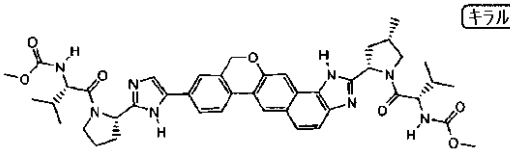
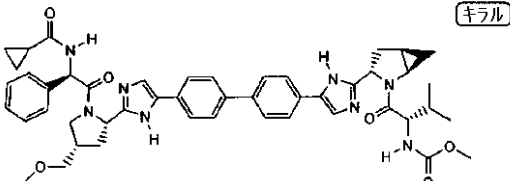
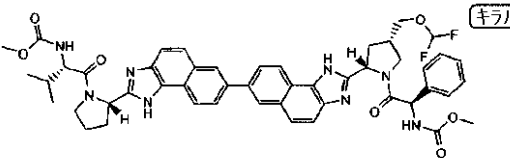
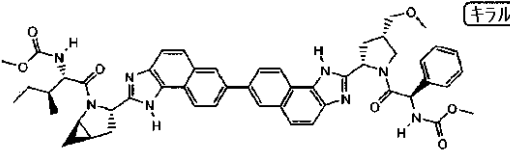
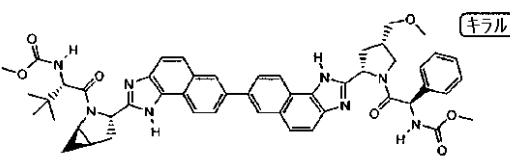
30

【化 1 3 3 8】

519		839.48	
520		839.9	10
521		853.1	20
522		876.1	
523		878.0	30
524		822.2	

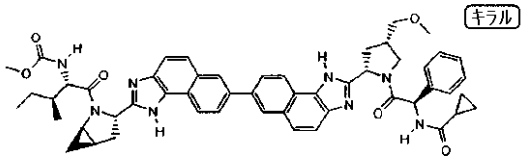
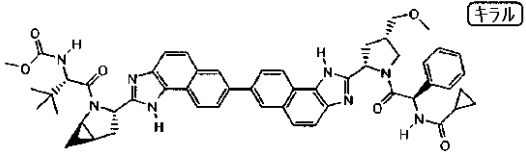
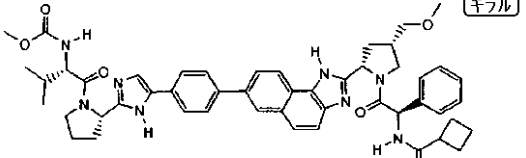
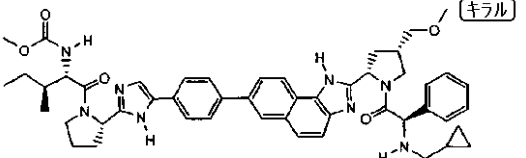
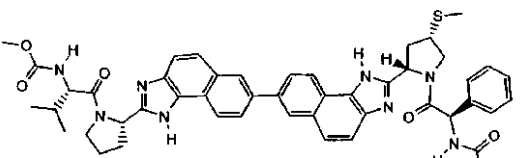
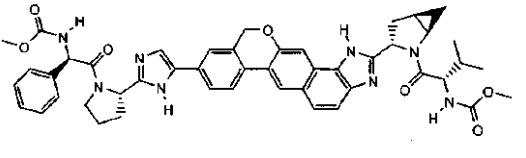
【 3 3 1 7 】

【化 1 3 3 9】

525		866	
526		806.11	10
527		839.91	
528		902.05	20
529		892.07	
530		892.15	30

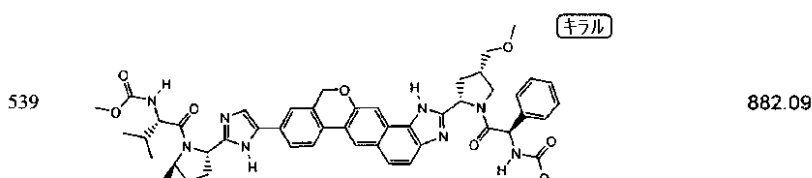
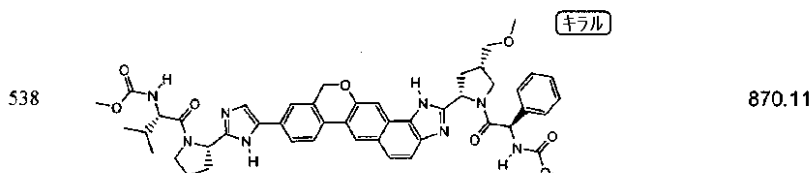
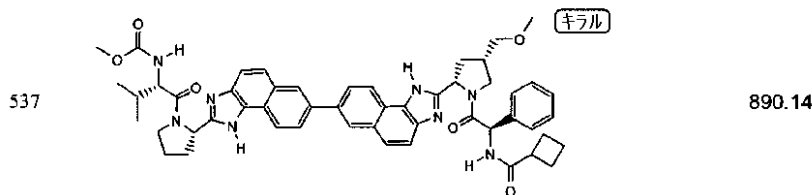
【 3 3 1 8 】

【化 1 3 4 0】

531		902.21	
532		902.13	10
533		866.3	
534		866.11	20
535		867.58	30
536		838.29	

【 3 3 1 9 】

【化 1 3 4 1】



10

20

【3 3 2 0】

(生物学的アッセイ)

レプリコン潜在能力に対する血清タンパク質の影響：ヒト血清アルブミン（40 mg / mL）または α -酸性糖タンパク質（1 mg / mL）の生理学的濃度を補充した通常の細胞培養培地（DMEM + 10 % FBS）において、レプリコンアッセイを行う。ヒト血清タンパク質の存在下でのEC₅₀を、通常の培地におけるEC₅₀と比較して、潜在能力における倍数シフトを決定する。

【3 3 2 1】

MT-4細胞の細胞傷害性：MT-4細胞を、5日間の期間にわたり、化合物の連続希釈物で処理する。処置期間の終わりに、細胞の生存率を、Promega Cell Titer-Gloアッセイを用いて測定し、そして、非線形回帰を実施して、CC₅₀を計算する。

30

【3 3 2 2】

EC₅₀において細胞と結合する化合物の濃度：Hu h-1 u c培養物を、EC₅₀に等しい濃度の化合物と共にインキュベートする。複数の時点（0～72時間）において、細胞を、冷たい培地で2回洗浄し、そして、85 %アセトニトリルで抽出する；各時点における培地のサンプルもまた抽出する。細胞および培地の抽出物をLC / MS / MSにより分析して、各画分における化合物のモル濃度を決定する。代表的な本発明の化合物は活性を示している。

【3 3 2 3】

溶解度および安定性：溶解度を、10 mM DMSOストック溶液のアリコートを取り、合計1 %のDMSO濃度を有する試験培地溶液（PBS、pH 7.4および0.1 NのHCl、pH 1.5）中100 μ Mの最終濃度に化合物を調製することにより決定する。試験培地溶液を振盪させながら室温にて1時間インキュベートする。次いで、これらの溶液を遠心分離し、そして回収した上清を、HPLC / UVでアッセイする。溶解度は、同じ濃度のDMSO中で検出される量に比して、規定された（defined）試験溶液中で検出される化合物の量を比較することによって計算する。37 °CにおけるPBSとの1時間のインキュベーション後の化合物の安定性もまた決定する。

40

【3 3 2 4】

冷凍保存したヒト、イヌおよびラットの肝細胞における安定性：各化合物を、37 °Cに

50

て、肝細胞懸濁物（1ウェルあたり100 μl、80,000細胞）中で1時間までインキュベートする。冷凍保存した肝細胞を、無血清インキュベーション培地において元に戻す。検索物を96ウェルプレートに移す（50 μL／ウェル）。化合物を、インキュベーション培地中2 μMに希釈し、次いで、肝細胞懸濁物に加えてインキュベーションを開始する。サンプルを、インキュベーションの開始から0分後、10分後、30分後および60分後にとり、そして、90%アセトニトリル／10%水中の0.3%ギ酸から成る混合物を用いて反応をクエンチする。各サンプルにおける化合物の濃度を、LC／MS／MSを用いて分析する。肝細胞懸濁物における化合物の消失半減期を、濃度－時間のデータを単相性指数方程式に当てはめることによって決定する。また、データを、固有肝クリアランスおよび／または合計肝クリアランスを表すようにスケールアップする。

10

【3325】

ヒト、イヌおよびラットからの肝S9画分における安定性：各化合物を、S9懸濁物（500 μl、3 mgタンパク質／mL）中、37℃にて1時間までインキュベートする（n=3）。このS9懸濁物に化合物を添加してインキュベーションを開始する。インキュベーションの開始から0分後、10分後、30分後および60分後にサンプルを取る。各サンプル中の化合物の濃度を、LC／MS／MSを用いて分析する。S9懸濁物における化合物の消失半減期を、濃度－時間のデータを単相性指数方程式に当てはめることにより決定する。

【3326】

Caco-2の透過性：化合物を請負サービス（Absorption Systems, Exton, PA）によりアッセイする。化合物は、盲検の様式で請負業者に提供する。前向き（AからB）および逆向き（BからA）の両方の透過性を測定する。Caco-2単層を、12ウェルのCostar TRANSWELL（登録商標）プレート内のコラーゲンコーティングした細孔性ポリカーボネート膜上にコンフルエントになるまで増殖させる。化合物を、前向きの透過性（AからB）については頂部側に与え、そして、逆向きの透過性（BからA）については側底部側に与える。細胞を、加湿したインキュベータ内で5% CO₂、37℃にてインキュベートする。インキュベーションの開始時、そして、インキュベーションから1時間後および2時間後に、200 μLのアリコートを受容チャンバから取り、新しいアッセイバッファーと置き換える。各サンプル中の化合物の濃度をLC／MS／MSで決定する。見かけ上の透過性Pappを計算する。

20

30

【3327】

血漿タンパク質の結合：血漿タンパク質の結合を、平衡透析により測定する。各化合物を2 μMの最終濃度にてブランクの血漿内にスパイクする。スパイクした血漿およびリン酸緩衝液を組み立てられた透析セルの逆の側に入れ、次いで、37℃の水浴内でゆっくりと回転させる。インキュベーションの終了時に、血漿およびリン酸緩衝液中の化合物の濃度を決定する。非結合の割合は、以下の式：

【3328】

【化1341A】

$$\% \text{ 非結合} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

40

を用いて計算する：

上記式において、C_fおよびC_bはそれぞれ、透析後バッファーおよび血漿の濃度として決定された遊離物および結合物の濃度である。

【3329】

CYP450のプロファイリング：各化合物を、NADPHの存在下および非存在下で、CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4、CYP2D6およびCYP2C19を含

50

む5種のヒトCYP450酵素の各々とともにインキュベートする。インキュベーションの開始時と、インキュベーションの開始から5分後、15分後、30分後、45分後および60分後に、インキュベーション混合物から連続サンプルを採取する。インキュベーション混合物中の化合物の濃度をLC/MS/MSにより決定する。各時点でインキュベーション後に残っている化合物の割合を、インキュベーションの開始時のサンプリングと比較することによって計算する。

【3330】

ラット、イヌ、サルおよびヒトの血漿における安定性：化合物を、37℃にて血漿（ラット、イヌ、サルまたはヒト）中で2時間までインキュベートする。化合物は、1μg/mLおよび10μg/mLの最終濃度で血漿に加える。化合物の添加から0分後、5分後、15分後、30分後、60分後および120分後にアリコートを取る。各時点における化合物および主要な代謝産物の濃度をLC/MS/MSにより測定する。

【3331】

細胞ベースの抗HCV活性の評価：抗ウイルス効果（EC₅₀）を、Renilla luciferase（RLuc）ベースのHCVレプリコンレポーターアッセイを用いて決定した。遺伝子型1および2a JFH-1についてこのアッセイを行うために、HCV 1b RLuc細胞（RLucレポーターをコードする2シストロン性遺伝子型1b Con1レプリコンを有する）またはHCV 1a RLuc細胞（RLucレポーターをコードする2シストロン性遺伝子型1a H77レプリコンを有する）またはHCV 2a JFH-1 RLuc細胞（RLucレポーターをコードする2シストロン性遺伝子型2a JFH-1レプリコンを有する）を384ウェルプレートに分配した。遺伝子型2a（M31が存在している）または2bについてのアッセイを行うために、RLucレポーターと、それぞれ、遺伝子型2a J6系統NS5A遺伝子または遺伝子型2b MD2b-1 NS5A遺伝子のいずれか（Los Alamos HCVデータベース単離体に基づき、ともにM31が存在している）をコードする2シストロン性NS5Aキメラ遺伝子型2a JFH-1レプリコンを有するHCV 2a RLucまたは2b RLuc細胞（ともにM31が存在している）を384ウェルプレートに分配した。遺伝子型3および4についてのアッセイを行うために、RLucレポーターと、それぞれ、遺伝子型3a NS5A遺伝子または遺伝子型4a NS5A遺伝子のいずれか（Los Alamos HCVデータベース単離体に基づく）をコードする2シストロン性NS5Aキメラ遺伝子型1b Con1レプリコンを有するHCV 3a RLucまたは4a RLuc細胞を384ウェルプレートに分配した。化合物を、10mMの濃度にてDMSO中に再懸濁し、そして、手動で、または、自動ピペティング装置を用いてDMSO中で連続希釈した。連続希釈した化合物を細胞培養培地と混合し、播種した細胞に加えた。DMSOをネガティブ（溶媒）コントロールとして用い、そして、プロテアーゼインヒビターITMN-191をポジティブコントロールとして>100×EC₅₀の濃度で含めた。72時間後、細胞を溶解させ、Renilla luciferase活性を製造業者（Promega-Madison, WI）によって推奨されるとおりに定量した。非線形回帰を実施して、EC₅₀値を計算した。

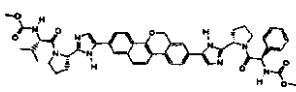
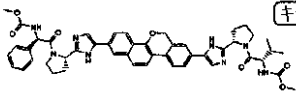
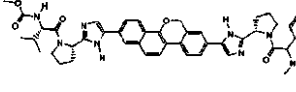
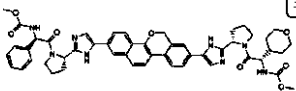
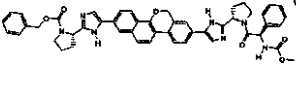
【3332】

耐性変異に対する抗ウイルス効力（EC₅₀）を決定するために、遺伝子型1a NS5AにおけるM28T、Q30R、Q30H、L31MおよびY93Cと、遺伝子型1b NS5AにおけるY93Hを含む耐性変異を、部位特異的変異誘発によって、上記の1a RLucまたは1b RLucレプリコンのいずれかに個別に導入した。各耐性変異のレプリコンRNAを、Huh-7 cured-51細胞にトランスフェクトし、抗ウイルス効力を、上記のようにして、これらのトランスフェクトした細胞上で決定した。

【3333】

【表 1 - 1】

表 1

#		1b (nM)	1a	1a Q30R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a
1		0.008	C		C	A	A	C	C
2		0.005	C		C	A	A	C	C
3		0.011	C		C			C	
4		0.011	C		C			C	C
5		0.037	A		B			C	C

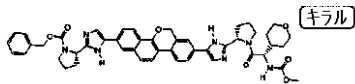
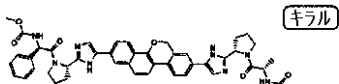
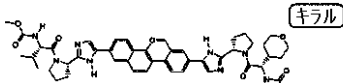
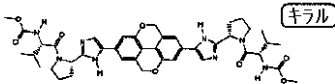
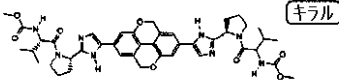
【 3 3 3 4 】

10

20

30

【表 1 - 2】

6		0.051	B	B	A	C		
7		0.008	C	C	C	C		
8		0.006	C	C	A	A	B	C
9		0.022	C	C	A	B	C	C
10		0.406	B	C	C	C		

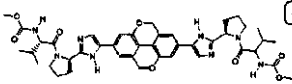
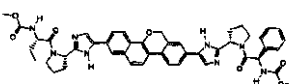
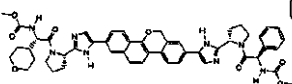
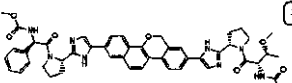
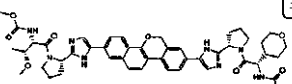
10

20

30

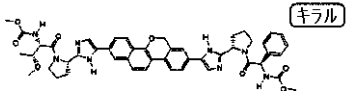
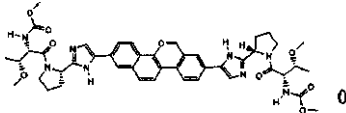
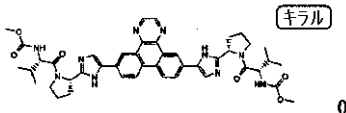
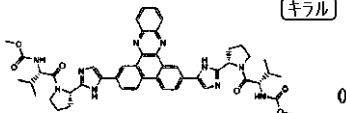
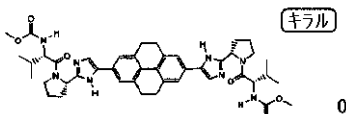
【 3 3 3 5 】

【表 1 - 3】

11		0.258	B	C					
12		0.008	C	C	A	A	C	C	10
13		0.015	C	C	B	C	C	C	20
14		0.010	C	C			C	C	
15		0.026	C	C			C	C	30

【 3 3 3 6 】

【表 1 - 4】

16		0.011	C	C	B	B	C	C
17		0.014	C	C		A	C	
18		0.018	C	C		B	C	
19		0.010	B	B		A	C	
20		0.021	C	C		C	C	

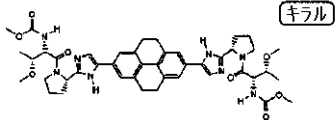
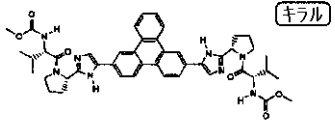
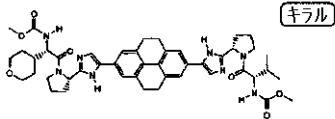
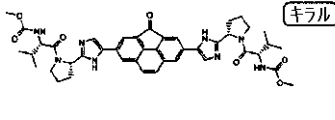
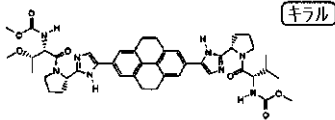
10

20

30

【 3 3 3 7 】

【表 1 - 5】

21		0.060	C	C		C	C
22		0.005	C	C	A	A	C C
23		0.067	C	C		C	C
24		0.013	C	C	A	A	C C
25		0.021	C	C		C	C

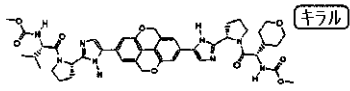
10

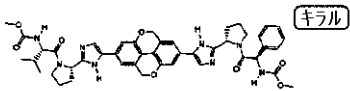
20

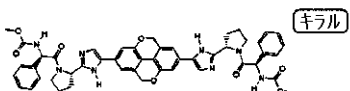
30

【 3 3 3 8 】

【表 1 - 6】

25b		0.176	C	C	B	C	C

25c		0.031	C	C	C	B	C	C	C

25d		0.048	C	C	C	C	C	C	C

1b (nM); 1a, 1a Q30R, 2a JFH, 2a J6, 2b - A $\geq$ 44 nM, B = 1-43.99 nM, C = 0.001-0.999 nM;
 3a, 4a - A $\geq$ 5 nM, B = 1-4.99 nM, C = 0.001-0.99 nM

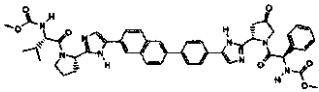
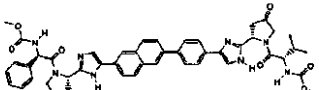
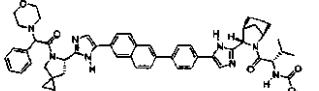
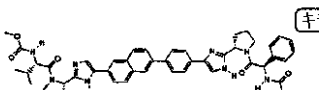
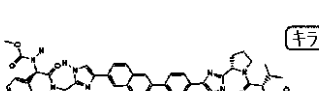
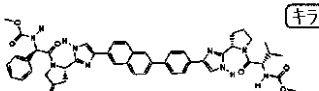
【 3 3 3 9 】

10

20

【表 2 - 1】

表 2

#		1b (nM)	1a	1a Q30R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a
26		0.012	C		C	B	B	C	C
27		0.011	C		C			C	
28		0.023	B		B			C	
29		0.014	C		C			C	
30		0.008	C		C			C	

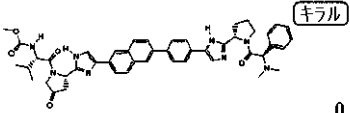
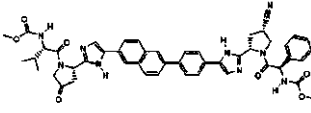
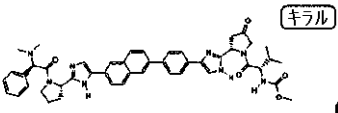
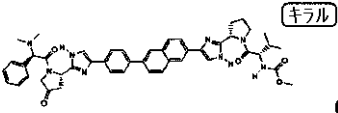
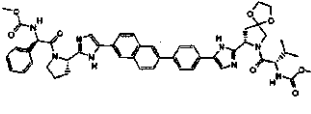
10

20

30

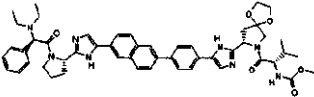
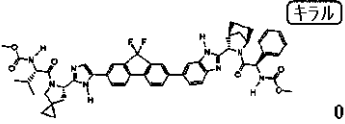
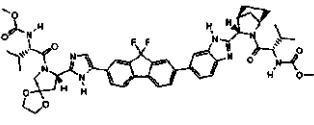
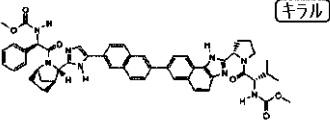
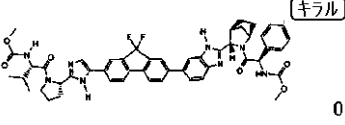
【 3 3 4 0 】

【表 2 - 2】

31		0.014	C	C	C
32		0.020	C	C	A
33		0.009	C	C	C
34		0.018	C	C	C
35		0.008	C	C	C

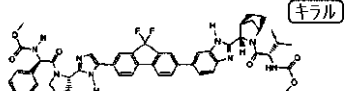
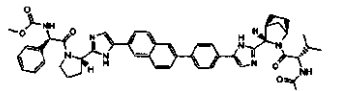
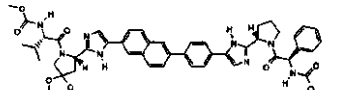
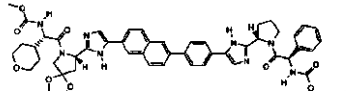
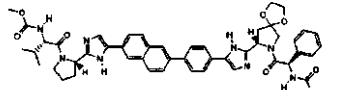
【 3 3 4 1 】

【表 2 - 3】

36		0.010	C	C	C	
37		0.004	C	B	C	10
38		0.003	C	B	A	20
39		0.009	C	B	B	C
40		0.005	C	C	B	C

【 3 3 4 2 】

【表 2 - 4】

41		0.005 C	C	C	C
42		0.008 C	C	B	C
43		0.009 C	C	B	C
44		0.032 C	C	B	C
45		0.014 C	C	B	C

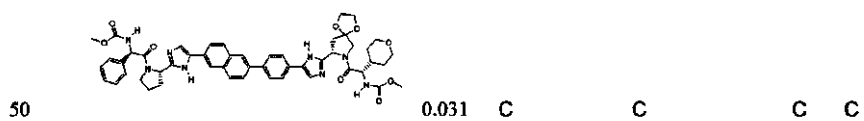
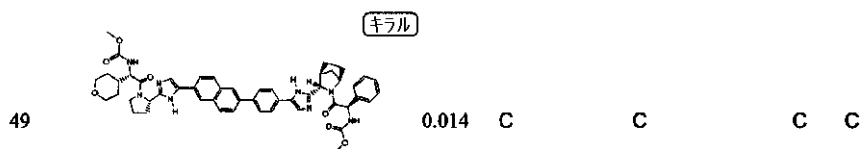
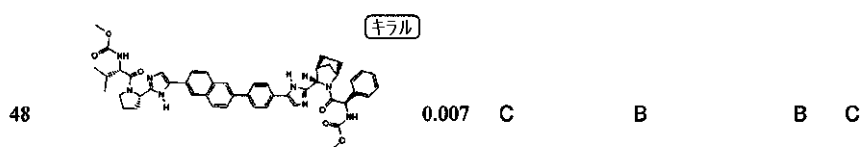
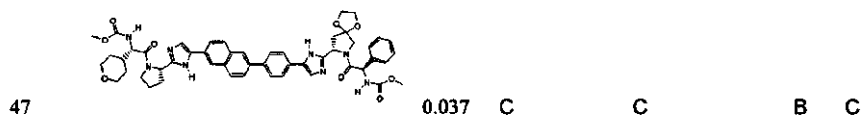
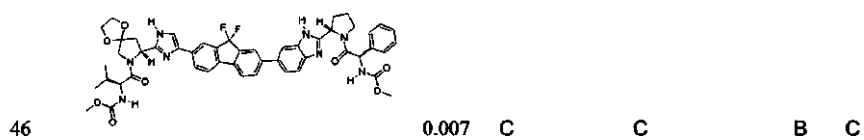
10

20

30

【 3 3 4 3 】

【表 2 - 5】



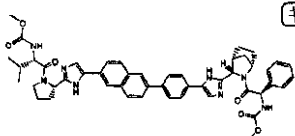
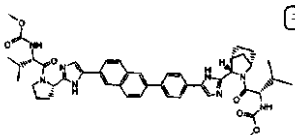
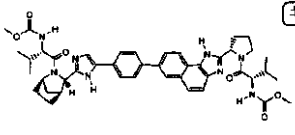
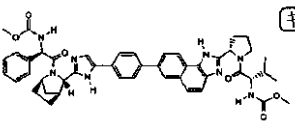
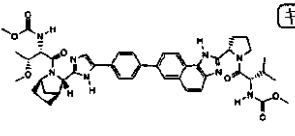
【 3 3 4 4 】

10

20

30

【表 2 - 6】

51		0.012	B	B	B	C
52		0.009	C	B	B	C
53		0.010	C	C	A	C
54		0.014	C	C	A	C
55		0.015	C	C	A	C

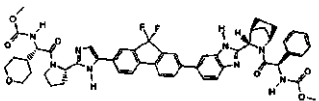
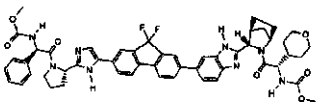
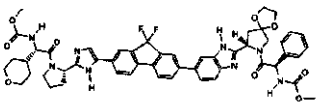
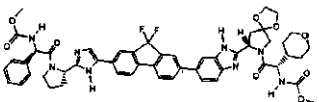
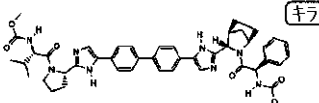
10

20

30

【 3 3 4 5 】

【表 2 - 7】

56		0.010	C	C	C	C
57		0.009	C	C	C	C
58		0.017	C	C	B	C
59		0.016	C	C	C	C
60		0.020	B	C	C	C

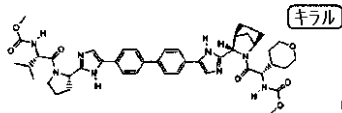
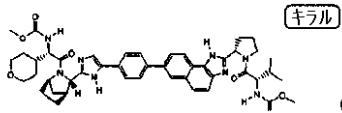
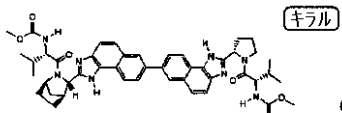
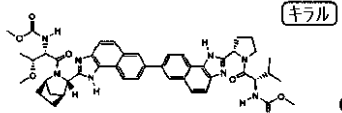
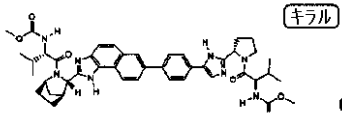
10

20

30

【 3 3 4 6 】

【表 2 - 8】

61		0.087	C	C	B	C			
62		0.034	C	C	C	C			
63		0.019	C	B	C	B	A	C	C
64		0.018	C	C	C	C	C		
65		0.015	C	C	A	C	C		

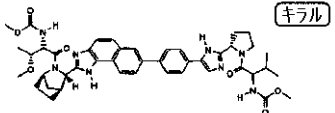
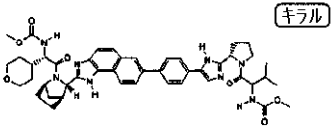
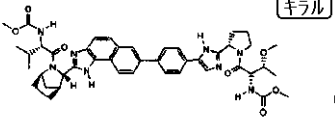
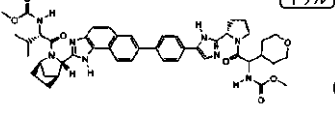
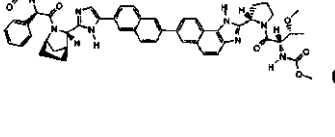
10

20

30

【 3 3 4 7 】

【表 2 - 9】

66		0.022	C	C	A	C	C
67		0.044	C	C		B	C
68		0.025	C	C	B	C	C
69		0.035	C	C		C	C
70		0.008	C	B		B	C

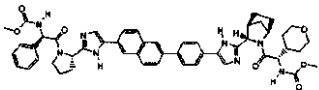
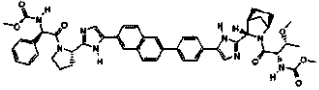
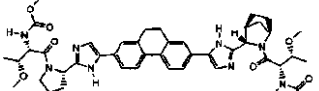
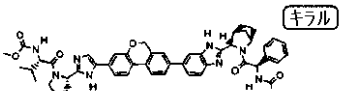
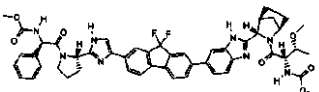
10

20

30

【 3 3 4 8 】

【表 2 - 1 0】

71		0.013	C	C	C	C
72		0.006	C	C	C	C
73		0.038	C	C	B	C
74		0.006	C	C	C	C
75		0.005	C	C	C	C

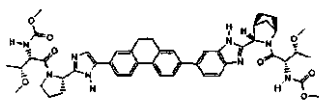
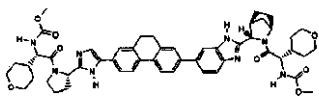
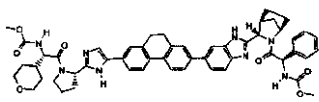
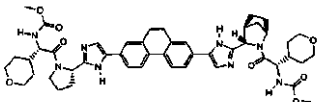
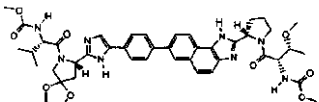
10

20

30

【 3 3 4 9 】

【表 2 - 1 1】

76		0.010	C	B	B	C	
77		0.029	C	C	C	C	
78		0.013	C	C	C	C	
79		0.231	C	C	C	C	
80		0.072	C	C	A	C	C

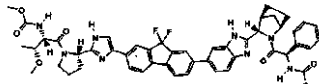
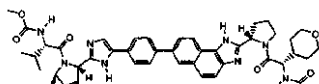
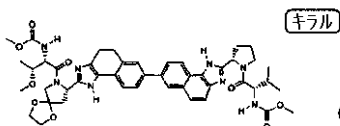
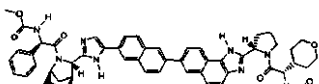
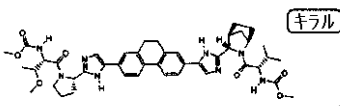
10

20

30

【 3 3 5 0 】

【表 2 - 1 2】

81		0.006	C	C	C	C	
82		0.042	C	C	C		
83		0.094	C	C	A	B	C
84		0.007	C	C	C	C	
85		0.016	C	C	B	C	

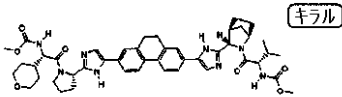
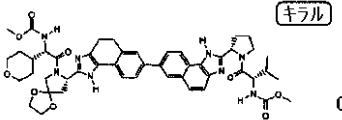
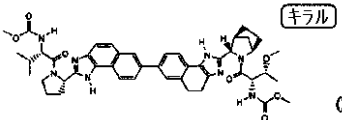
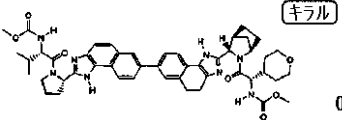
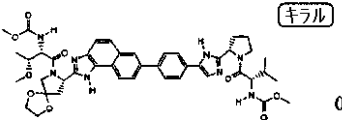
10

20

30

【 3 3 5 1 】

【表 2 - 1 3】

86		0.034	C	C	B	C
87		0.163	C	C	C	
88		0.019	C	C	C	C
89		0.064	C	C	C	C
90		0.044	C	C	B	C

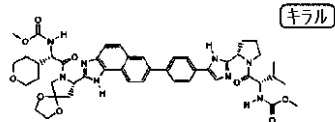
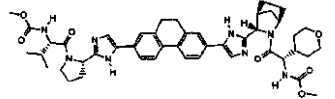
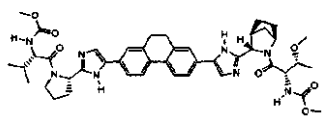
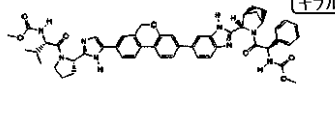
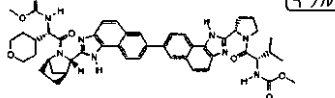
10

20

30

【 3 3 5 2 】

【表 2 - 1 4】

91	キラル 	0.100	C	C	B	C		
92		0.047	C	C	C	C		
93		0.023	C	C	C	C		
94	キラル 	0.007	C	C	C	C		
95	キラル 	0.028	C	C	C	B	C	C

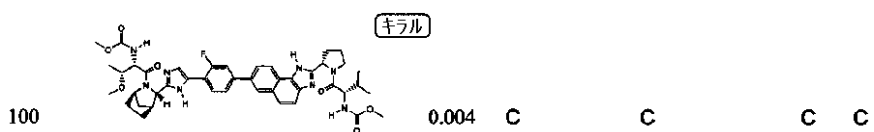
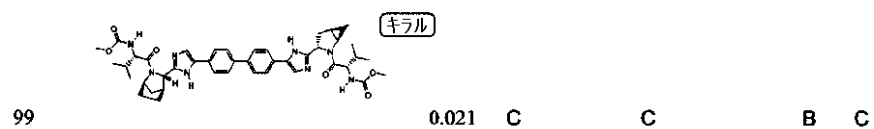
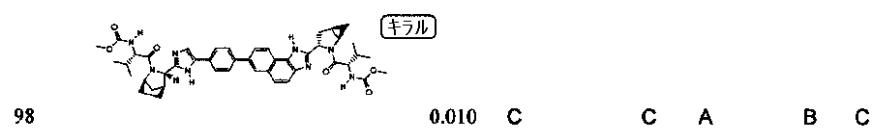
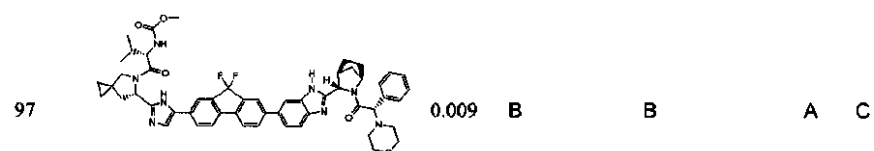
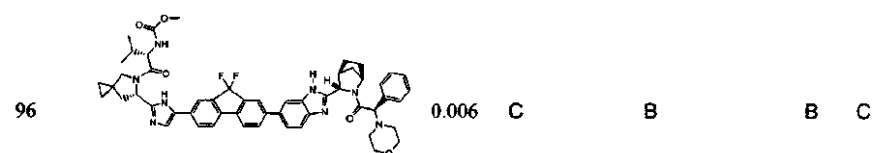
10

20

30

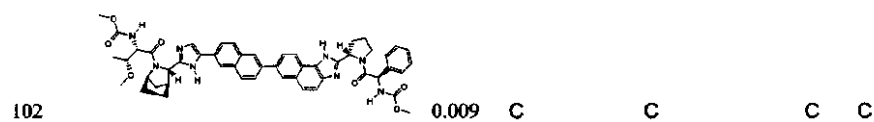
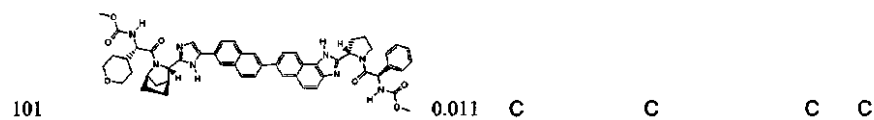
【 3 3 5 3 】

【表 2 - 1 5】



【 3 3 5 4 】

【表 2 - 1 6】

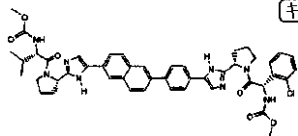
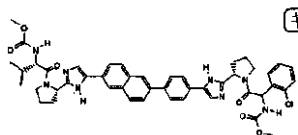
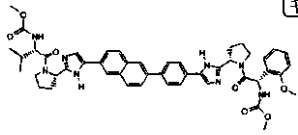
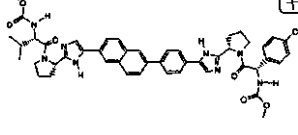
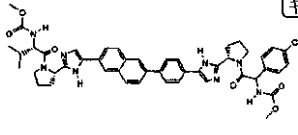


1b (nM); 1a, 1a Q30R, 2a JFH, 2a J6, 2b - A $\geq$ 44 nM, B = 1-43.99 nM, C = 0.001-0.999 nM;
3a, 4a - A $\geq$ 5 nM, B = 1-4.99 nM, C = 0.001-0.99 nM

【 3 3 5 5 】

【表 3 - 1】

表 3

#		1b (nM)	1a	1a Q30R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a
103	キラル 	0.007	C		C			C	
104	キラル 	0.007	C		C			C	
105	キラル 	0.042	B		B			B	
106	キラル 	0.024	B		B			B	
107	キラル 	0.024	B		B			B	

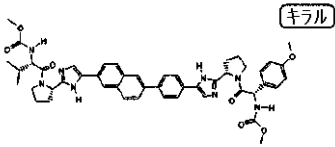
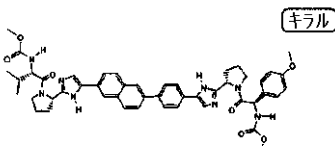
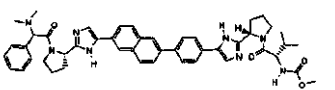
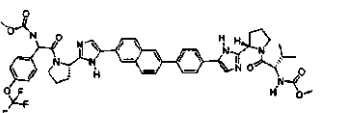
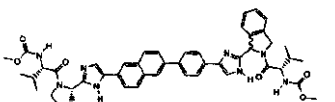
10

20

30

【 3 3 5 6 】

【表 3 - 2】

108		0.028	C	B	A
109		1.597	B	A	A
110		0.009	C	C	C
111		0.160	B	A	A
112		0.018	C	B	A

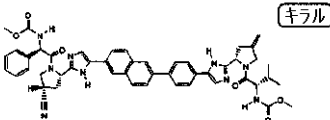
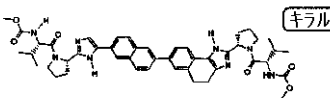
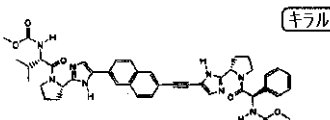
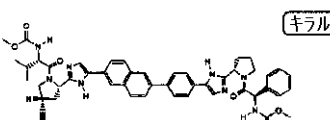
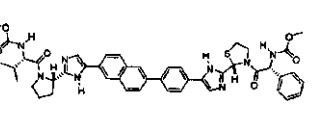
10

20

30

【 3 3 5 7 】

【表 3 - 3】

113		0.014	C	C	C			
114		0.011	C	B	A	A	B	C
115		0.019	C	C	C			
116		0.008	C	C	C	C		
117		0.007	C	C	C			

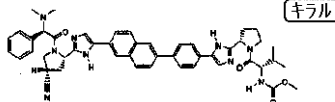
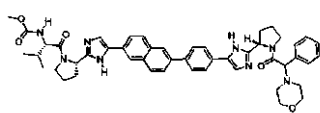
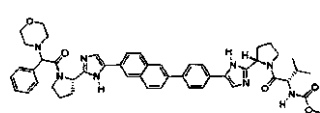
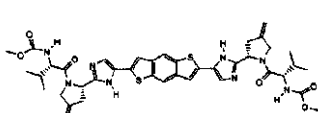
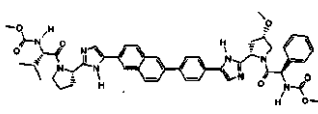
10

20

30

【 3 3 5 8 】

【表 3 - 4】

118		0.027	C	C	C			
119		0.020	C	C	C			
120		0.014	C	C	C			
121		0.011	C	C	B			
122		0.009	C	C	A	A	C	C

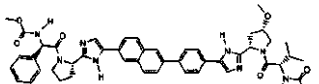
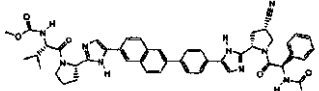
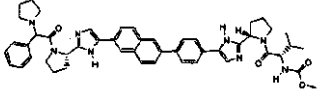
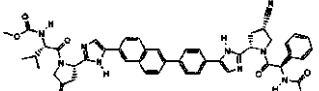
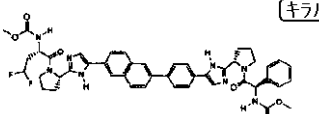
10

20

30

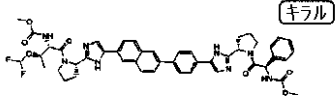
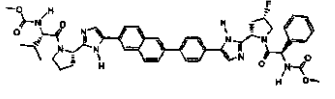
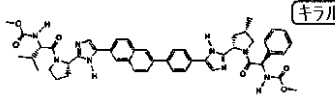
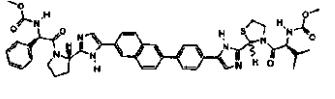
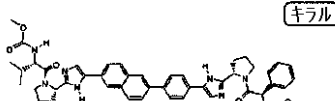
【 3 3 5 9 】

【表 3 - 5】

123		0.014	C	C	A	A	C	C
124		0.011	C	C			C	
125		0.032	C	C			C	
126								
127		0.006	C	C			C	

【 3 3 6 0 】

【表 3 - 6】

128		0.005	C		C		C		
129		0.007	C		C	A	A	C	C
130		0.006	C		C	A	A	C	C
131		0.009	C		C			C	
132		0.003	C		C			C	

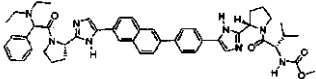
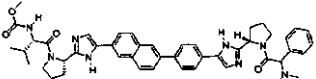
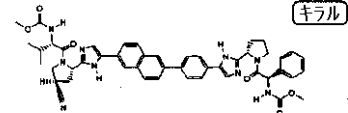
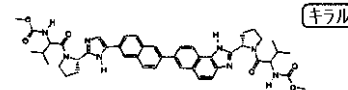
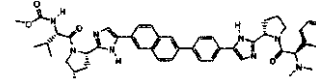
10

20

30

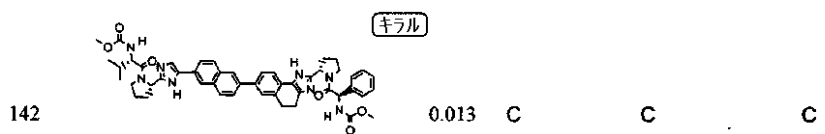
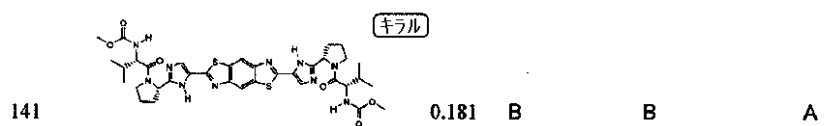
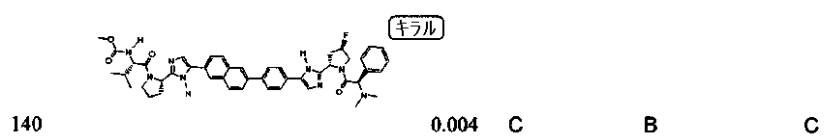
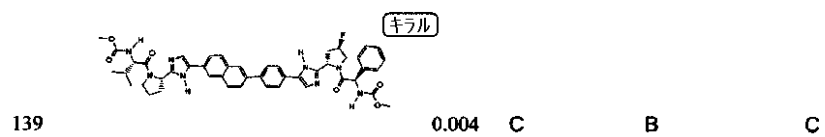
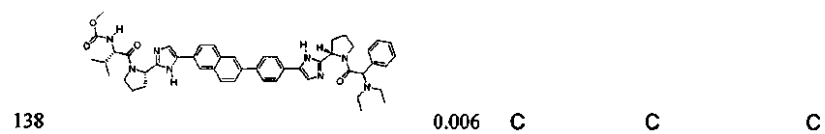
【 3 3 6 1 】

【表 3 - 7】

					
133					
					10
134	0.007	C	C	C	
					
135	0.006	C	C	A	20
					
136	0.005	C	C	C C	
					30
137	0.012	C	C	C	

【 3 3 6 2 】

【表 3 - 8】



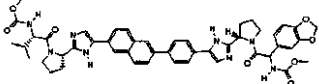
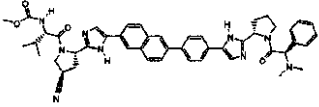
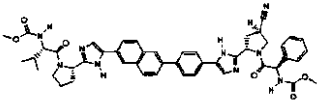
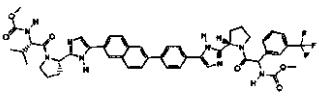
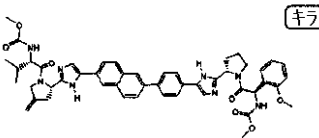
【 3 3 6 3 】

10

20

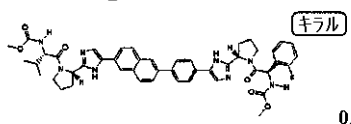
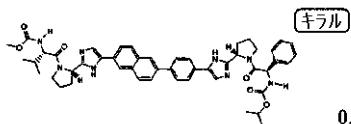
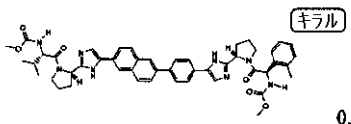
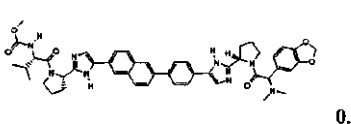
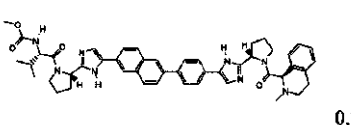
30

【表 3 - 9】

143		0.025	C	B	A
144		0.013	C	C	C
145		0.010	C	C	B
146		0.048	B	B	A
147		0.012	C	C	C

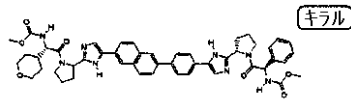
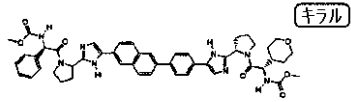
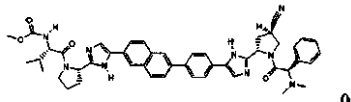
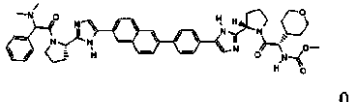
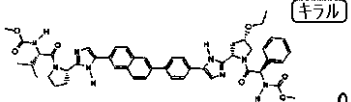
【 3 3 6 4 】

【表 3 - 1 0】

148	 0.020 C C B	
149	 0.005 C C C	10
150	 0.006 C C C	20
151	 0.038 B B B	
152	 0.751 A A B	30

【 3 3 6 5 】

【表 3 - 1 1】

153		0.012	C	C	C			
154		0.014	C	C	C			
155		0.013	C	B	C			
156		0.028	C	C	C			
157		0.008	C	C	A	B	B	C

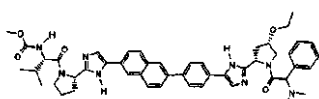
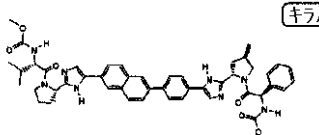
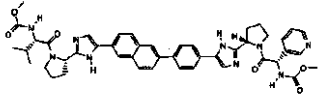
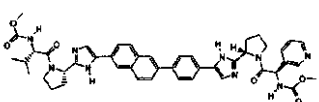
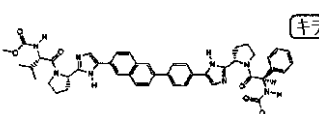
10

20

30

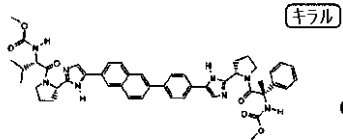
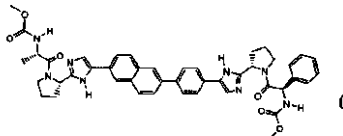
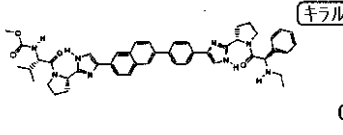
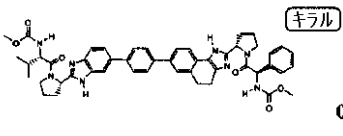
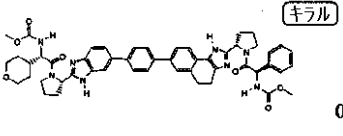
【 3 3 6 6 】

【表 3 - 1 2】

158		0.010	C		C		C		
159	キラル 	0.006	C		C	A	B	C	C
160		0.017	C		C			C	
161		0.019	C		C			C	
162	キラル 	0.010	B		B			B	

【 3 3 6 7 】

【表 3 - 1 3】

163		0.031	B	B	A
164		0.010	C	C	C
165		0.009	C	C	C
166		0.018	B	C	C
167		0.048	C	C	C

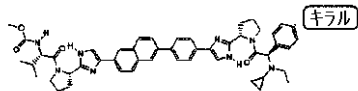
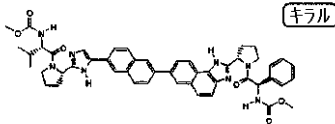
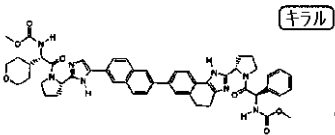
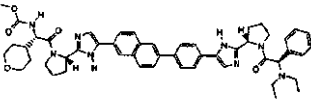
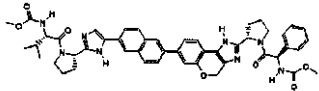
10

20

30

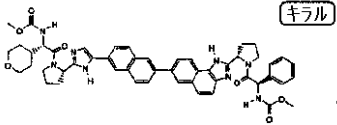
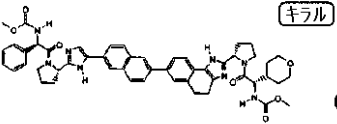
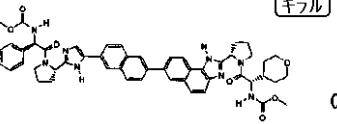
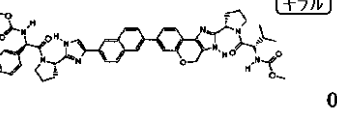
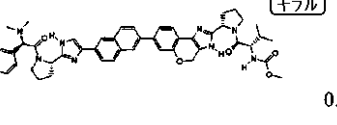
【 3 3 6 8 】

【表 3 - 1 4】

168		0.010	B	B	C			
169		0.006	C	C	A	A	C	C
170		0.032	C	C	C			
171		0.026	C	C	C			
172		0.011	C	C	C			

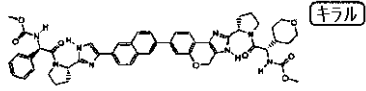
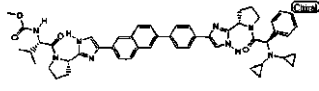
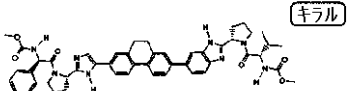
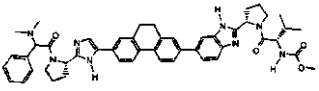
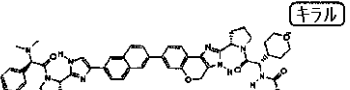
【 3 3 6 9 】

【表 3 - 1 5】

173		0.024	C	C	C	
174		0.015	C	C	C	10
175		0.011	C	C	C	20
176		0.006	C	C	C	
177		0.010	C	C	C	C 30

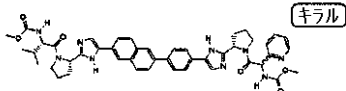
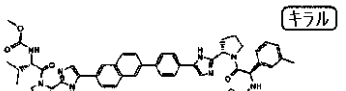
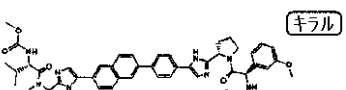
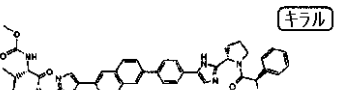
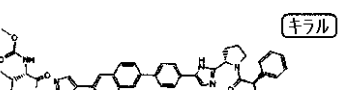
【 3 3 7 0 】

【表 3 - 1 6】

178		0.024	C	C	C	
179		0.041	B	B	A	10
180		0.007	C	C	C	20
181		0.010	C	C	C	C
182		0.050	C	C	C	30

【 3 3 7 1 】

【表 3 - 1 7】

183		0.013	C	C	B
184		0.009	C	C	C
185		0.008	B	C	C
186		0.004	C	C	
187		0.007	C	C	C

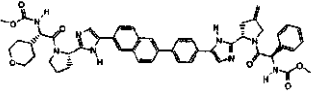
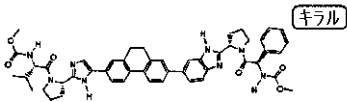
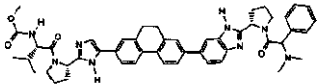
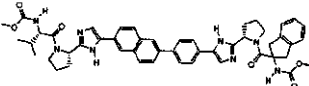
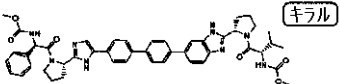
10

20

30

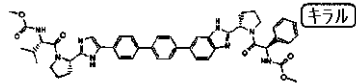
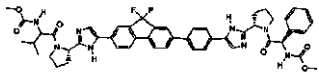
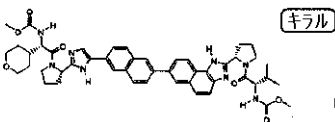
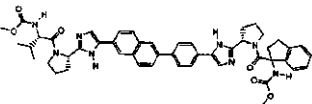
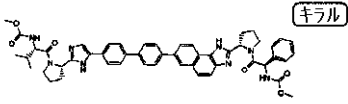
【 3 3 7 2 】

【表 3 - 1 8】

188		0.012	C	C	C	
189		0.006	C	C	C	10
190					C	20
191		0.253	B	A	A	
192		0.004	C	C	C	30

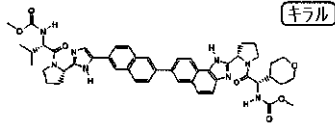
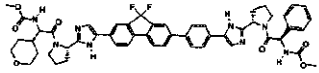
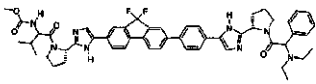
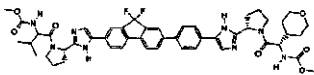
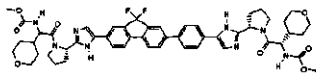
【 3 3 7 3 】

【表 3 - 1 9】

193		0.005	C	C	C	
194		0.010	B	B	B	10
195		0.023	C	C	B	C
196		0.036	B	B	A	C
197		0.010	B	B	C	C

【 3 3 7 4 】

【表 3 - 2 0】

198		0.018	C	C	A	A	B	C
199		0.010	B	B		B	C	
200		0.009	B	B		B	C	
201		0.018	C	B		A	C	
202		0.017	C	B		A	C	

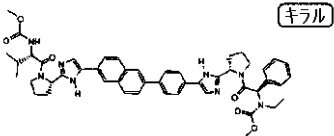
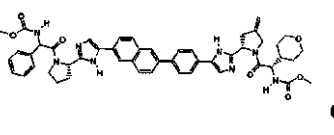
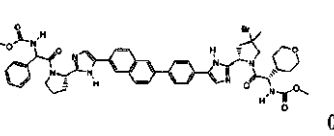
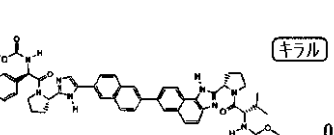
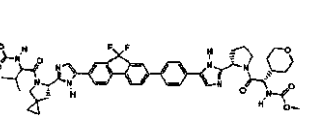
10

20

30

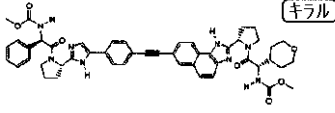
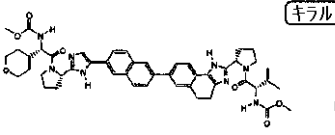
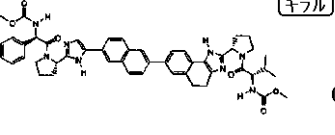
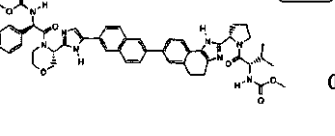
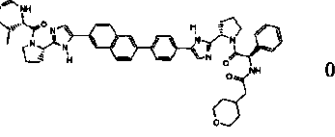
【 3 3 7 5 】

【表 3 - 2 1】

203	 0.124 A B A C	
204	 0.030 C C C C	10
205	 0.016 C C B C	20
206	 0.005 C C B A C C	
207	 0.017 C B A C	30

【 3 3 7 6 】

【表 3 - 2 2】

208		0.009	C	C	C	C
209		0.014	C	C	C	
210		0.008	C	C	C	
211		0.009	C	B	B	
212		0.018	C	C	C	

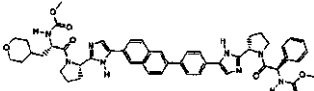
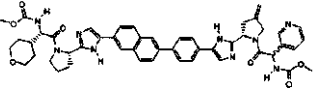
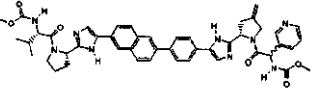
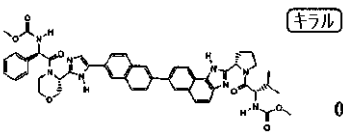
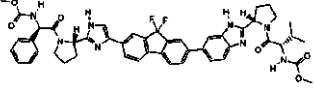
10

20

30

【 3 3 7 7 】

【表 3 - 2 3】

213		0.030	C	C	C	
214		0.060	C	C	C	10
215		0.023	C	C	C	C
216		0.006	C	C	C	C
217		0.009	C	C	C	C

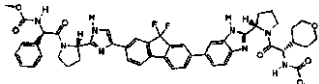
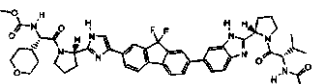
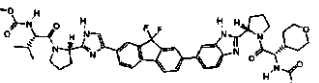
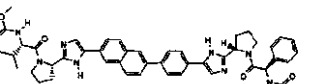
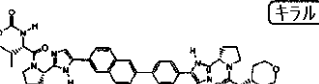
10

20

30

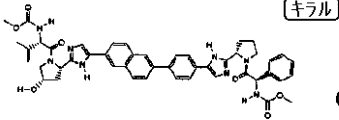
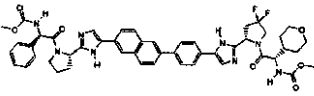
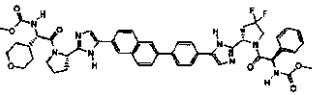
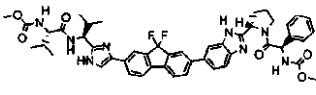
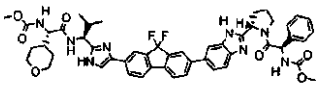
【 3 3 7 8 】

【表 3 - 2 4】

218		0.010	C	C	C	C
219		0.008	C	C	B	C
220		0.011	C	C	B	C
221		0.017	C	C	C	C
222		0.023	C	C	C	C

【 3 3 7 9 】

【表 3 - 2 5】

223		0.022	B	C	B	C
224		0.008	C	C	C	C
225		0.009	C	C	C	C
226		0.009	B	B	B	C
227		0.025	B	C	C	C

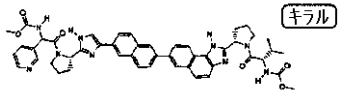
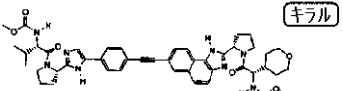
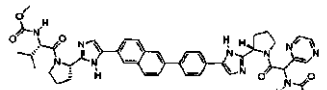
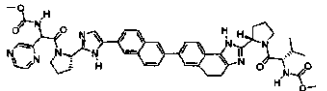
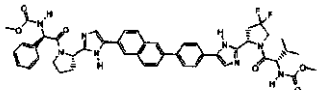
10

20

30

【 3 3 8 0 】

【表 3 - 2 6】

228		0.015	C	C	C	C
229		0.018	C	C	B	C
230		0.012	C	B	C	C
231		0.019	C	B	B	C
232		0.004	C	C	C	C

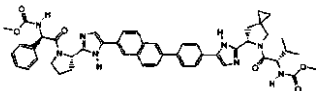
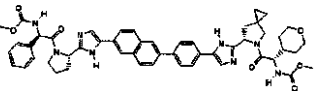
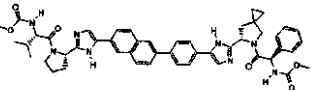
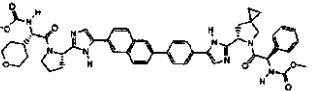
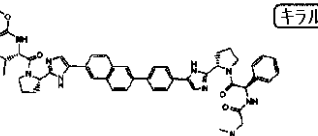
10

20

30

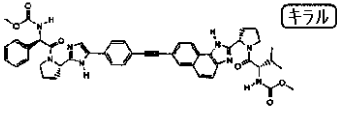
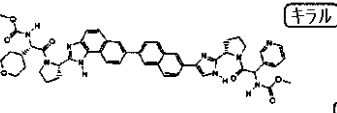
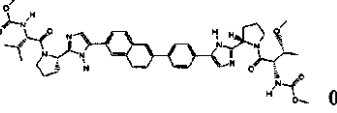
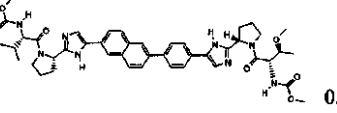
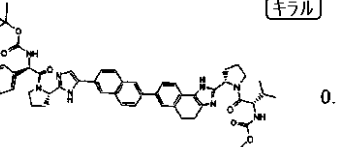
【 3 3 8 1 】

【表 3 - 2 7】

233		0.005	C	C	C	C
234		0.011	C	C	C	C
235		0.004	C	C	B	C
236		0.011	C	C	C	C
237		0.023	C	C	C	C

【 3 3 8 2 】

【表 3 - 2 8】

238		0.005	C	C	C	C
239		0.078	C	C	C	C
240		0.010	C	C	B	C
241		0.011	C	B	B	C
242		0.008	C	C	C	C

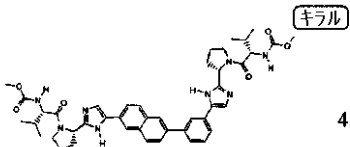
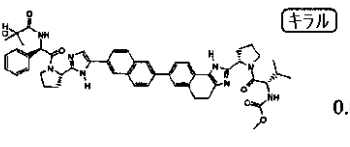
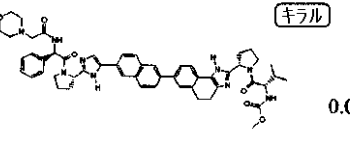
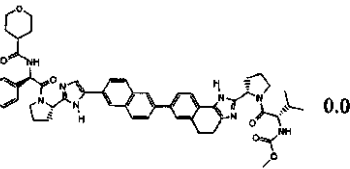
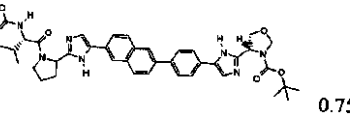
10

20

30

【 3 3 8 3 】

【表 3 - 2 9】

243		4.587	A	A	A	C
244		0.014	C	C	C	C
245		0.017	C	C	C	C
246		0.045	C	C	C	C
247		0.758	B	A	A	C

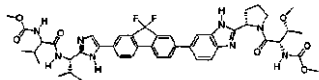
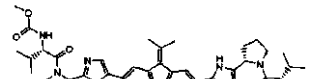
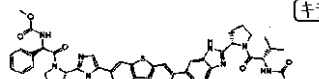
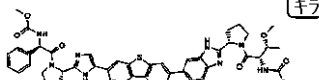
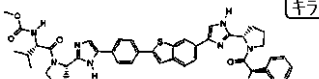
10

20

30

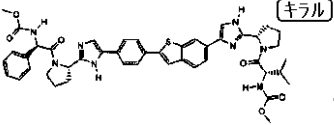
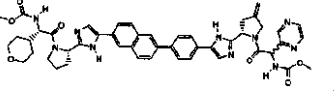
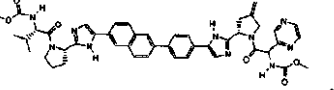
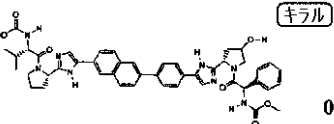
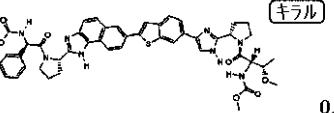
【 3 3 8 4 】

【表 3 - 3 0】

248		0.024	B	B	A	C
249		0.014	B	B	A	C
250		0.004	C	C	C	C
251		0.010	C	C	C	C
252		0.004	C	C	C	C

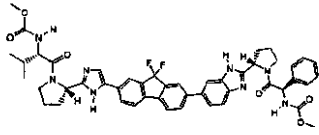
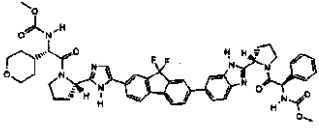
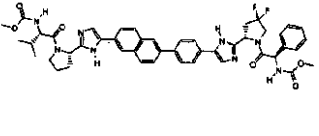
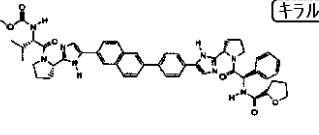
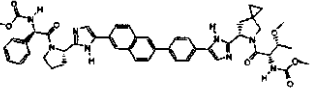
【 3 3 8 5 】

【表 3 - 3 1】

253		0.005	C	C	C	C
254		0.077	C	C		
255		0.015	C	B		
256		0.015	C	C	C	C
257		0.013	C	C	C	C

【 3 3 8 6 】

【表 3 - 3 2】

258		0.005	C	C	C	C		
259		0.014	C	C	C	C		
260		0.004	C	C	A	A	C	C
261		0.011	C	C	C	C		
262		0.008	C	C	C	C		

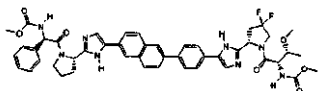
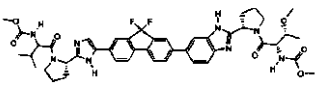
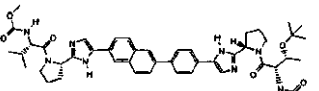
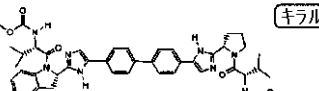
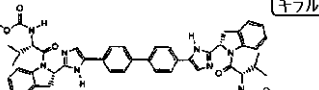
10

20

30

【 3 3 8 7 】

【表 3 - 3 3】

263		0.006	C	C	C	C
264		0.006	C	B	B	C
265		0.042	B	B	B	C
266		0.009	C	B	B	C
267		0.045	B	A	A	C

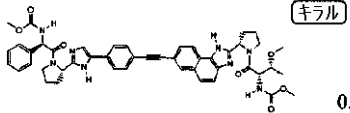
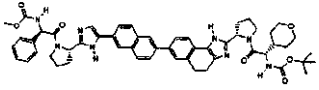
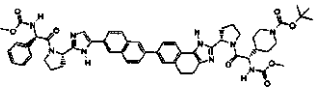
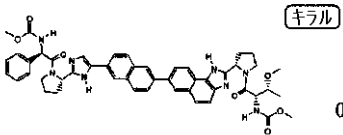
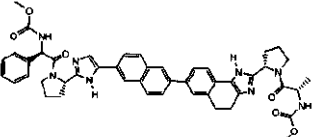
10

20

30

【 3 3 8 8 】

【表 3 - 3 4】

268		0.007	C	C	C	C
269		0.076	A	B	A	C
270		0.032	C	C	C	C
271		0.008	C	C	C	C
272		####	A	A	A	B

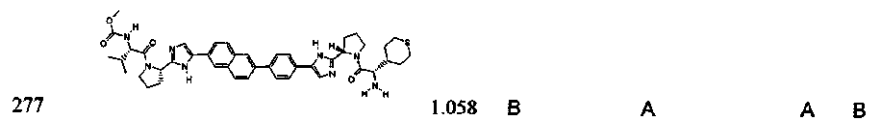
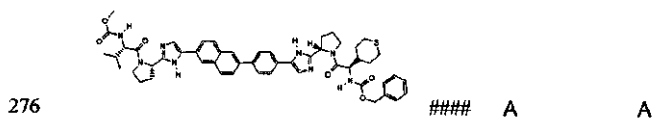
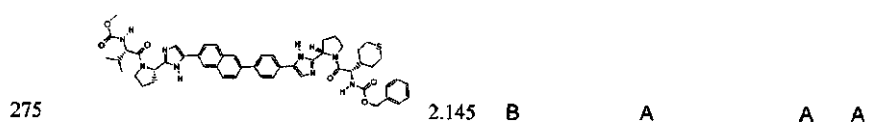
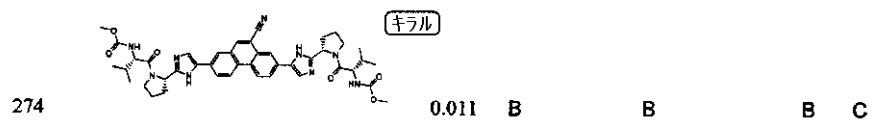
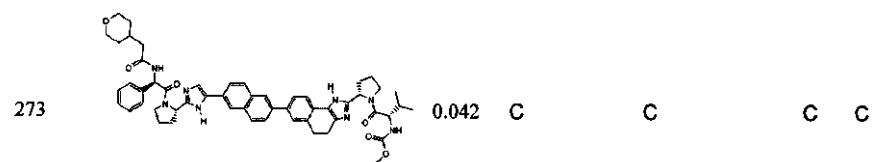
10

20

30

【 3 3 8 9 】

【表 3 - 3 5】



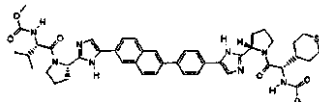
【 3 3 9 0 】

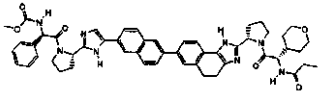
10

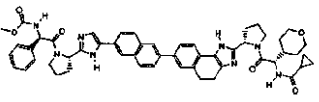
20

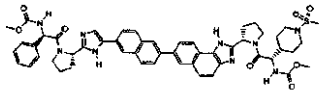
30

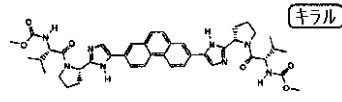
【表 3 - 3 6】

278		0.013	C	C	B	C

279		0.031	B	B	C	C

280		0.047	B	B	C	C

281		0.063	C	C	C	C

282		0.007	C	C	A	A	C	C

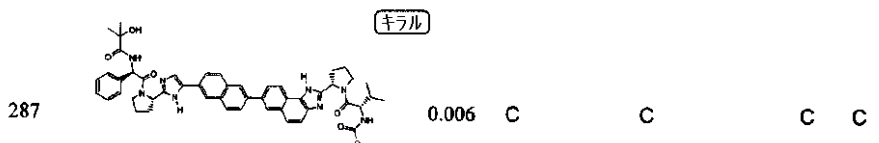
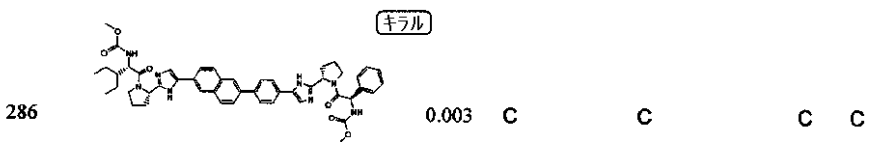
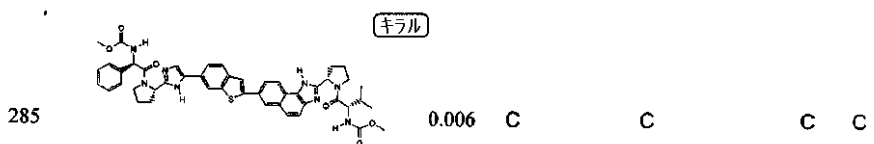
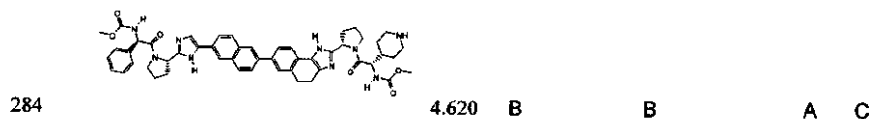
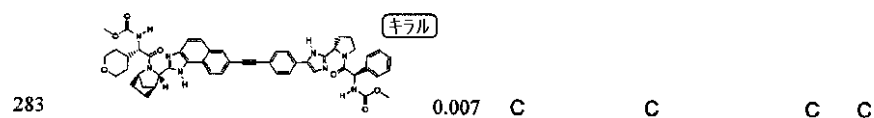
【 3 3 9 1 】

10

20

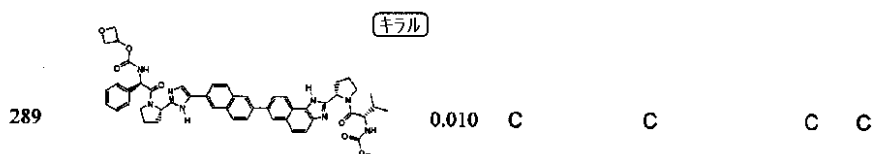
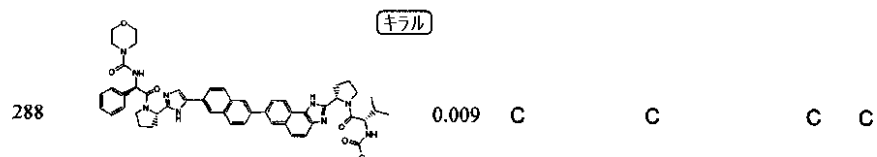
30

【表 3 - 3 7】



【 3 3 9 2 】

【表 3 - 3 8】



1b (nM); 1a, 1a Q30R, 2a JFH, 2a J6, 2b - A ≥ 44 nM, B = 1-43.99 nM, C = 0.001-0.999 nM;
3a, 4a - A ≥ 5 nM, B = 1-4.99 nM, C = 0.001-0.99 nM

【 3 3 9 3 】

10

20

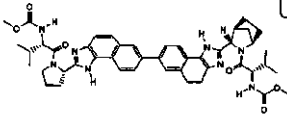
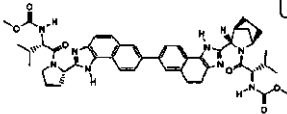
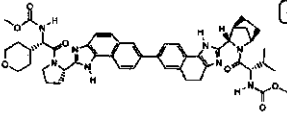
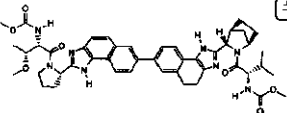
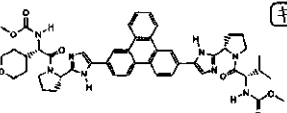
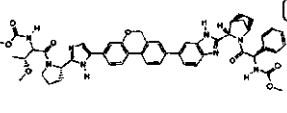
30

40

50

【表 4 - 1】

表 4

#		1b (nM)	1a	1a Q30R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a
290		0.017	C		C			C	C
291		0.103	C		C			C	C
292		0.059	C		C			C	C
293		0.042	C		C			C	C
294		0.010	C		C			C	C

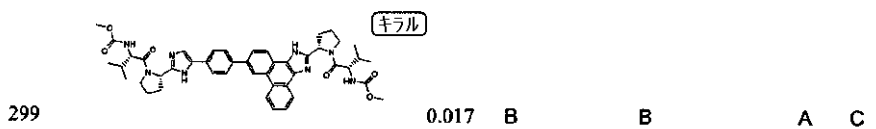
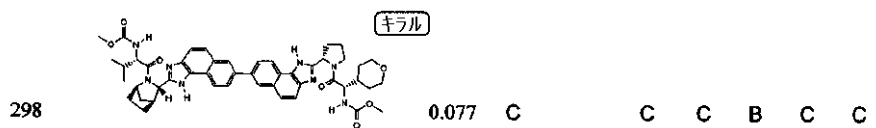
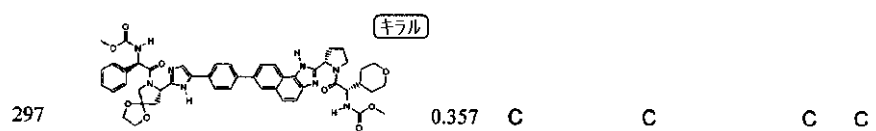
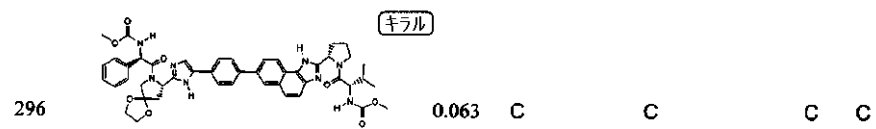
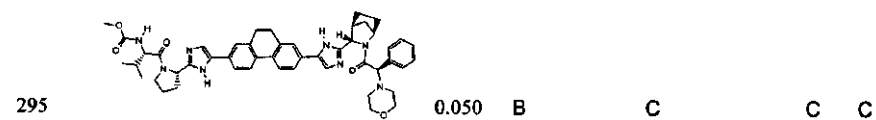
10

20

30

【 3 3 9 4 】

【表 4 - 2】



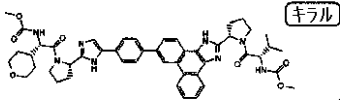
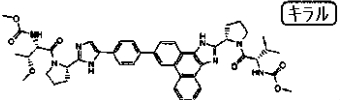
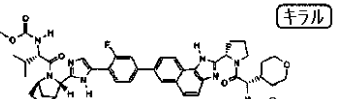
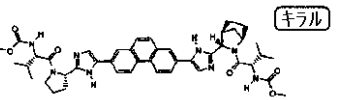
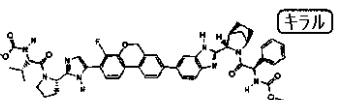
【 3 3 9 5 】

10

20

30

【表 4 - 3】

300		0.023	B	C	B	C
301		0.019	B	B	B	C
302		0.021	C	C	C	C
303		0.008	C	C	C	C
304		0.004	B	C	B	C

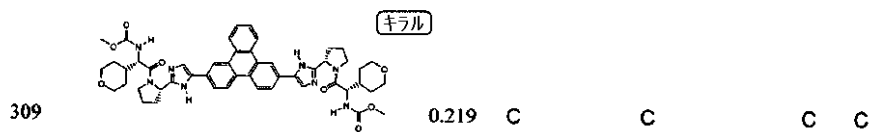
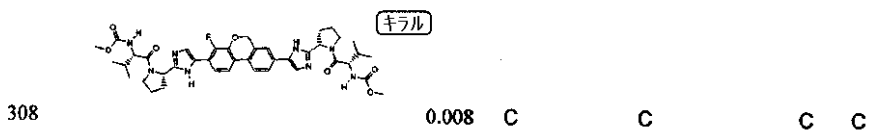
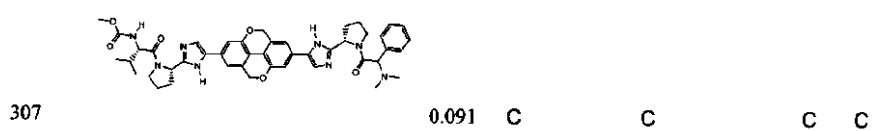
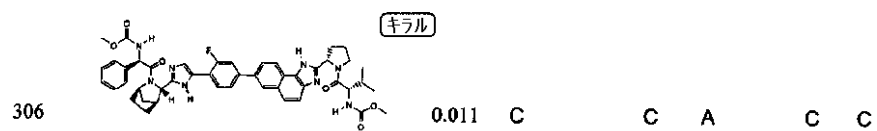
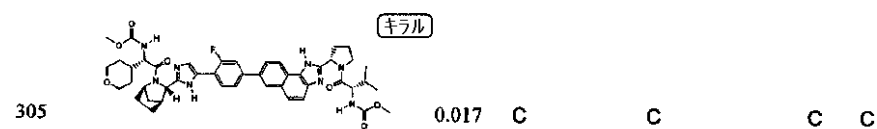
10

20

30

【 3 3 9 6 】

【表 4 - 4】



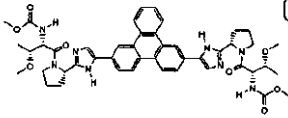
10

20

30

【 3 3 9 7 】

【表 4 - 5】

310	 <chem>CC(C)[C@H](C(=O)OC)N1C=NC(=O)C2=C1C=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C359=CC=CC=C359C360=CC=CC=C360C361=CC=CC=C361C362=CC=CC=C362C363=CC=CC=C363C364=CC=CC=C364C365=CC=CC=C365C366=CC=CC=C366C367=CC=CC=C367C368=CC=CC=C368C369=CC=CC=C369C370=CC=CC=C370C371=CC=CC=C371C372=CC=CC=C372C373=CC=CC=C373C374=CC=CC=C374C375=CC=CC=C375C376=CC=CC=C376C377=CC=CC=C377C378=CC=CC=C378C379=CC=CC=C379C380=CC=CC=C380C381=CC=CC=C381C382=CC=CC=C382C383=CC=CC=C383C384=CC=CC=C384C385=CC=CC=C385C386=CC=CC=C386C387=CC=CC=C387C388=CC=CC=C388C389=CC=CC=C389C390=CC=CC=C390C391=CC=CC=C391C392=CC=CC=C392C393=CC=CC=C393C394=CC=CC=C394C395=CC=CC=C395C396=CC=CC=C396C397=CC=CC=C397C398=CC=CC=C398C399=CC=CC=C399C400=CC=CC=C400C401=CC=CC=C401C402=CC=CC=C402C403=CC=CC=C403C404=CC=CC=C404C405=CC=CC=C405C406=CC=CC=C406C407=CC=CC=C407C408=CC=CC=C408C409=CC=CC=C409C410=CC=CC=C410C411=CC=CC=C411C412=CC=CC=C412C413=CC=CC=C413C414=CC=CC=C414C415=CC=CC=C415C416=CC=CC=C416C417=CC=CC=C417C418=CC=CC=C418C419=CC=CC=C419C420=CC=CC=C420C421=CC=CC=C421C422=CC=CC=C422C423=CC=CC=C423C424=CC=CC=C424C425=CC=CC=C425C426=CC=CC=C426C427=CC=CC=C427C428=CC=CC=C428C429=CC=CC=C429C430=CC=CC=C430C431=CC=CC=C431C432=CC=CC=C432C433=CC=CC=C433C434=CC=CC=C434C435=CC=CC=C435C436=CC=CC=C436C437=CC=CC=C437C438=CC=CC=C438C439=CC=CC=C439C440=CC=CC=C440C441=CC=CC=C441C442=CC=CC=C442C443=CC=CC=C443C444=CC=CC=C444C445=CC=CC=C445C446=CC=CC=C446C447=CC=CC=C447C448=CC=CC=C448C449=CC=CC=C449C450=CC=CC=C450C451=CC=CC=C451C452=CC=CC=C452C453=CC=CC=C453C454=CC=CC=C454C455=CC=CC=C455C456=CC=CC=C456C457=CC=CC=C457C458=CC=CC=C458C459=CC=CC=C459C460=CC=CC=C460C461=CC=CC=C461C462=CC=CC=C462C463=CC=CC=C463C464=CC=CC=C464C465=CC=CC=C465C466=CC=CC=C466C467=CC=CC=C467C468=CC=CC=C468C469=CC=CC=C469C470=CC=CC=C470C471=CC=CC=C471C472=CC=CC=C472C473=CC=CC=C473C474=CC=CC=C474C475=CC=CC=C475C476=CC=CC=C476C477=CC=CC=C477C478=CC=CC=C478C479=CC=CC=C479C480=CC=CC=C480C481=CC=CC=C481C482=CC=CC=C482C483=CC=CC=C483C484=CC=CC=C484C485=CC=CC=C485C486=CC=CC=C486C487=CC=CC=C487C488=CC=CC=C488C489=CC=CC=C489C490=CC=CC=C490C491=CC=CC=C491C492=CC=CC=C492C493=CC=CC=C493C494=CC=CC=C494C495=CC=CC=C495C496=CC=CC=C496C497=CC=CC=C497C498=CC=CC=C498C499=CC=CC=C499C500=CC=CC=C500C501=CC=CC=C501C502=CC=CC=C502C503=CC=CC=C503C504=CC=CC=C504C505=CC=CC=C505C506=CC=CC=C506C507=CC=CC=C507C508=CC=CC=C508C509=CC=CC=C509C510=CC=CC=C510C511=CC=CC=C511C512=CC=CC=C512C513=CC=CC=C513C514=CC=CC=C514C515=CC=CC=C515C516=CC=CC=C516C517=CC=CC=C517C518=CC=CC=C518C519=CC=CC=C519C520=CC=CC=C520C521=CC=CC=C521C522=CC=CC=C522C523=CC=CC=C523C524=CC=CC=C524C525=CC=CC=C525C526=CC=CC=C526C527=CC=CC=C527C528=CC=CC=C528C529=CC=CC=C529C530=CC=CC=C530C531=CC=CC=C531C532=CC=CC=C532C533=CC=CC=C533C534=CC=CC=C534C535=CC=CC=C535C536=CC=CC=C536C537=CC=CC=C537C538=CC=CC=C538C539=CC=CC=C539C540=CC=CC=C540C541=CC=CC=C541C542=CC=CC=C542C543=CC=CC=C543C544=CC=CC=C544C545=CC=CC=C545C546=CC=CC=C546C547=CC=CC=C547C548=CC=CC=C548C549=CC=CC=C549C550=CC=CC=C550C551=CC=CC=C551C552=CC=CC=C552C553=CC=CC=C553C554=CC=CC=C554C555=CC=CC=C555C556=CC=CC=C556C557=CC=CC=C557C558=CC=CC=C558C559=CC=CC=C559C560=CC=CC=C560C561=CC=CC=C561C562=CC=CC=C562C563=CC=CC=C563C564=CC=CC=C564C565=CC=CC=C565C566=CC=CC=C566C567=CC=CC=C567C568=CC=CC=C568C569=CC=CC=C569C570=CC=CC=C570C571=CC=CC=C571C572=CC=CC=C572C573=CC=CC=C573C574=CC=CC=C574C575=CC=CC=C575C576=CC=CC=C576C577=CC=CC=C577C578=CC=CC=C578C579=CC=CC=C579C580=CC=CC=C580C581=CC=CC=C581C582=CC=CC=C582C583=CC=CC=C583C584=CC=CC=C584C585=CC=CC=C585C586=CC=CC=C586C587=CC=CC=C587C588=CC=CC=C588C589=CC=CC=C589C590=CC=CC=C590C591=CC=CC=C591C592=CC=CC=C592C593=CC=CC=C593C594=CC=CC=C594C595=CC=CC=C595C596=CC=CC=C596C597=CC=CC=C597C598=CC=CC=C598C599=CC=CC=C599C600=CC=CC=C600C601=CC=CC=C601C602=CC=CC=C602C603=CC=CC=C603C604=CC=CC=C604C605=CC=CC=C605C606=CC=CC=C606C607=CC=CC=C607C608=CC=CC=C608C609=CC=CC=C609C610=CC=CC=C610C611=CC=CC=C611C612=CC=CC=C612C613=CC=CC=C613C614=CC=CC=C614C615=CC=CC=C615C616=CC=CC=C616C617=CC=CC=C617C618=CC=CC=C618C619=CC=CC=C619C620=CC=CC=C620C621=CC=CC=C621C622=CC=CC=C622C623=CC=CC=C623C624=CC=CC=C624C625=CC=CC=C625C626=CC=CC=C626C627=CC=CC=C627C628=CC=CC=C628C629=CC=CC=C629C630=CC=CC=C630C631=CC=CC=C631C632=CC=CC=C632C633=CC=CC=C633C634=CC=CC=C634C635=CC=CC=C635C636=CC=CC=C636C637=CC=CC=C637C638=CC=CC=C638C639=CC=CC=C639C640=CC=CC=C640C641=CC=CC=C641C642=CC=CC=C642C643=CC=CC=C643C644=CC=CC=C644C645=CC=CC=C645C646=CC=CC=C646C647=CC=CC=C647C648=CC=CC=C648C649=CC=CC=C649C650=CC=CC=C650C651=CC=CC=C651C652=CC=CC=C652C653=CC=CC=C653C654=CC=CC=C654C655=CC=CC=C655C656=CC=CC=C656C657=CC=CC=C657C658=CC=CC=C658C659=CC=CC=C659C660=CC=CC=C660C661=CC=CC=C661C662=CC=CC=C662C663=CC=CC=C663C664=CC=CC=C664C665=CC=CC=C665C666=CC=CC=C666C667=CC=CC=C667C668=CC=CC=C668C669=CC=CC=C669C670=CC=CC=C670C671=CC=CC=C671C672=CC=CC=C672C673=CC=CC=C673C674=CC=CC=C674C675=CC=CC=C675C676=CC=CC=C676C677=CC=CC=C677C678=CC=CC=C678C679=CC=CC=C679C680=CC=CC=C680C681=CC=CC=C681C682=CC=CC=C682C683=CC=CC=C683C684=CC=CC=C684C685=CC=CC=C685C686=CC=CC=C686C687=CC=CC=C687C688=CC=CC=C688C689=CC=CC=C689C690=CC=CC=C690C691=CC=CC=C691C692=CC=CC=C692C693=CC=CC=C693C694=CC=CC=C694C695=CC=CC=C695C696=CC=CC=C696C697=CC=CC=C697C698=CC=CC=C698C699=CC=CC=C699C700=CC=CC=C700C701=CC=CC=C701C702=CC=CC=C702C703=CC=CC=C703C704=CC=CC=C704C705=CC=CC=C705C706=CC=CC=C706C707=CC=CC=C707C708=CC=CC=C708C709=CC=CC=C709C710=CC=CC=C710C711=CC=CC=C711C712=CC=CC=C712C713=CC=CC=C713C714=CC=CC=C714C715=CC=CC=C715C716=CC=CC=C716C717=CC=CC=C717C718=CC=CC=C718C719=CC=CC=C719C720=CC=CC=C720C721=CC=CC=C721C722=CC=CC=C722C723=CC=CC=C723C724=CC=CC=C724C725=CC=CC=C725C726=CC=CC=C726C727=CC=CC=C727C728=CC=CC=C728C729=CC=CC=C729C730=CC=CC=C730C731=CC=CC=C731C732=CC=CC=C732C733=CC=CC=C733C734=CC=CC=C734C735=CC=CC=C735C736=CC=CC=C736C737=CC=CC=C737C738=CC=CC=C738C739=CC=CC=C739C740=CC=CC=C740C741=CC=CC=C741C742=CC=CC=C742C743=CC=CC=C743C744=CC=CC=C744C745=CC=CC=C745C746=CC=CC=C746C747=CC=CC=C747C748=CC=CC=C748C749=CC=CC=C749C750=CC=CC=C750C751=CC=CC=C751C752=CC=CC=C752C753=CC=CC=C753C754=CC=CC=C754C755=CC=CC=C755C756=CC=CC=C756C757=CC=CC=C757C758=CC=CC=C758C759=CC=CC=C759C760=CC=CC=C760C761=CC=CC=C761C762=CC=CC=C762C763=CC=CC=C763C764=CC=CC=C764C765=CC=CC=C765C766=CC=CC=C766C767=CC=CC=C767C768=CC=CC=C768C769=CC=CC=C769C770=CC=CC=C770C771=CC=CC=C771C772=CC=CC=C772C773=CC=CC=C773C774=CC=CC=C774C775=CC=CC=C775C776=CC=CC=C776C777=CC=CC=C777C778=CC=CC=C778C779=CC=CC=C779C780=CC=CC=C780C781=CC=CC=C781C782=CC=CC=C782C783=CC=CC=C783C784=CC=CC=C784C785=CC=CC=C785C786=CC=CC=C786C787=CC=CC=C787C788=CC=CC=C788C789=CC=CC=C789C790=CC=CC=C790C791=CC=CC=C791C792=CC=CC=C792C793=CC=CC=C793C794=CC=CC=C794C795=CC=CC=C795C796=CC=CC=C796C797=CC=CC=C797C798=CC=CC=C798C799=CC=CC=C799C800=CC=CC=C800C801=CC=CC=C801C802=CC=CC=C802C803=CC=CC=C803C804=CC=CC=C804C805=CC=CC=C805C806=CC=CC=C806C807=CC=CC=C807C808=CC=CC=C808C809=CC=CC=C809C810=CC=CC=C810C811=CC=CC=C811C812=CC=CC=C812C813=CC=CC=C813C814=CC=CC=C814C815=CC=CC=C815C816=CC=CC=C816C817=CC=CC=C817C818=CC=CC=C818C819=CC=CC=C819C820=CC=CC=C820C821=CC=CC=C821C822=CC=CC=C822C823=CC=CC=C823C824=CC=CC=C824C825=CC=CC=C825C826=CC=CC=C826C827=CC=CC=C827C828=CC=CC=C828C829=CC=CC=C829C830=CC=CC=C830C831=CC=CC=C831C832=CC=CC=C832C833=CC=CC=C833C834=CC=CC=C834C835=CC=CC=C835C836=CC=CC=C836C837=CC=CC=C837C838=CC=CC=C838C839=CC=CC=C839C840=CC=CC=C840C841=CC=CC=C841C842=CC=CC=C842C843=CC=CC=C843C844=CC=CC=C844C845=CC=CC=C845C846=CC=CC=C846C847=CC=CC=C847C848=CC=CC=C848C849=CC=CC=C849C850=CC=CC=C850C851=CC=CC=C851C852=CC=CC=C852C853=CC=CC=C853C854=CC=CC=C854C855=CC=CC=C855C856=CC=CC=C856C857=CC=CC=C857C858=CC=CC=C858C859=CC=CC=C859C860=CC=CC=C860C861=CC=CC=C861C862=CC=CC=C862C863=CC=CC=C863C864=CC=CC=C864C865=CC=CC=C865C866=CC=CC=C866C867=CC=CC=C867C868=CC=CC=C868C869=CC=CC=C869C870=CC=CC=C870C871=CC=CC=C871C872=CC=CC=C872C873=CC=CC=C873C874=CC=CC=C874C875=CC=CC=C875C876=CC=CC=C876C877=CC=CC=C877C878=CC=CC=C878C879=CC=CC=C879C880=CC=CC=C880C881=CC=CC=C881C882=CC=CC=C882C883=CC=CC=C883C884=CC=CC=C884C885=CC=CC=C885C886=CC=CC=C886C887=CC=CC=C887C888=CC=CC=C888C889=CC=CC=C889C890=CC=CC=C890C891=CC=CC=C891C892=CC=CC=C892C893=CC=CC=C893C894=CC=CC=C894C895=CC=CC=C895C896=CC=CC=C896C897=CC=CC=C897C898=CC=CC=C898C899=CC=CC=C899C900=CC=CC=C900C901=CC=CC=C901C902=CC=CC=C902C903=CC=CC=C903C904=CC=CC=C904C905=CC=CC=C905C906=CC=CC=C906C907=CC=CC=C907C908=CC=CC=C908C909=CC=CC=C909C910=CC=CC=C910C911=CC=CC=C911C912=CC=CC=C912C913=CC=CC=C913C914=CC=CC=C914C915=CC=CC=C915C916=CC=CC=C916C917=CC=CC=C917C918=CC=CC=C918C919=CC=CC=C919C920=CC=CC=C920C921=CC=CC=C921C922=CC=CC=C922C923=CC=CC=C923C924=CC=CC=C924C925=CC=CC=C925C926=CC=CC=C926C927=CC=CC=C927C928=CC=CC=C928C929=CC=CC=C929C930=CC=CC=C930C931=CC=CC=C931C932=CC=CC=C932C933=CC=CC=C933C934=CC=CC=C934C935=CC=CC=C935C936=CC=CC=C936C937=CC=CC=C937C938=CC=CC=C938C939=CC=CC=C939C940=CC=CC=C940C941=CC=CC=C941C942=CC=CC=C942C943=CC=CC=C943C944=CC=CC=C944C945=CC=CC=C945C946=CC=CC=C946C947=CC=CC=C947C948=CC=CC=C948C949=CC=CC=C949C950=CC=CC=C950C951=CC=CC=C951C952=CC=CC=C952C953=CC=CC=C953C954=CC=CC=C954C955=CC=CC=C955C956=CC=CC=C956C957=CC=CC=C957C958=CC=CC=C958C959=CC=CC=C959C960=CC=CC=C960C961=CC=CC=C961C962=CC=CC=C962C963=CC=CC=C963C964=CC=CC=C964C965=CC=CC=C965C966=CC=CC=C966C967=CC=CC=C967C968=CC=CC=C968C969=CC=CC=C969C970=CC=CC=C970C971=CC=CC=C971C972=CC=CC=C972C973=CC=CC=C973C974=CC=CC=C974C975=CC=CC=C975C976=CC=CC=C976C977=CC=CC=C977C978=CC=CC=C978C979=CC=CC=C979C980=CC=CC=C980C981=CC=CC=C981C982=CC=CC=C982C983=CC=CC=C983C984=CC=CC=C984C985=CC=CC=C985C986=CC=CC=C986C987=CC=CC=C987C988=CC=CC=C988C989=CC=CC=C989C990=CC=CC=C990C991=CC=CC=C991C992=CC=CC=C992C993=CC=CC=C993C994=CC=CC=C994C995=CC=CC=C995C996=CC=CC=C996C997=CC=CC=C997C998=CC=CC=C998C999=CC=CC=C999C1000=CC=CC=C1000C1001=CC=CC=C1001C1002=CC=CC=C1002C1003=CC=CC=C1003C1004=CC=CC=C1004C1005=CC=CC=C1005C1006=CC=CC=C1006C1007=CC=CC=C1007C1008=CC=CC=C1008C1009=CC=CC=C1009C1010=CC=CC=C1010C1011=CC=CC=C1011C1012=CC=CC=C1012C1013=CC=CC=C1013C1014=CC=CC=C1014C1015=CC=CC=C1015C1016=CC=CC=C1016C1017=CC=CC=C1017C1018=CC=CC=C1018C1019=CC=CC=C1019C1020=CC=CC=C1020C1021=CC=CC=C1021C1022=CC=CC=C1022C1023=CC=CC=C1023C1024=CC=CC=C1024C1025=CC=CC=C1025C1026=CC=CC=C1026C1027=CC=CC=C1027C1028=CC=CC=C1028C1029=CC=CC=C1029C1030=CC=CC=C1030C1031=CC=CC=C1031C1032=CC=CC=C1032C1033=CC=CC=C1033C1034=CC=CC=C1034C1035=CC=CC=C1035C1036=CC=CC=C1036C103</chem>

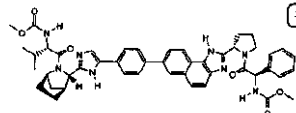
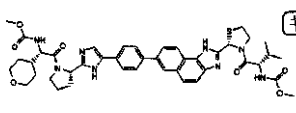
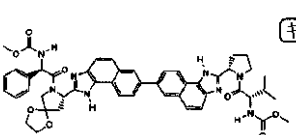
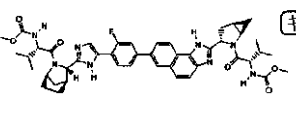
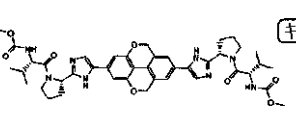
10

20

30

【 3 3 9 8 】

【表 4 - 6】

315		0.023	C	C	B	C	C		
316		0.242	C	C		C	C		
317		0.023	C	C	C	C	C	C	C
318		0.005	C	C		B	C		
319		0.021	C	C		C	C		

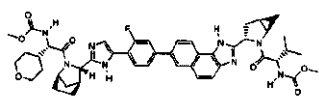
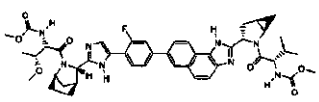
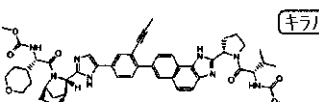
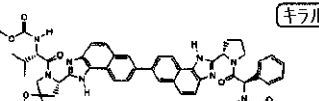
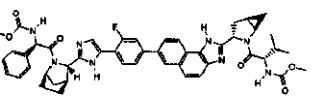
10

20

30

【 3 3 9 9 】

【表 4 - 7】

320		0.010	C	C	C	C	
321		0.006	C	C	C	C	
322		0.021	C	C	C	C	
323		0.043	C	C	C	C	C
324		0.006	C	C	C	C	

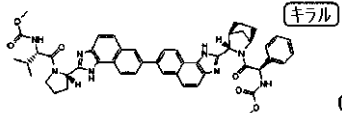
10

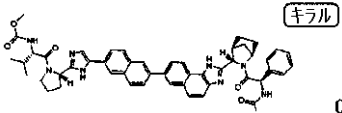
20

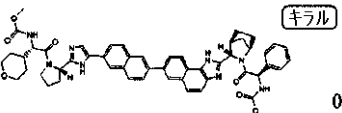
30

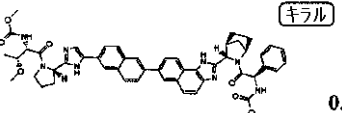
【 3 4 0 0 】

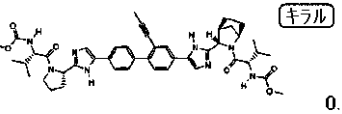
【表 4 - 8】

325		0.018	C	B	C	C	B	C	C

326		0.005	C		C		B	C	

327		0.011	C		C		C	C	

328		0.008	C		C		B	C	

329		0.008	C		C		B	C	

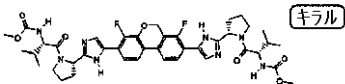
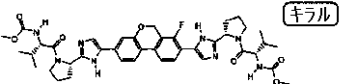
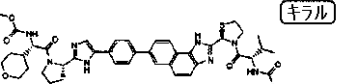
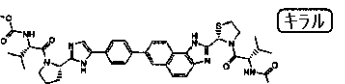
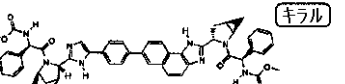
【 3 4 0 1 】

10

20

30

【表 4 - 9】

330		0.006	C	C	C	C
331		0.006	C	C	C	C
332		1.255	B	C	B	C
333		0.646	B	C	B	C
334		0.009	C	C	C	C

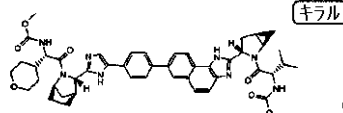
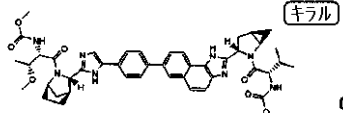
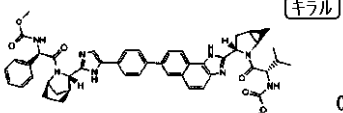
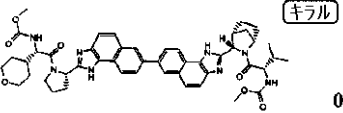
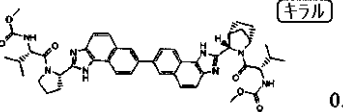
10

20

30

【 3 4 0 2 】

【表 4 - 1 0】

335		0.027	C	C	C	C			
336		0.013	C	C	B	C			
337		0.010	C	C	C	C			
338		0.127	C	C	C	C			
339		0.026	C	B	C	C	B	C	C

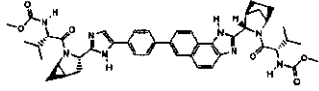
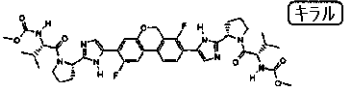
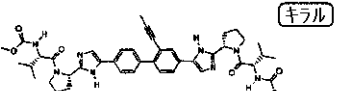
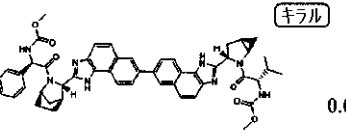
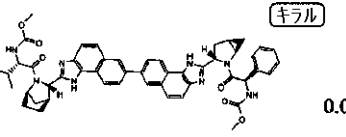
10

20

30

【 3 4 0 3】

【表 4 - 1 1】

340		0.013	C	C	C	C
341		0.006	C	C	C	C
342		0.010	C	C	C	C
343		0.012	C	C	C	C
344		0.010	C	C	C	C

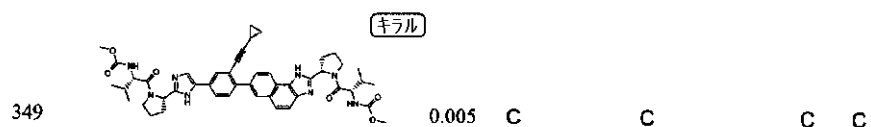
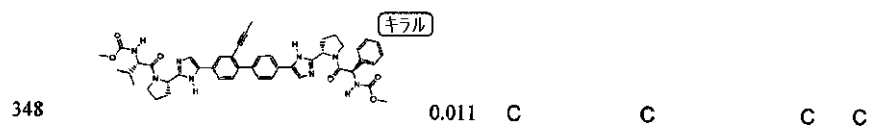
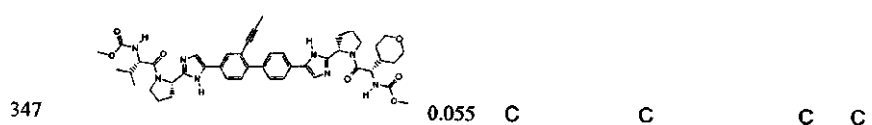
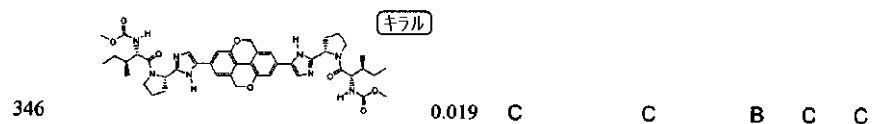
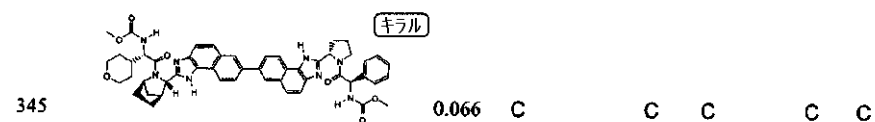
10

20

30

【 3 4 0 4 】

【表 4 - 1 2】



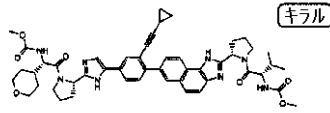
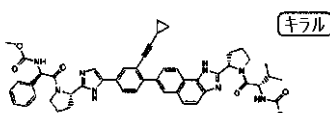
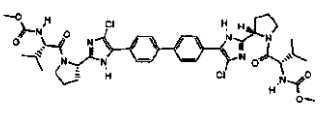
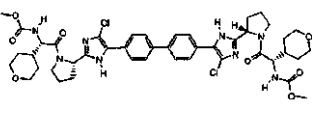
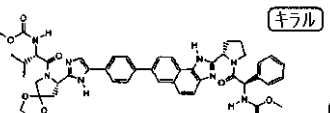
10

20

30

【 3 4 0 5 】

【表 4 - 1 3】

350		0.020	C	C	C	C		
351		0.008	C	C	C	C		
352		0.011	C	C	B	B	C	C
353		0.493	C	C	C	C		
354		0.031	C	C	C	C		

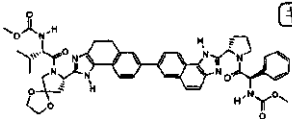
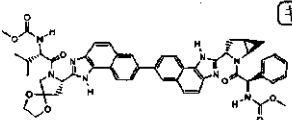
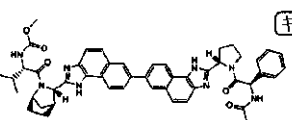
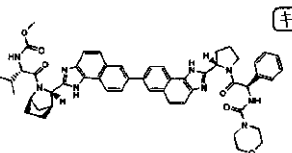
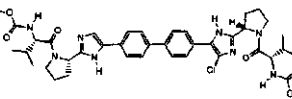
10

20

30

【 3 4 0 6 】

【表 4 - 1 4】

355		0.095	C	C	B	B	C	C
356		0.022	C	C	C	C	C	C
357		0.044	C	C	C	C	C	C
358		0.057	C	C	C	C	C	C
359		0.011	C	C		C	C	C

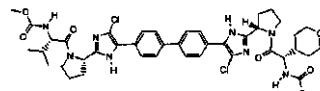
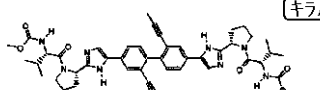
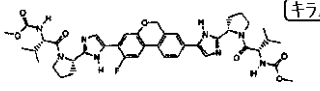
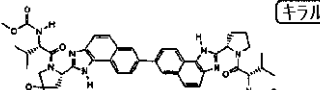
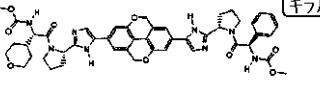
10

20

30

【 3 4 0 7 】

【表 4 - 1 5】

360		0.053	C	C	C	C		
361		0.013	C	C	C	C		
362		0.011	C	C	C	C		
363		0.025	C	C	B	A	B	C
364		0.335	C	C	C	C	C	

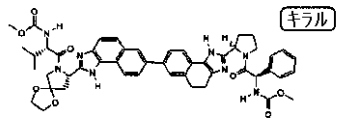
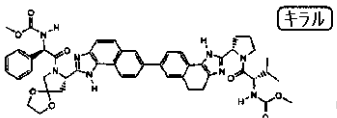
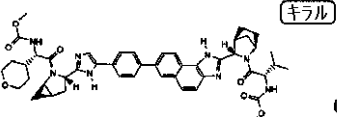
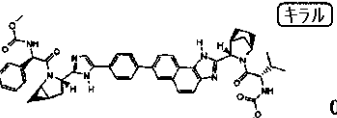
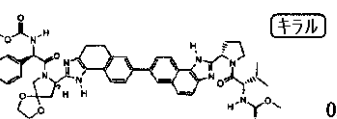
10

20

30

【 3 4 0 8 】

【表 4 - 1 6】

365		0.110	C	C	C	C	C
366		0.075	C	C	C	C	
367		0.049	C	C	C	C	
368		0.012	C	C	C	C	
369		0.047	C	C	C	C	

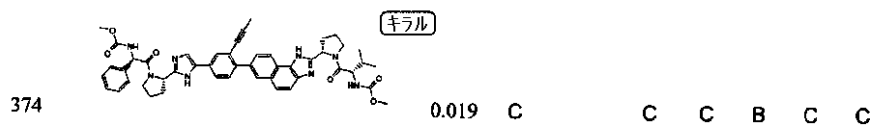
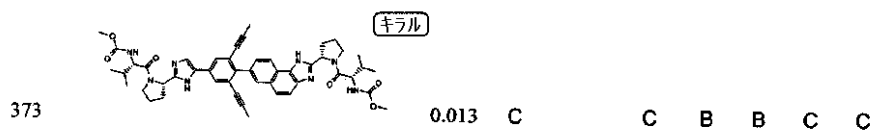
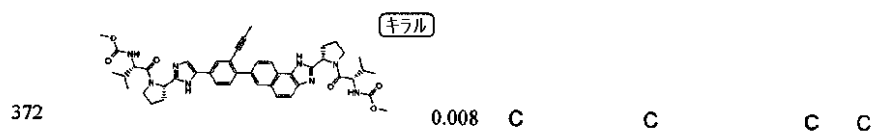
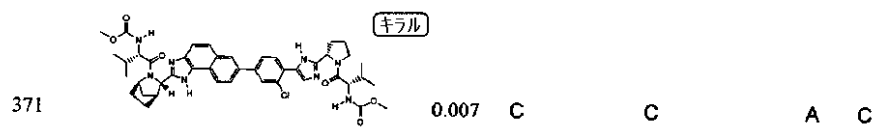
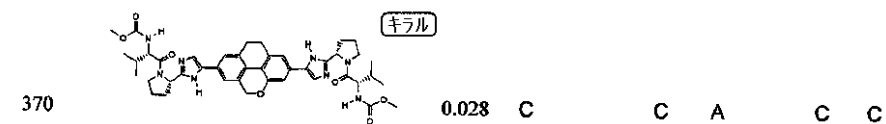
10

20

30

【 3 4 0 9 】

【表 4 - 1 7】



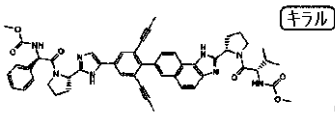
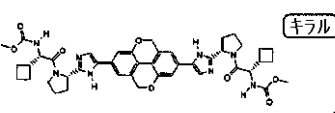
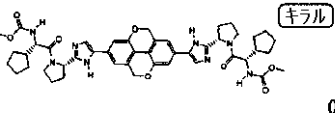
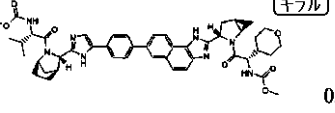
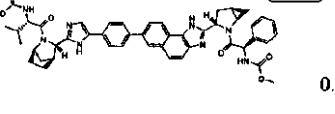
【 3 4 1 0 】

10

20

30

【表 4 - 1 8】

375		0.015	B	C	C	C	C	C
376		0.020	C	C		C	C	
377		0.022	C	C		C	C	
378		0.036	C	C		C	C	
379		0.009	C	C	C	A	C	C

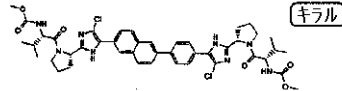
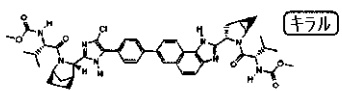
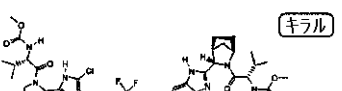
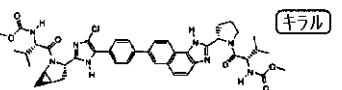
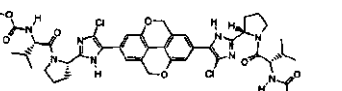
10

20

30

【 3 4 1 1 】

【表 4 - 1 9】

380		0.006	C	C	A	C		
381		0.008	C	C	A	C	C	
382		0.006	C	A	A	C		
383		0.008	C	C	C	C		
384		0.013	C	B	C	B	C	C

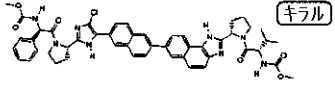
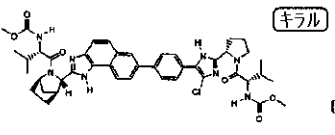
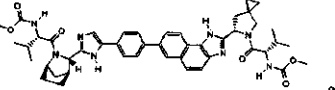
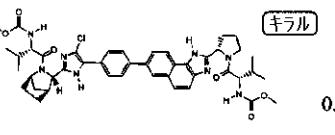
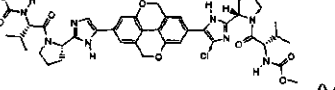
10

20

30

【 3 4 1 2 】

【表 4 - 2 0】

385		0.007	C	C	B	B	C	C
386		0.015	C	C	A	A	C	C
387		0.009	C	C	A	A	C	C
388		0.008	C	C	A	A	C	C
389		0.015	C	C	B		C	C

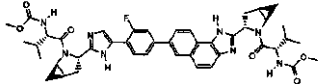
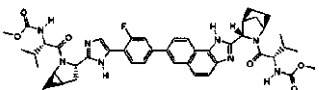
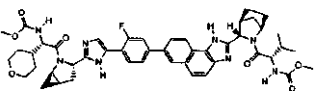
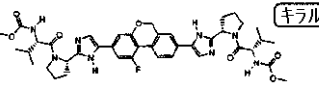
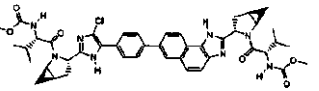
10

20

30

【 3 4 1 3 】

【表 4 - 2 1】

390		0.003	C	C	A	B	C	
391		0.009	C	C	A	A	C	
392		0.022	C	C	A	B	C	
393		0.012	C	C	A	C	C	
394		0.008	C	C	B	A	C	C

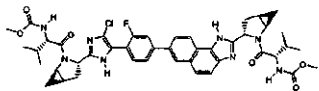
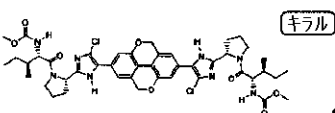
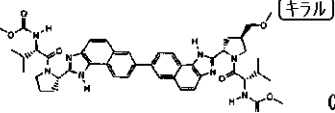
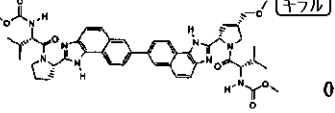
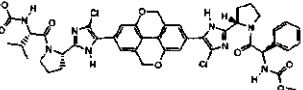
10

20

30

【 3 4 1 4 】

【表 4 - 2 2】

395		0.004	C	C	A	A	C	C
396		0.019	C	C	A		C	C
397		0.017	C	C	C	C	C	C
398		0.023	C	C	C	C	C	C
399		0.017	C	C	C		C	C

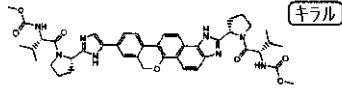
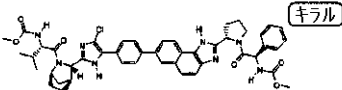
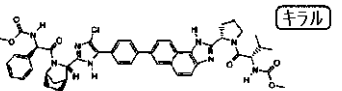
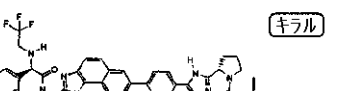
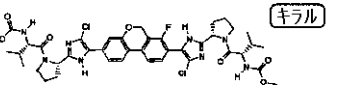
10

20

30

【 3 4 1 5 】

【表 4 - 2 3】

400		0.017	C	C	A	A	C	C
401		0.015	C	C	B		C	C
402		0.015	C	C	A		C	C
403		0.014	C	C	C	C	C	C
404		0.008	C	C	A		C	C

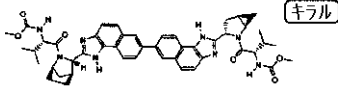
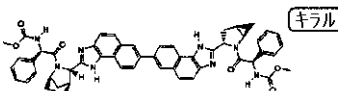
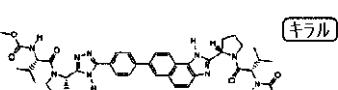
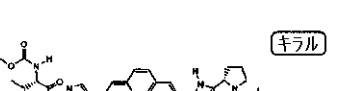
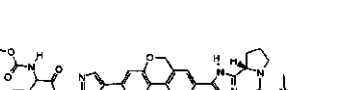
10

20

30

【 3 4 1 6 】

【表 4 - 2 4】

405		0.009	C	C	B	C	C	
406		0.017	C	C	C	C	C	
407		0.048	C	C	A	B	C	
408		0.022	C	C	A	A	C	C
409		0.584	C	C	B	B	C	C

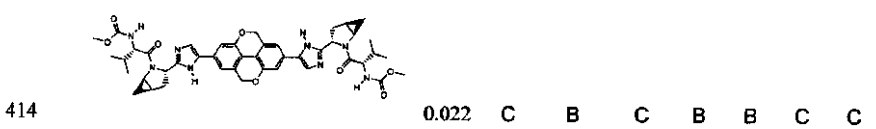
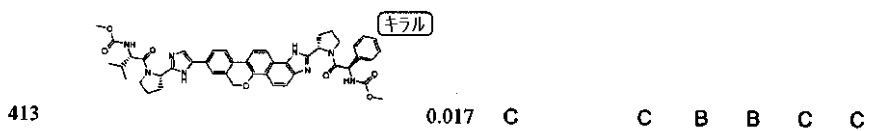
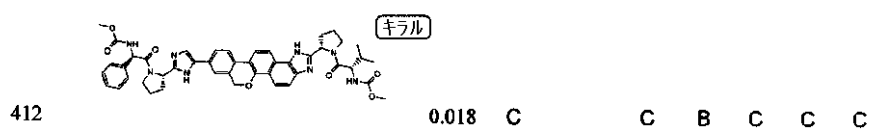
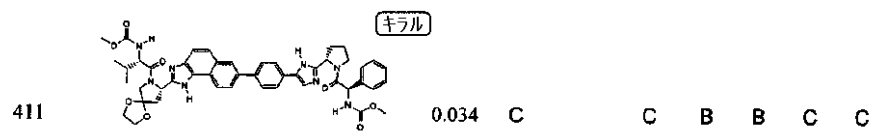
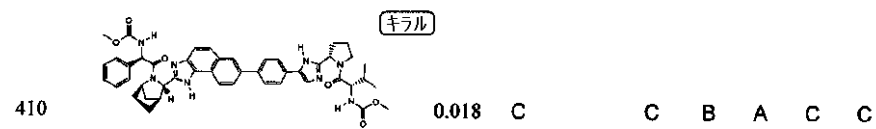
10

20

30

【 3 4 1 7 】

【表 4 - 2 5】



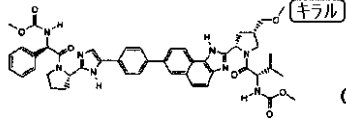
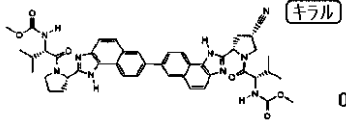
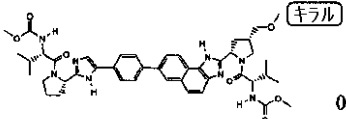
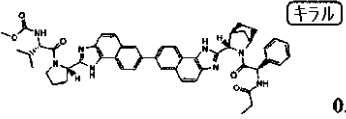
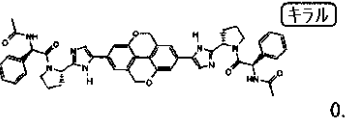
【 3 4 1 8 】

10

20

30

【表 4 - 2 6】

415		0.034	C	C	C	C	C	C
416		0.043	C	C	B	C	C	
417		0.024	C	C	B	B	C	C
418		0.035	C	B	C	C	C	C
419		0.786	B	C	C	C	C	C

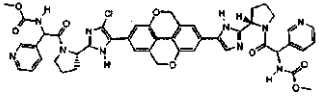
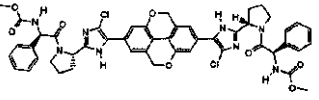
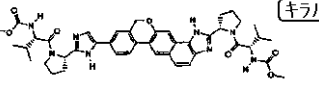
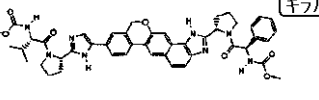
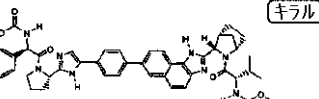
10

20

30

【 3 4 1 9 】

【表 4 - 2 7】

420		4.662	B	C	B	B	C	B
421		0.041	C	C	C	C	C	C
422		0.017	C	C	C	B	C	C
423		0.020	C	C	C	C	C	C
424		0.028	C	B	C	C	C	C

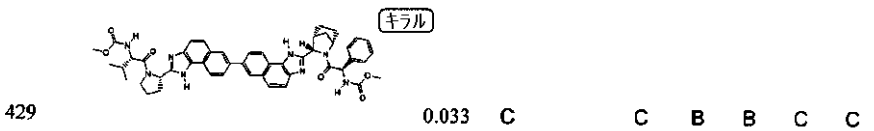
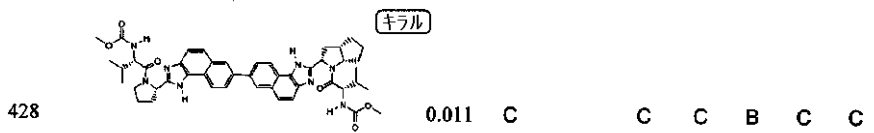
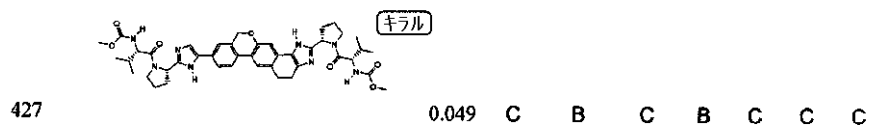
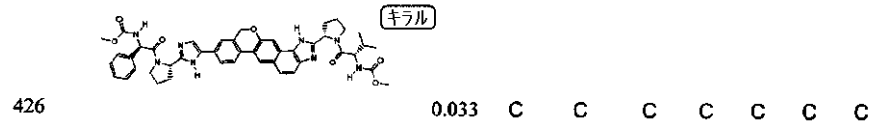
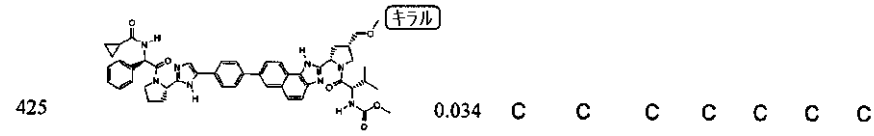
10

20

30

【 3 4 2 0 】

【表 4 - 2 8】



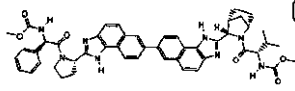
【 3 4 2 1 】

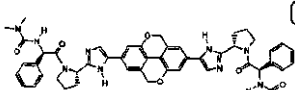
10

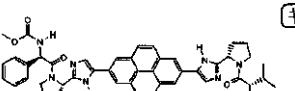
20

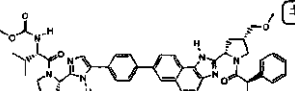
30

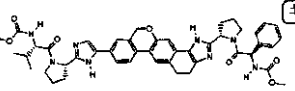
【表 4 - 2 9】

430	 キラル	0.036							
			C	B	C	C	C	C	C

431	 キラル	0.436							
			C		C	C	C	C	C

432	 キラル	0.022							
			C		C	B	B	C	C

433	 キラル	0.020							
			C	C	C	C	C	C	C

434	 キラル	0.055							
			C	C	C	C	C	C	C

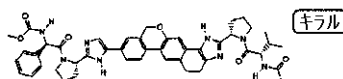
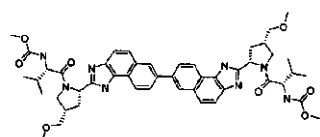
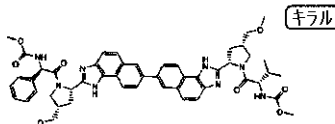
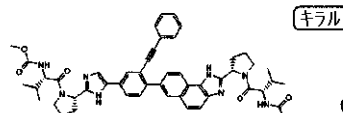
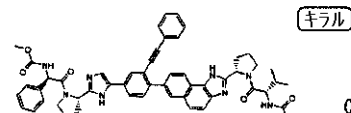
【 3 4 2 2 】

10

20

30

【表 4 - 3 0】

435		0.058	C	C	C	C	C	C	C
436		0.051	C	C	C	C	C	C	C
437		0.048	C	C	C	C	C	C	C
438		0.003	C	B	C	A	A	C	C
439		0.004	C		C	B	A	C	C

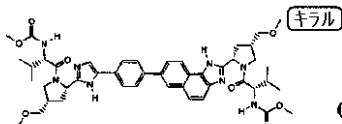
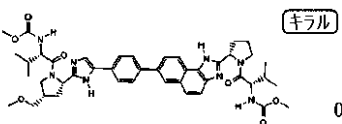
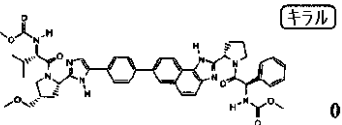
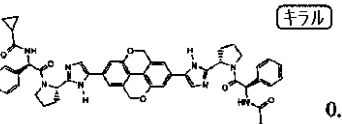
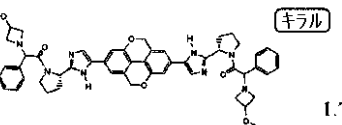
10

20

30

【 3 4 2 3 】

【表 4 - 3 1】

440		0.048	C	C	C	B	B	C
441		0.030	C	C	B	A	C	C
442		0.029	C	C	C	C	C	C
443		0.167	C	C	C	C	C	C
444		1.763	B	C	B	B	C	B

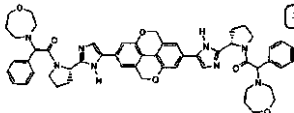
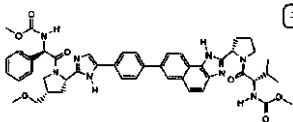
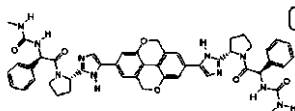
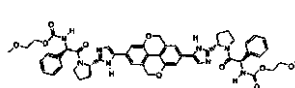
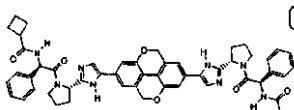
10

20

30

【 3 4 2 4 】

【表 4 - 3 2】

445		0.336	B	C	B	B	C	C	
446		0.030	C	C	C	C	C	C	C
447		2.046	B	C	C	C	C	C	
448		0.459	C	C	B	C	C	C	
449		0.139	C	C	C	C	C	C	

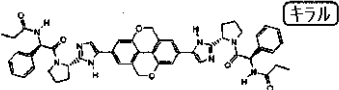
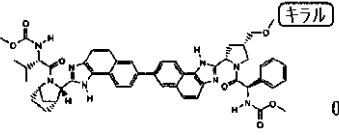
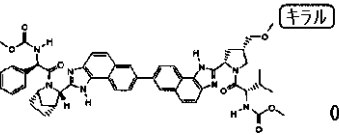
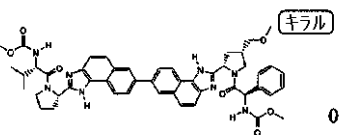
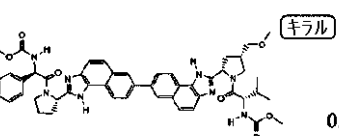
10

20

30

【 3 4 2 5 】

【表 4 - 3 3】

450		0.427	C	C	C	C	C	C
451		0.070	C	C	C	C	C	C
452		0.047	C	C	C	B	C	C
453		0.018	C	C	C	C	C	C
454		0.028	C	C	C	C	C	C

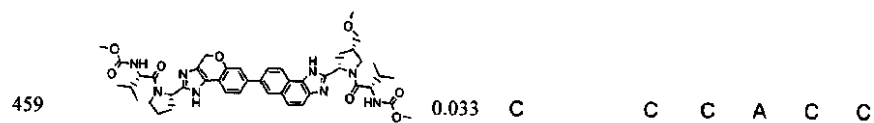
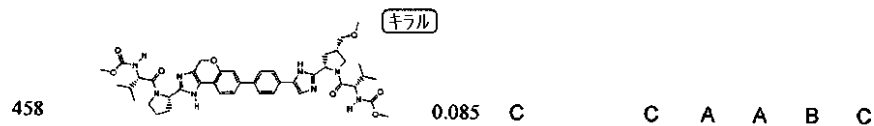
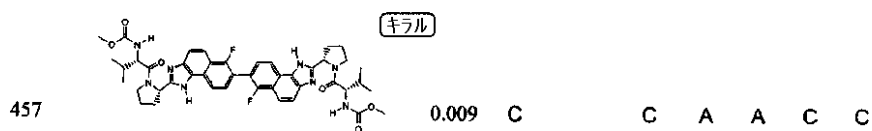
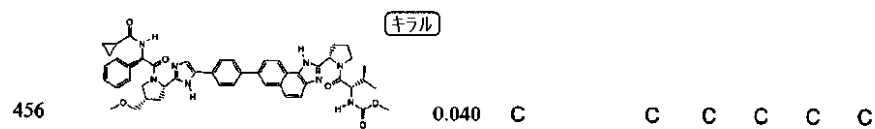
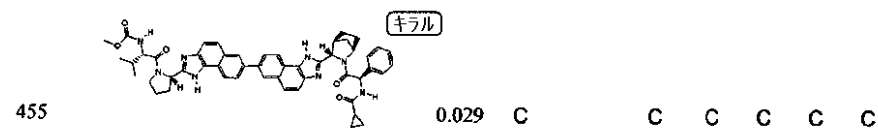
10

20

30

【 3 4 2 6 】

【表 4 - 3 4】



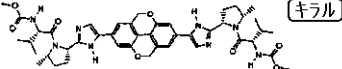
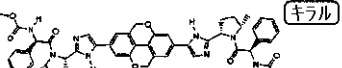
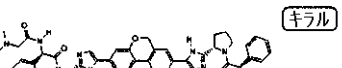
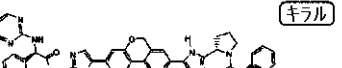
10

20

30

【 3 4 2 7 】

【表 4 - 3 5】

460		0.018	C	C	B	C	C	C
461		0.020	C	C	B	C	C	C
462		8.764	B	C	B	B	C	B
463		####	B	B	A	A	B	A
464		####	A	B	B	A	B	A

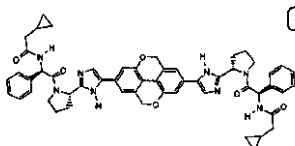
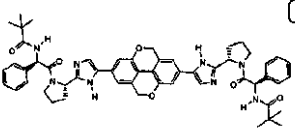
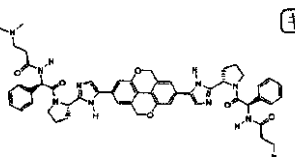
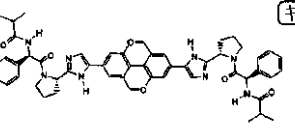
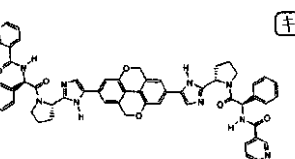
10

20

30

【 3 4 2 8 】

【表 4 - 3 6】

465		0.176	C	C	C	C	C	C
466		0.042	C	C	B	B	C	C
467		####	A	A	A	A	A	A
468		0.113	C	C	C	C	C	C
469		0.752	C	C	C	C	C	C

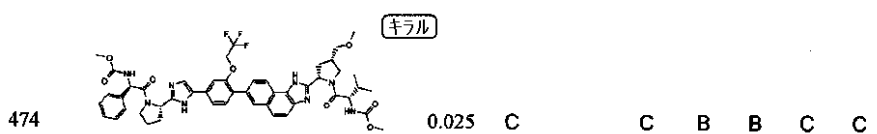
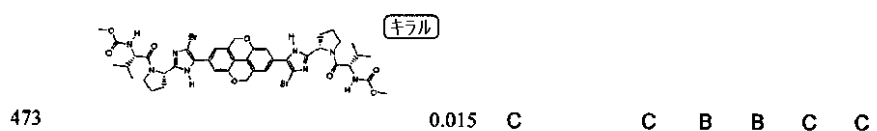
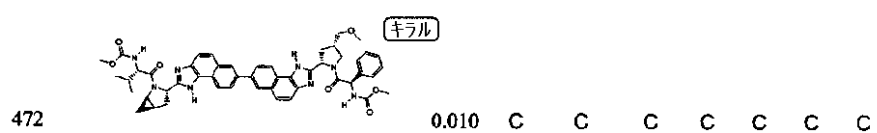
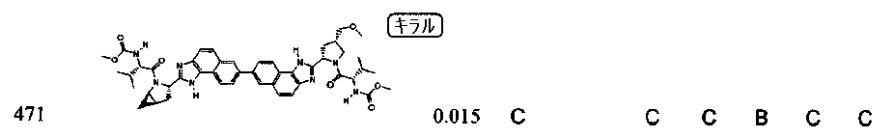
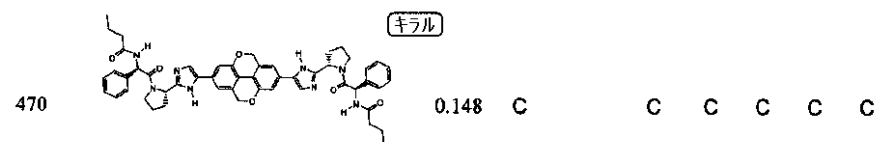
10

20

30

【 3 4 2 9 】

【表 4 - 3 7】



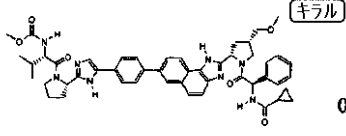
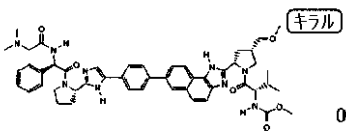
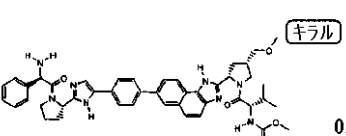
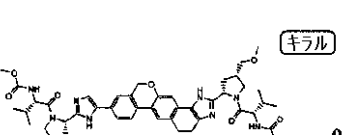
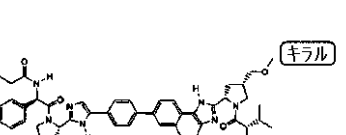
【 3 4 3 0 】

10

20

30

【表 4 - 3 8】

475		0.019	C	C	C	C	C	C	C
476		0.099	C		C	C	C	C	C
477		0.089	C		C	C	C	C	C
478		0.048	C		C	B	C	C	C
479		0.034	C		C	C	C	C	C

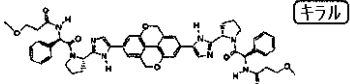
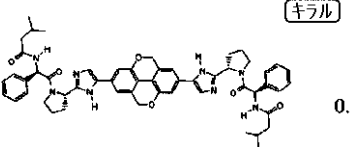
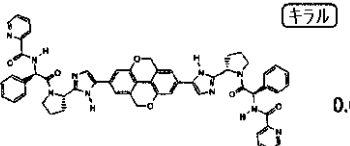
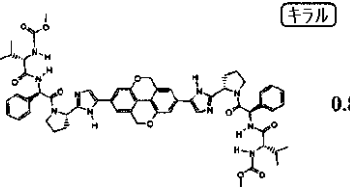
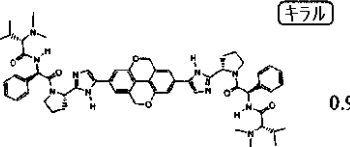
10

20

30

【 3 4 3 1 】

【表 4 - 3 9】

480		0.684	C	C	B	C	C	C
481		0.058	C	C	C	C	C	C
482		0.034	C	C	C	C	C	C
483		0.814	B	C	A	C	C	C
484		0.953	A	C	A	A	C	C

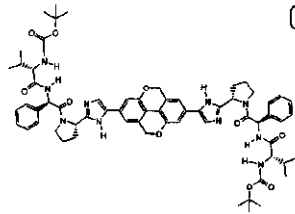
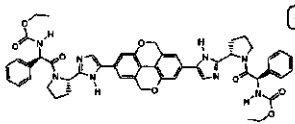
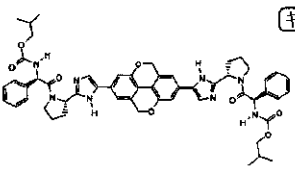
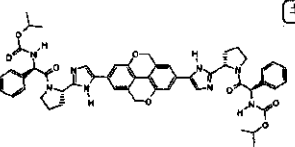
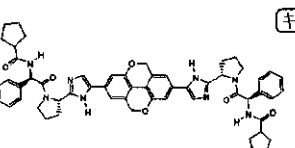
10

20

30

【 3 4 3 2 】

【表 4 - 4 0】

485		0.170	B	C	A	A	C	C
486		0.030	C	C	B	C	C	C
487		0.027	C	C	A	B	C	C
488		0.030	C	C	B	C	C	C
489		0.048	C	C	C	C	C	C

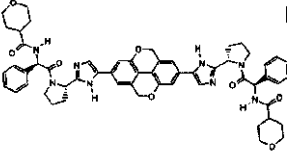
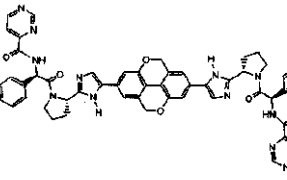
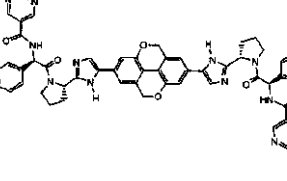
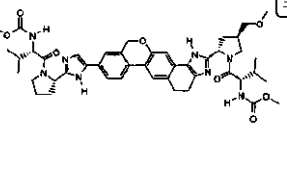
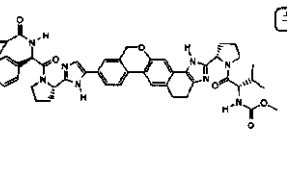
10

20

30

【 3 4 3 3 】

【表 4 - 4 1】

490		0.989	B	C	C	C	C	C
491		0.066	C	C	C	C	C	C
492		0.898	B	C	A	B	C	C
493		0.030	C	C	A	C	C	C
494		0.021	C	C	C	C	C	C

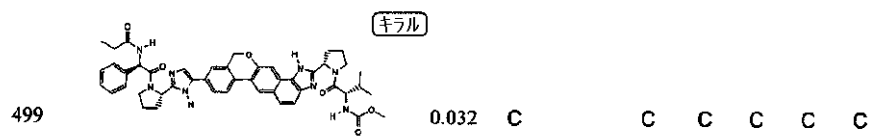
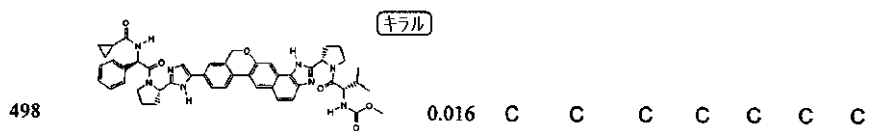
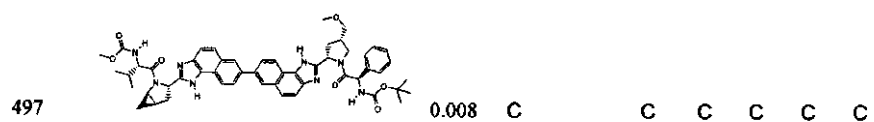
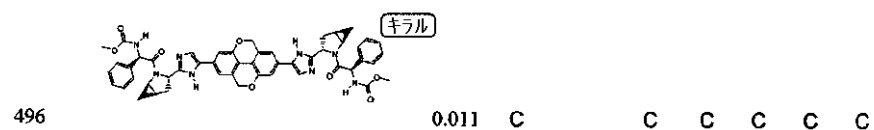
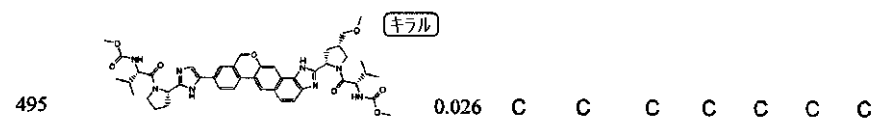
10

20

30

【 3 4 3 4 】

【表 4 - 4 2】



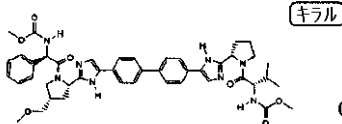
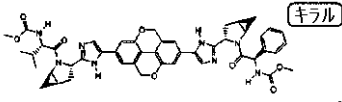
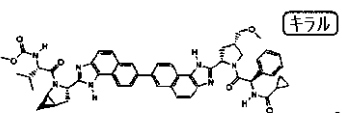
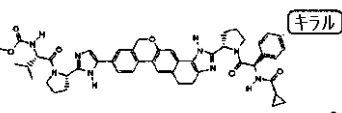
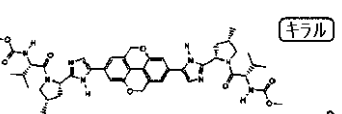
【 3 4 3 5 】

10

20

30

【表 4 - 4 3】

500		0.028	C	C	C	B	C	C	C
501		0.021	C	C	A	B	C	C	
502		0.016	C	C	C	C	C	C	C
503		0.041	C	C	C	C	C	C	C
504		0.020	C	C	B	B	C	C	

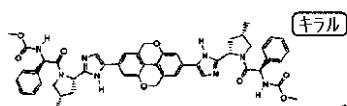
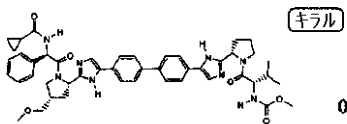
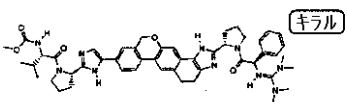
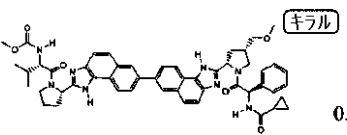
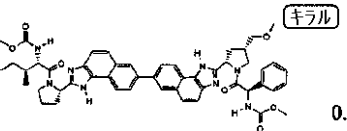
10

20

30

【 3 4 3 6 】

【表 4 - 4 4】

505		0.019	C	C	C	C	C	C
506		0.036	C	C	C	C	C	C
507		1.503	B	C	A	B	C	C
508		0.026	C	C	C	C	C	C
509		0.028	C	C	C	C	C	C

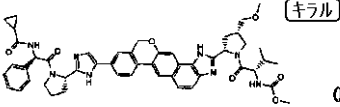
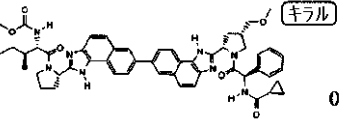
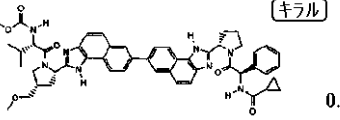
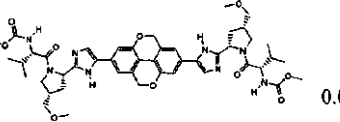
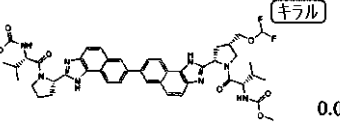
10

20

30

【 3 4 3 7 】

【表 4 - 4 5】

510		0.050	C	C	C	C	C	C
511		0.019	C	C	C	C	C	C
512		0.035	C	C	C	C	C	C
513		0.068	C	C	B	B	C	C
514		0.010	C	C	C	C	C	C

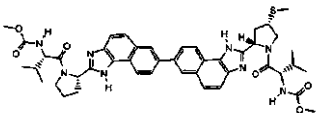
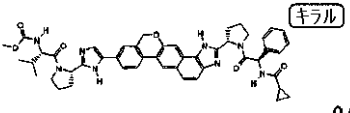
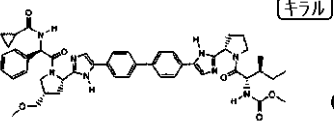
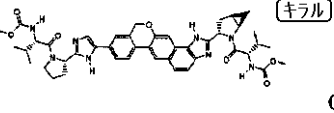
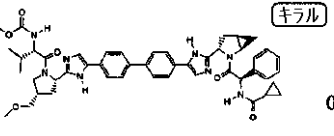
10

20

30

【 3 4 3 8 】

【表 4 - 4 6】

515		0.047	C	C	C	B	C	C
516		0.024	C	C	C	C	C	C
517		0.025	C	C	C	C	C	C
518		0.010	C	C	B	C	C	C
519		0.010	C	C	C	C	C	C

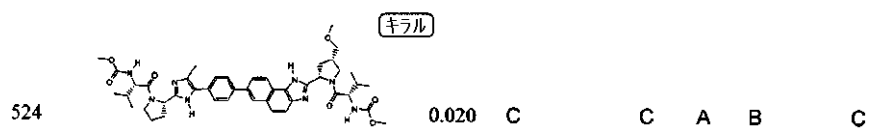
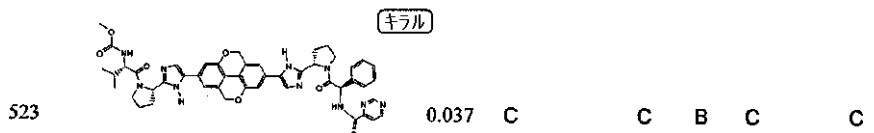
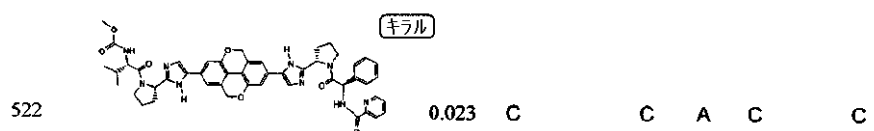
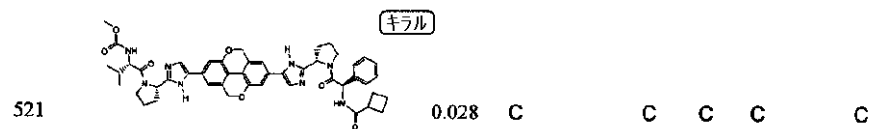
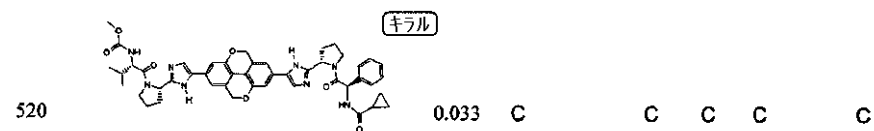
10

20

30

【 3 4 3 9 】

【表 4 - 4 7】



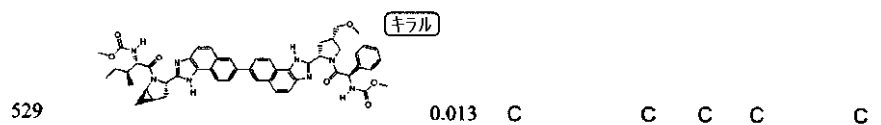
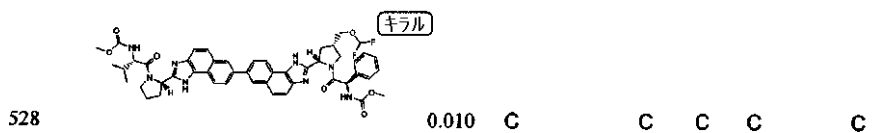
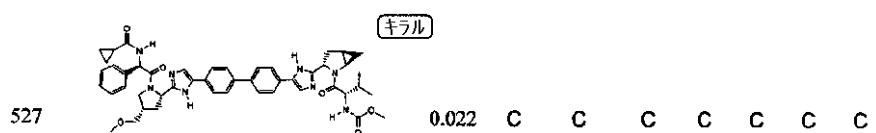
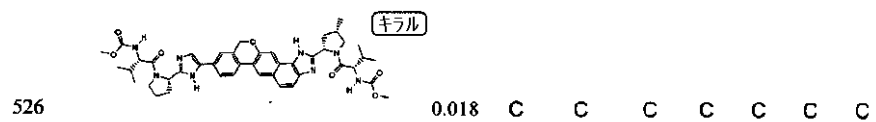
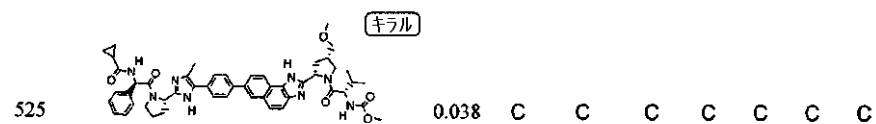
10

20

30

【 3 4 4 0 】

【表 4 - 4 8】



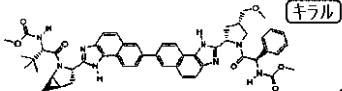
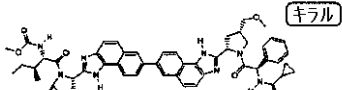
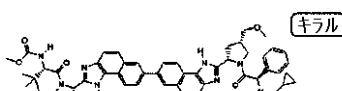
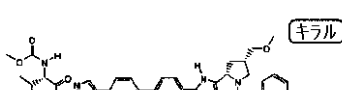
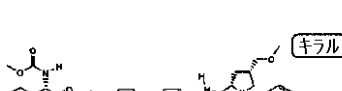
【 3 4 4 1 】

10

20

30

【表 4 - 4 9】

530		0.011	C	C	C	C	C
531		0.018	C	C	C	C	C
532		0.009	C	C	C	C	C
533		0.012	C	C	C	C	C
534		0.011	C	C	C	C	C

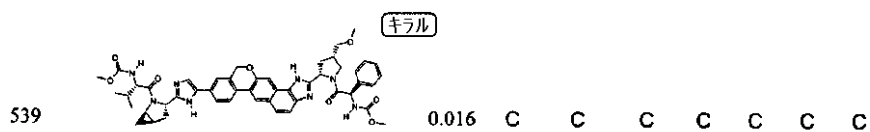
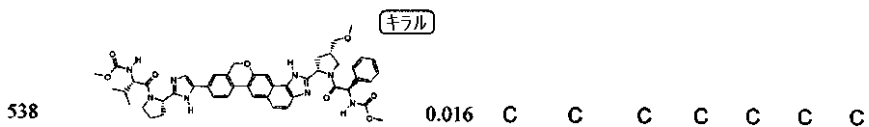
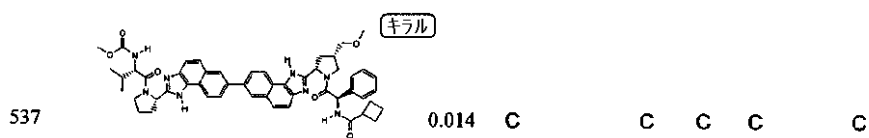
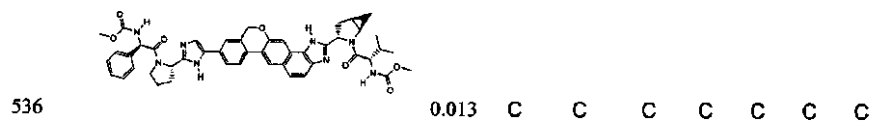
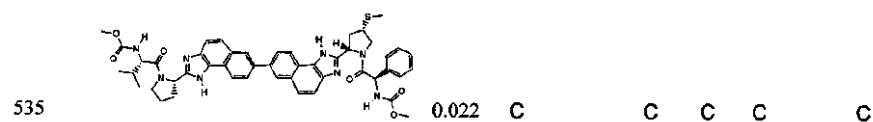
10

20

30

【 3 4 4 2 】

【表 4 - 5 0】



1b (nM); 1a, 1a Q30R, 2a JFH, 2a J6, 2b - A $\geq$ 44 nM, B = 1-43.99 nM, C = 0.001-0.999 nM;
3a, 4a - A $\geq$ 5 nM, B = 1-4.99 nM, C = 0.001-0.99 nM

【 3 4 4 3 】

【表 5 - 1】

表 5

#		1b (nM)	1a	1a Q30R	2a JFH	2a J6	2b	3a	4a
540	 キラル	0.018	C	C	C	C	C	C	C
541	 キラル	0.034	C		C	C	C		C
542	 キラル	0.050	C		C	C	C		C
543	 キラル	0.015	C	C	C	C	C	C	C
544	 キラル	0.026	C	C	C	C	C	C	C

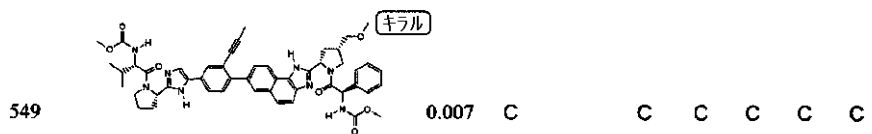
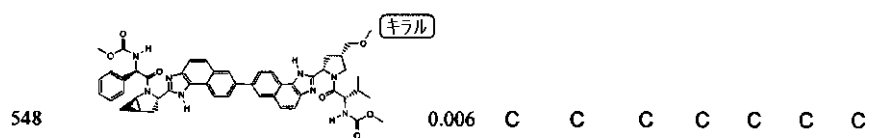
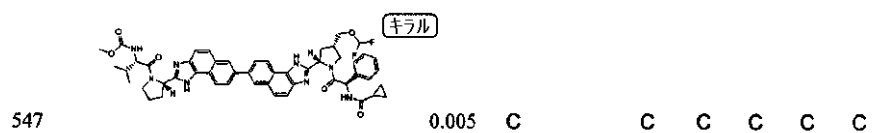
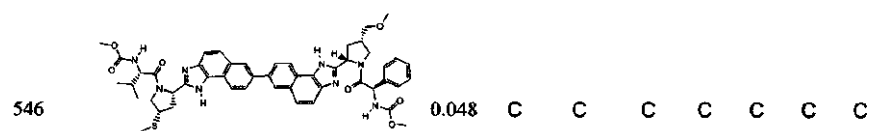
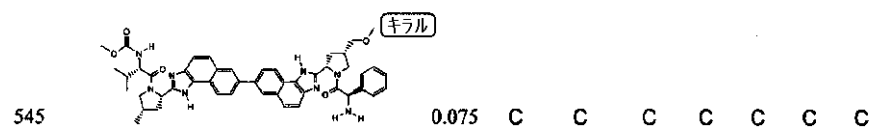
10

20

30

【 3 4 4 4 】

【表 5 - 2】



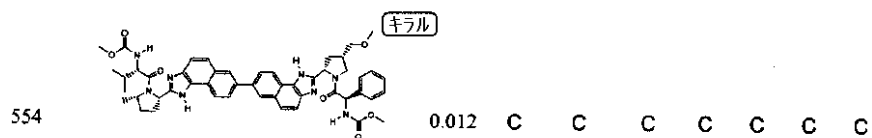
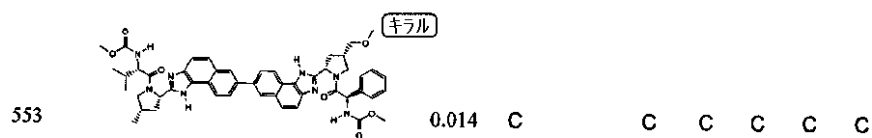
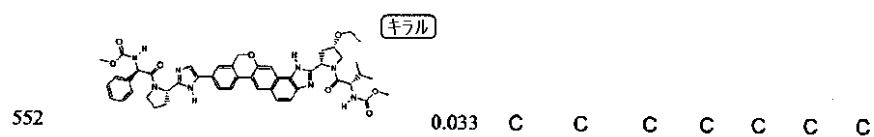
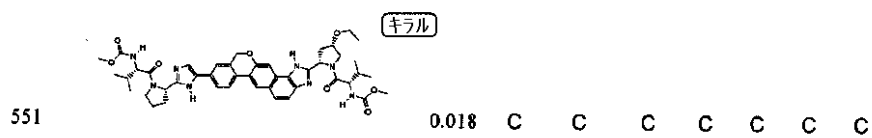
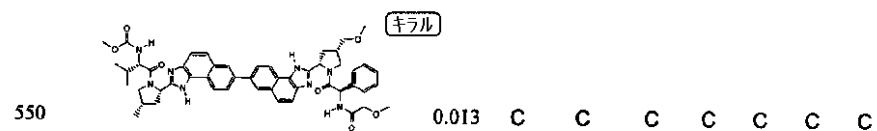
【 3 4 4 5 】

10

20

30

【表 5 - 3】



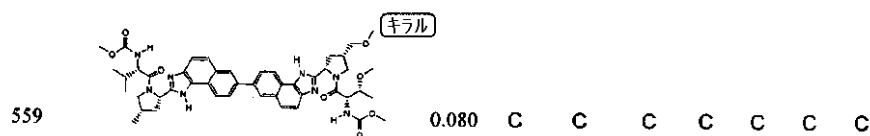
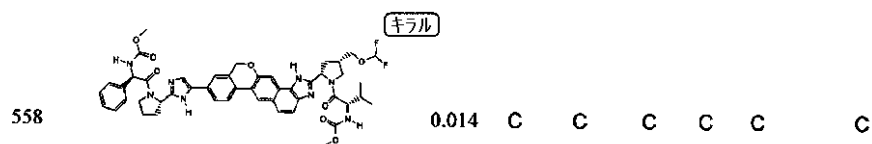
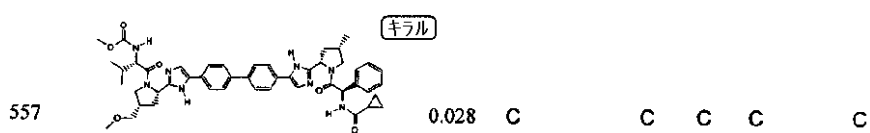
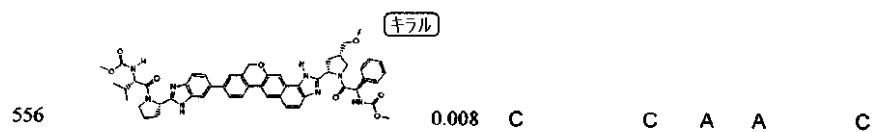
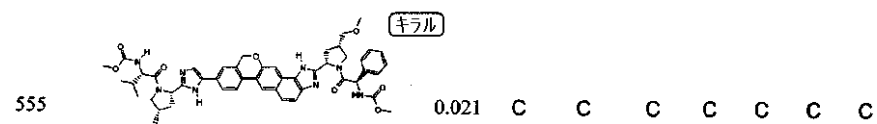
【 3 4 4 6 】

10

20

30

【表 5 - 4】



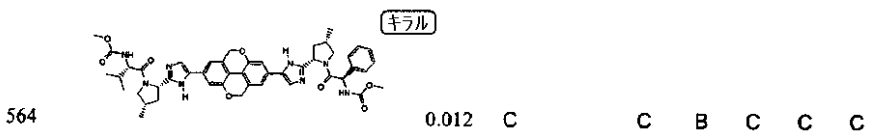
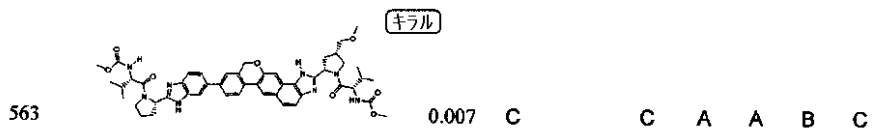
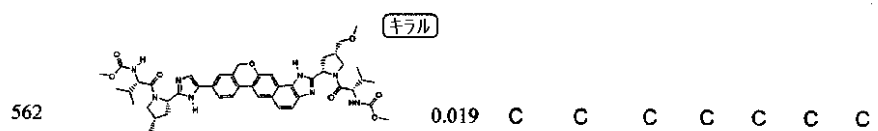
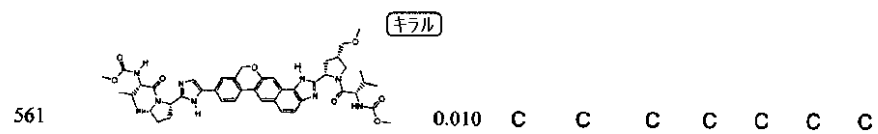
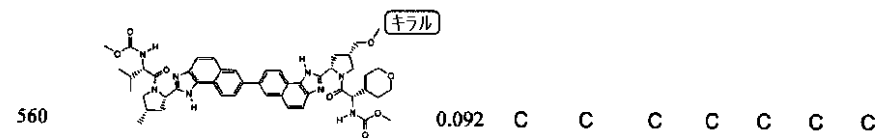
10

20

30

【 3 4 4 7 】

【表 5 - 5】



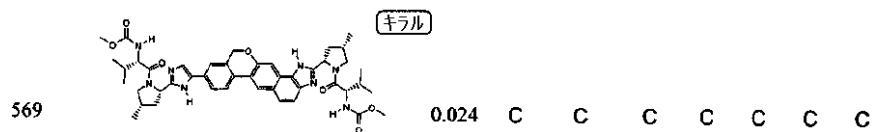
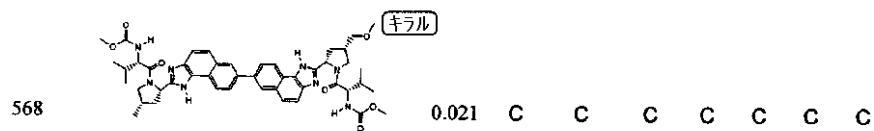
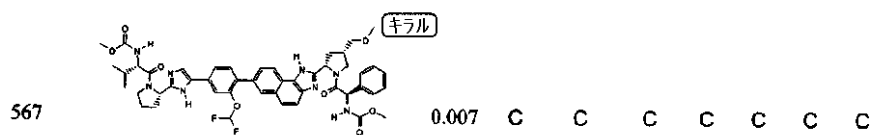
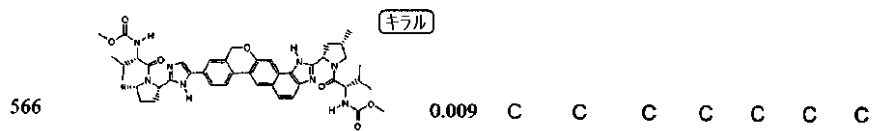
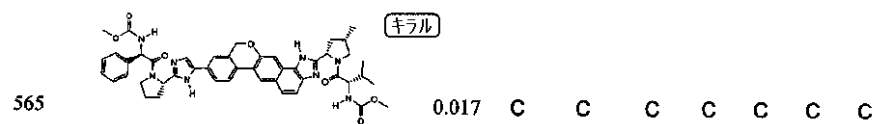
【 3 4 4 8 】

10

20

30

【表 5 - 6】



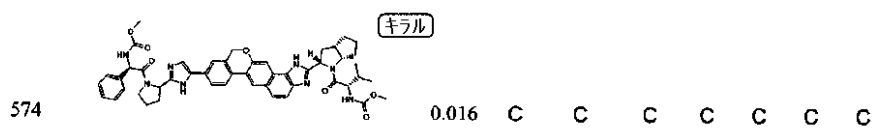
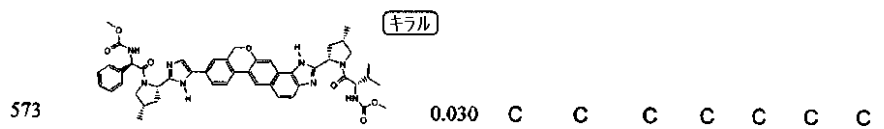
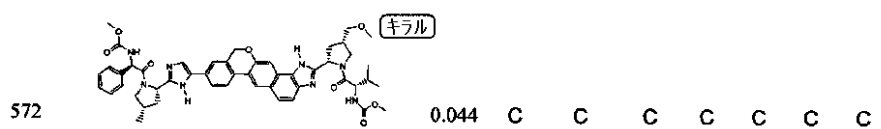
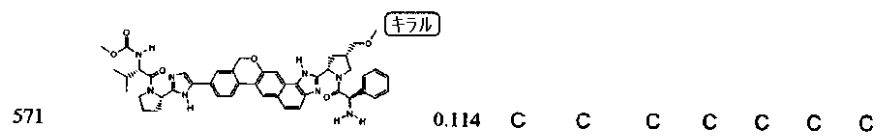
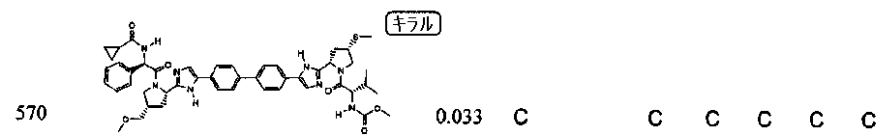
【 3 4 4 9 】

10

20

30

【表 5 - 7】



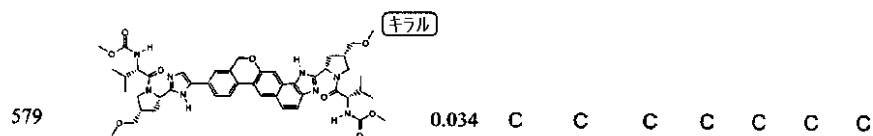
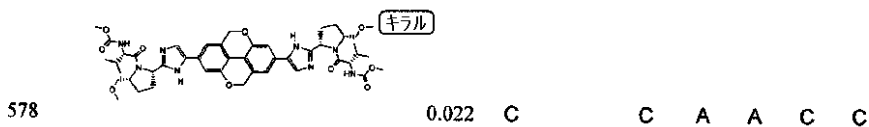
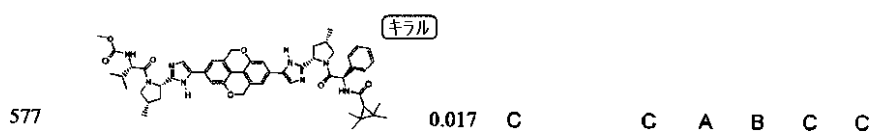
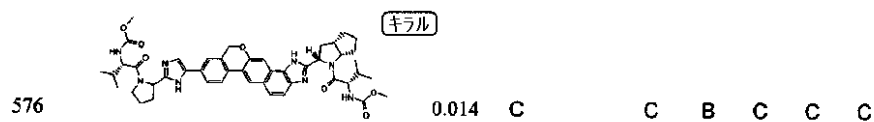
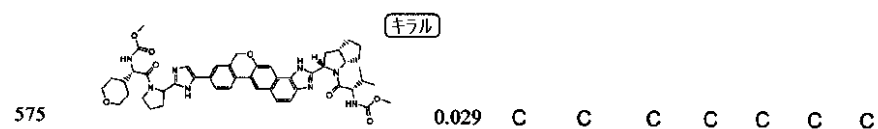
10

20

30

【 3 4 5 0 】

【表 5 - 8】



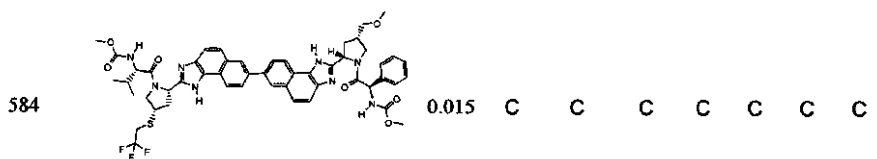
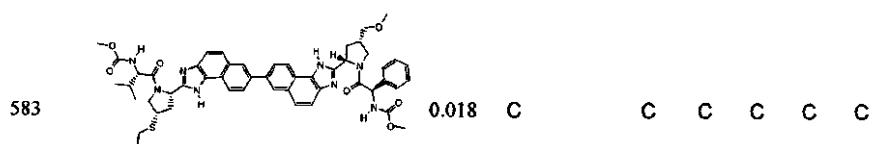
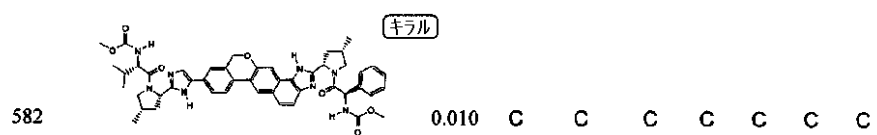
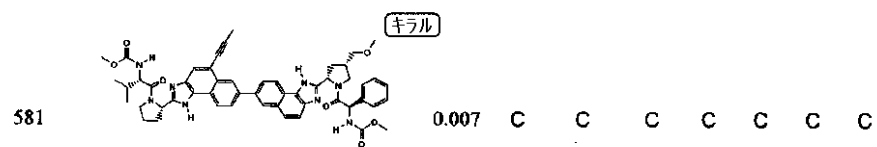
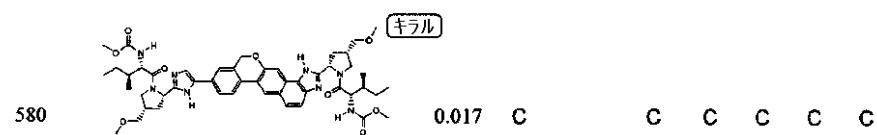
10

20

30

【 3 4 5 1 】

【表 5 - 9】



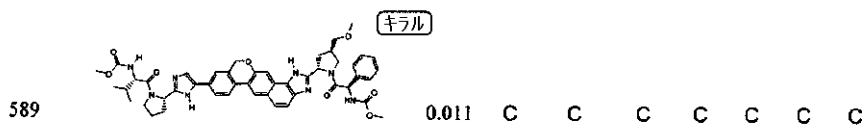
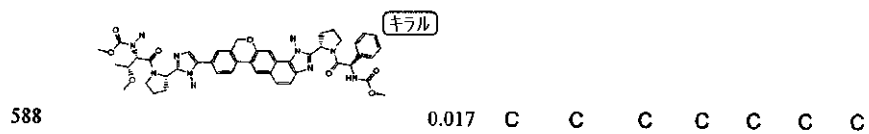
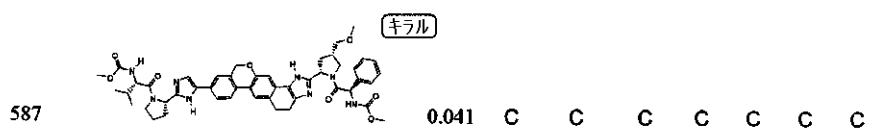
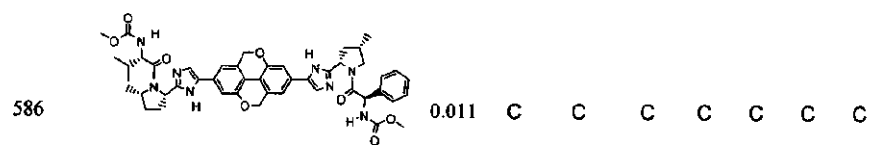
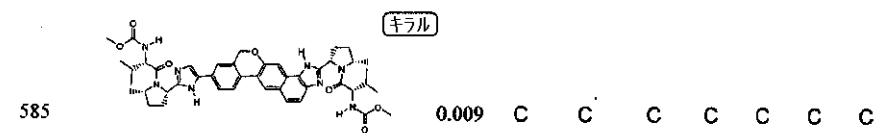
【 3 4 5 2 】

10

20

30

【表 5 - 1 0】



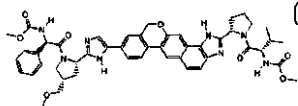
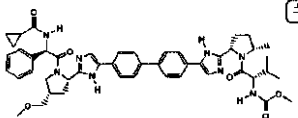
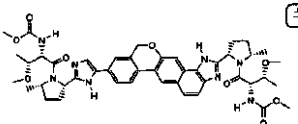
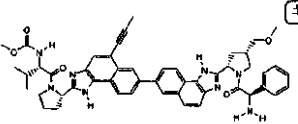
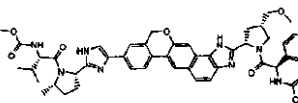
【 3 4 5 3 】

10

20

30

【表 5 - 1 1】

590	 キラル	0.014	C	C	C	C	C	C	C	C
591	 キラル	0.016	C		C	C	C	C	C	C
592	 キラル	0.015	C	C	C	C	C	C	C	C
593	 キラル	0.014	C	B	C	C	B	C		
594		0.013	C	C	C	C	C	C		

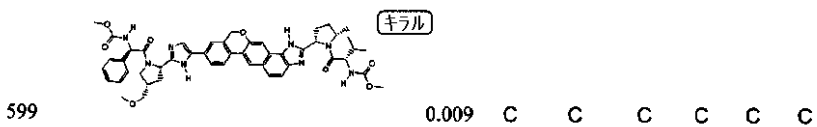
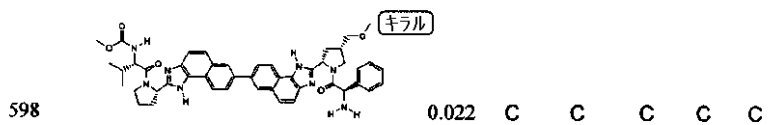
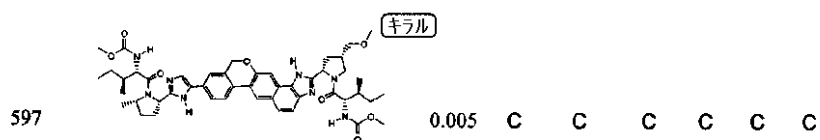
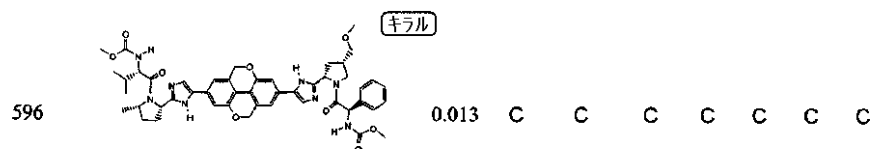
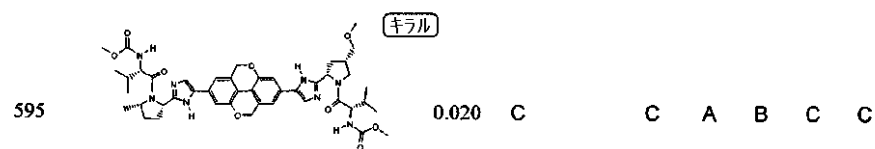
10

20

30

【 3 4 5 4 】

【表 5 - 1 2】



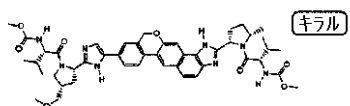
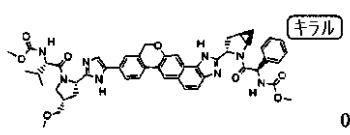
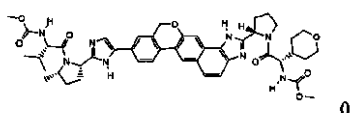
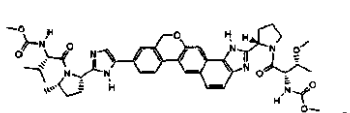
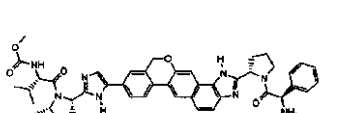
10

20

30

【 3 4 5 5】

【表 5 - 1 3】

600		0.007	C	C	C	C	C
601		0.014	C	C	C	C	C
602		0.025	C		C	C	C
603		0.015	C	C	C	C	C
604		0.020	C		C	C	C

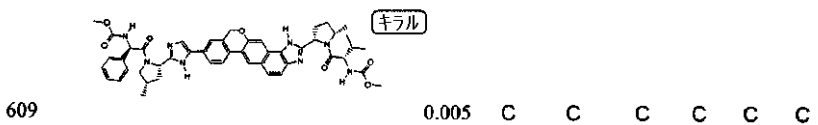
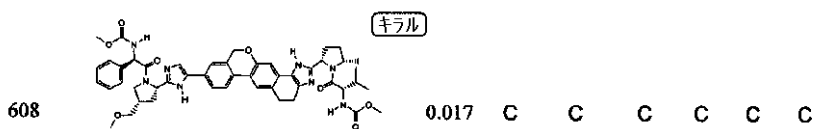
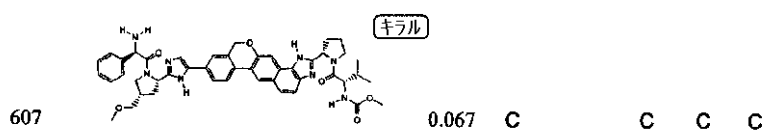
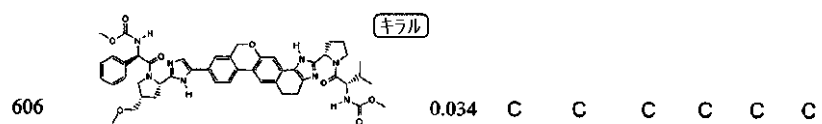
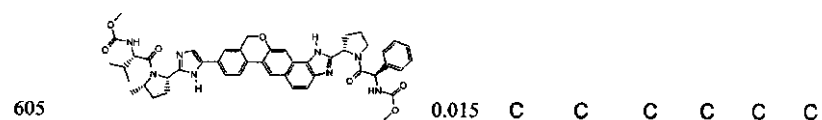
10

20

30

【 3 4 5 6 】

【表 5 - 1 4】



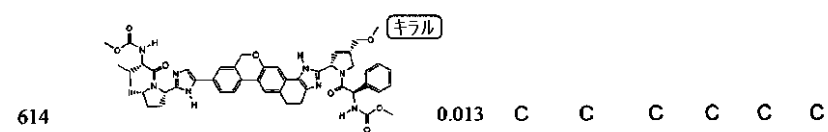
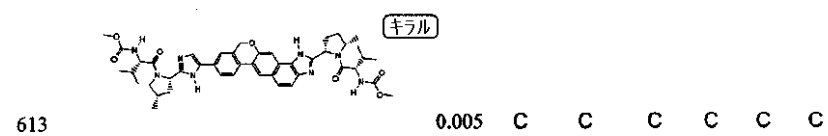
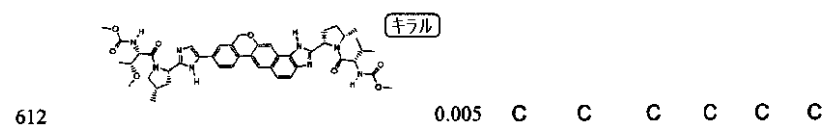
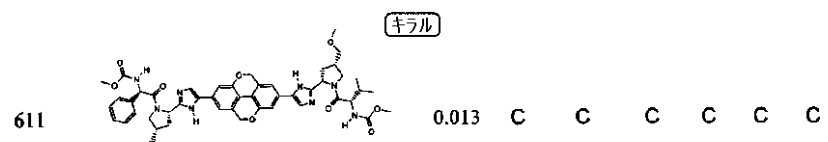
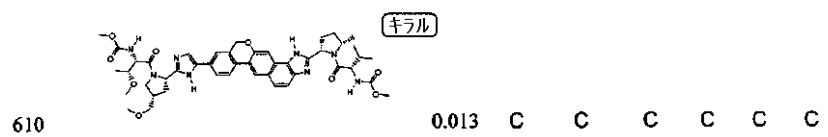
【 3 4 5 7 】

10

20

30

【表 5 - 1 5】



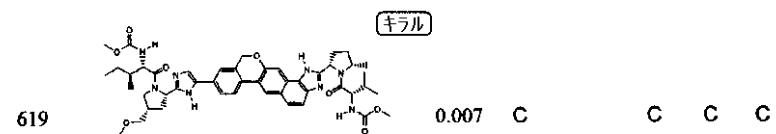
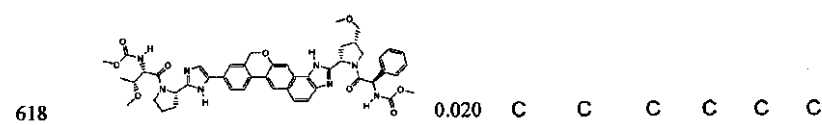
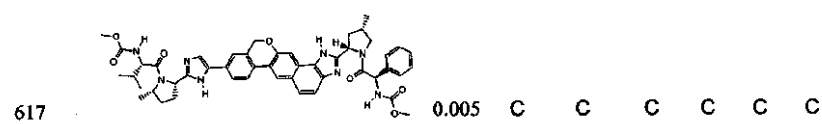
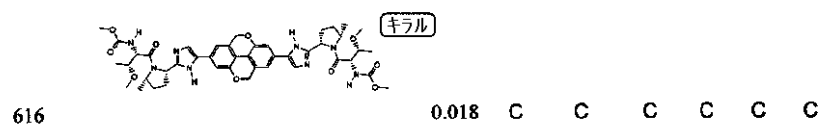
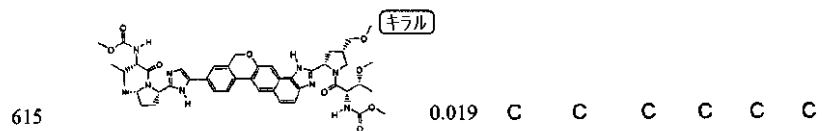
【 3 4 5 8 】

10

20

30

【表 5 - 1 6】



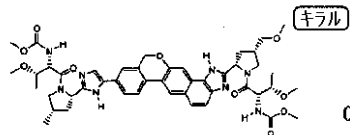
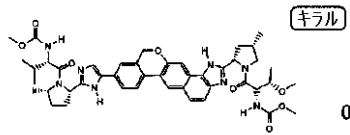
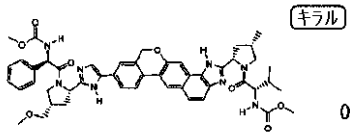
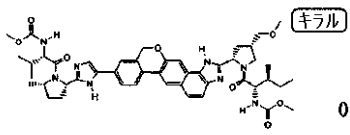
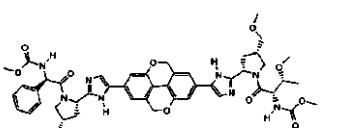
【 3 4 5 9 】

10

20

30

【表 5 - 1 7】

620		0.081	C	C	C	C		
621		0.013	C	C	C	C		
622		0.016	C	C	C	C	C	C
623		0.006	C	C	C	C		
624								

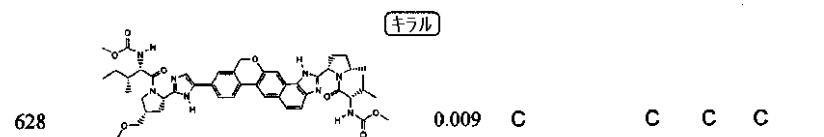
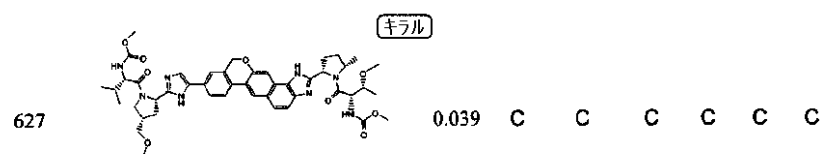
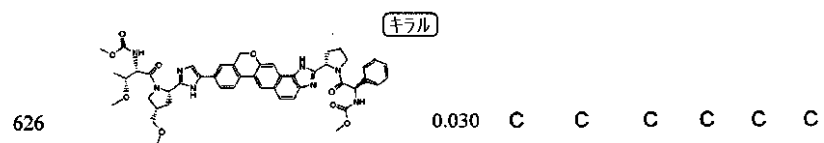
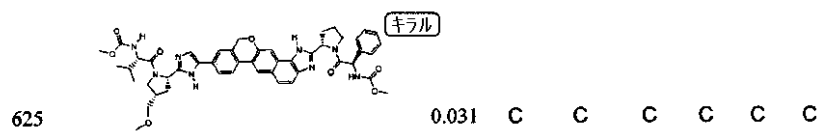
10

20

30

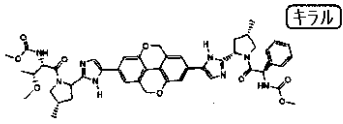
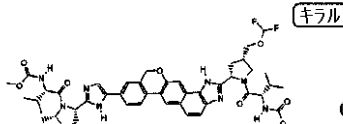
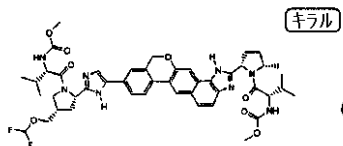
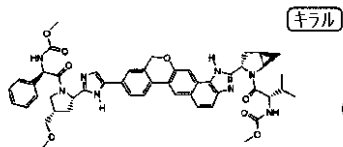
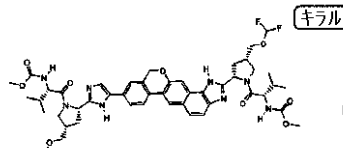
【 3 4 6 0 】

【表 5 - 1 8】



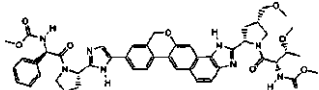
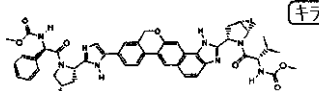
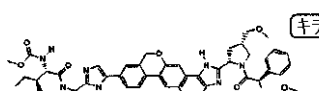
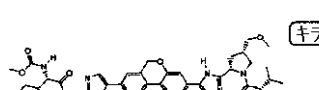
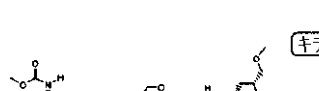
【 3 4 6 1 】

【表 5 - 1 9】

630										
631		0.006	C	C	C	C	A			10
632		0.008	C	C	C	C				20
633		0.020	C	C	C	C	C	C		
634		0.015	C	C	C	C				30

【 3 4 6 2 】

【表 5 - 2 0】

635		0.041	C		C	C	C	
636		0.011	C	C	C	C	C	C
637		0.009	C	C	C	C	C	C
638		0.009	C		C	C	C	
639		0.011	C	C	C	C	C	C

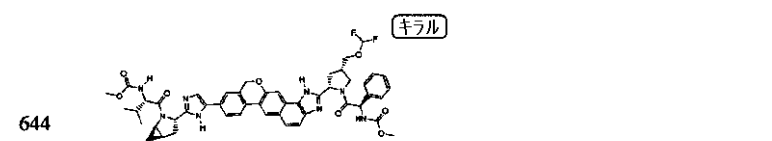
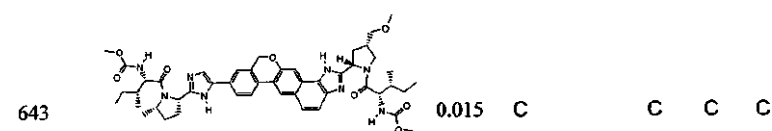
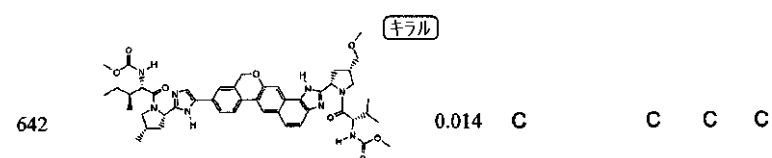
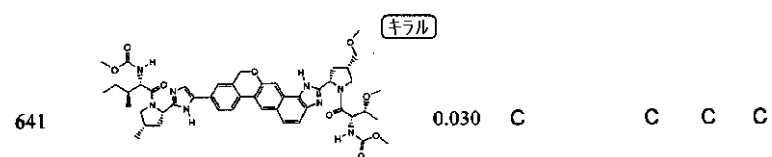
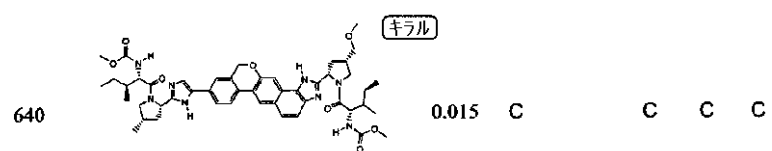
10

20

30

【 3 4 6 3 】

【表 5 - 2 1】



10

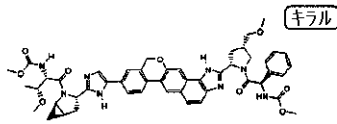
20

30

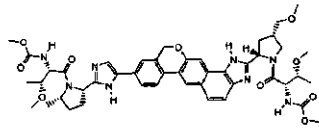
【 3 4 6 4 】

【表 5 - 2 2】

645

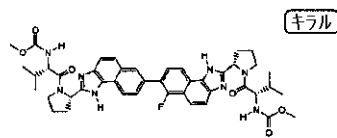


646



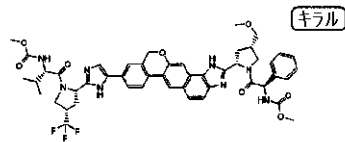
10

647



20

648



1b (nM); 1a, 1a Q30R, 2a JFH, 2a J6, 2b - A ≥ 44 nM, B = 1-43.99 nM, C = 0.001-0.999 nM;
3a, 4a - A ≥ 5 nM, B = 1-4.99 nM, C = 0.001-0.99 nM

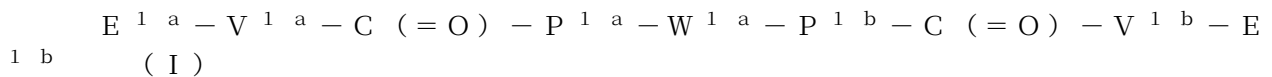
【 3 4 6 5】

30

本発明の好ましい実施形態によれば、例えば、以下が提供される。

(項 1)

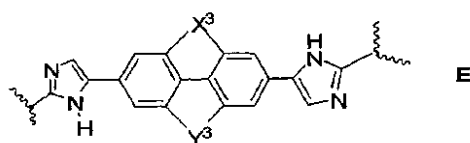
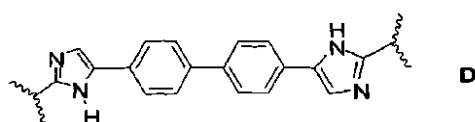
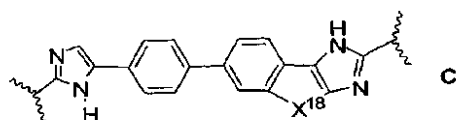
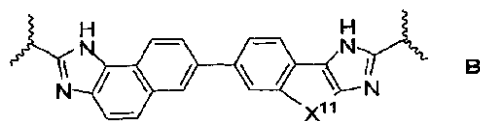
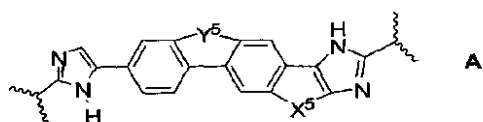
式 (I) :



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグであって、式 (I) において：

W^{1a} は、A、B、C、D、および E :

【化 1 3 4 2】



10

20

から選択され、そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、およびシアノから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

Y^5 は、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH_2-O-$ であり； X^5 は、 $-CH_2-CH_2-$ または $-CH=CH-$ であり；

30

X^{11} は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

X^{18} は、 $-CH=CH-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、または $-OCH_2-$ であり；

X^3 は、 $-CH_2-CH_2-$ 、または $-CH_2-O-$ であり； Y^3 は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、または $-CH=CH-$ であり；

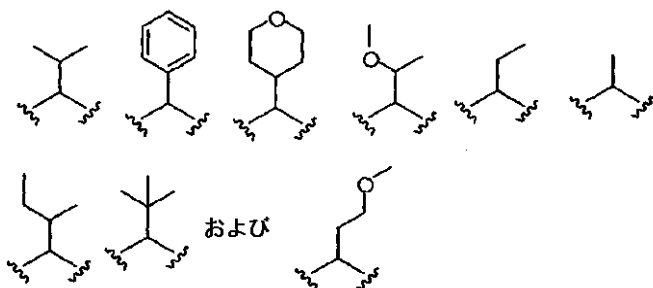
E^{1a} は、 $-N(H)$ （アルコキシカルボニル）、 $-N(H)$ （シクロアルキルカルボニル）または $-N(H)$ （シクロアルキルオキシカルボニル）であるか；あるいは $E^{1a}-V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 $-N(H)$ （アルコキシカルボニル）、 $-N(H)$ （シクロアルキルカルボニル）または $-N(H)$ （シクロアルキルオキシカルボニル）であるか；あるいは $E^{1b}-V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

40

V^{1a} および V^{1b} は各々独立して：

【化 1 3 4 3】

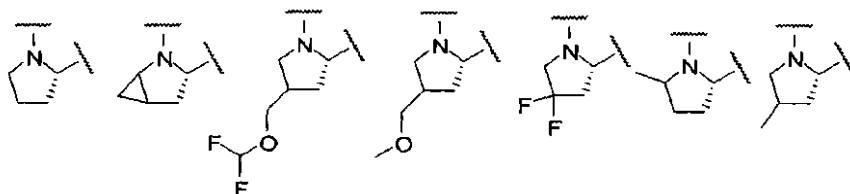


50

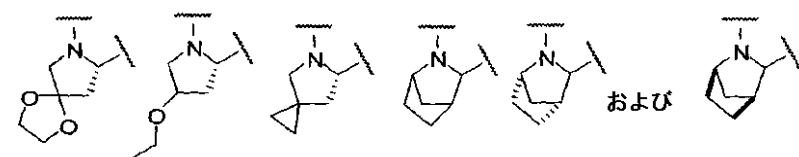
から選択され；

W^{1a} が A および E から選択される場合、 P^{1a} および P^{1b} は各々独立して；

【化 1 3 4 4】



10

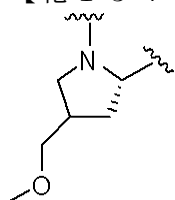


20

から選択され；

W^{1a} が B、C、および D から選択される場合、 P^{1a} および P^{1b} のうちの 1 つは

【化 1 3 4 5】

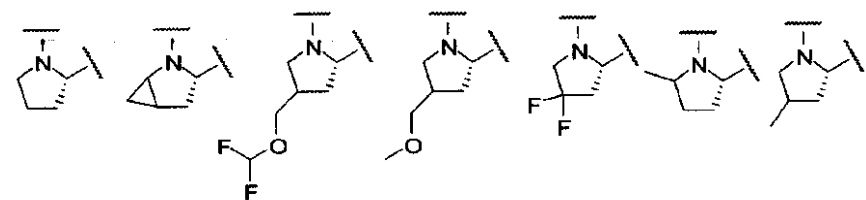


30

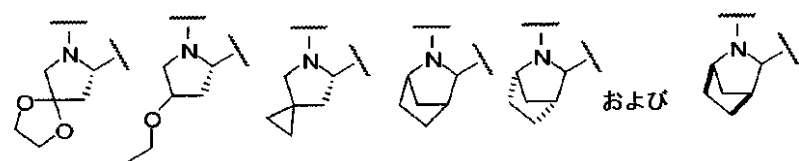
であり；

そして P^{1a} および P^{1b} の他方は；

【化 1 3 4 6】



40

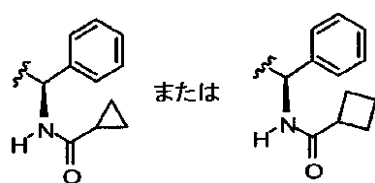


から選択され；

R^{9a} および R^{9b} は各々独立して；

50

【化 1 3 4 7】



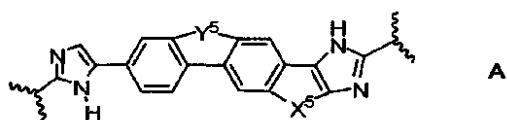
である、化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

10

(項 2)

W^{1a} が式：

【化 1 3 4 8】



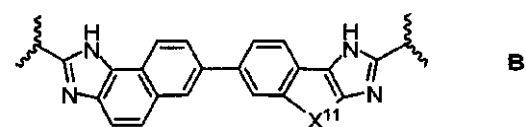
20

を有し、そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、およびシアノから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、上記項 1 に記載の化合物。

(項 3)

W^{1a} が式：

【化 1 3 4 9】



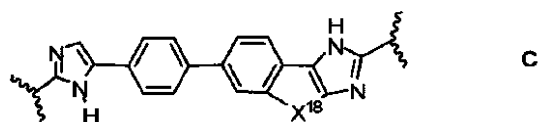
30

を有し、そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、およびシアノから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、上記項 1 に記載の化合物。

(項 4)

W^{1a} が式：

【化 1 3 5 0】



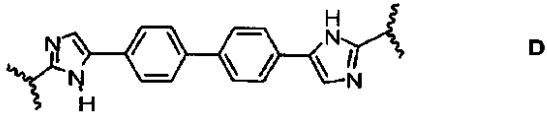
40

を有し、そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、およびシアノから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、上記項 1 に記載の化合物。

(項 5)

W^{1a} が式：

【化 1 3 5 1】



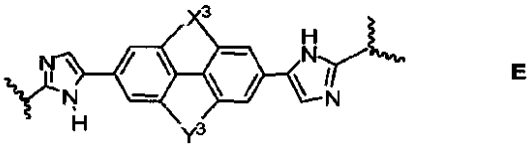
を有し、そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、およびシアノから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、上記項 1 に記載の化合物。

10

(項 6)

 W^{1a} が式：

【化 1 3 5 2】



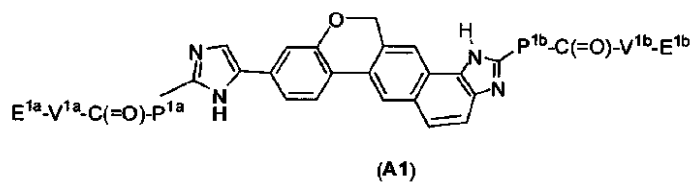
20

を有し、そして W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、およびシアノから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、上記項 1 に記載の化合物。

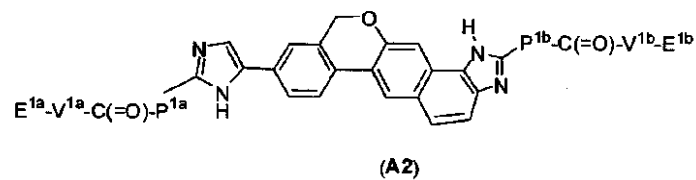
(項 7)

式：

【化 1 3 5 3】

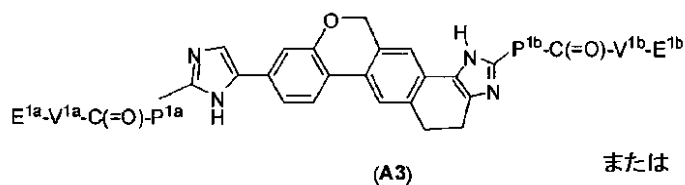


30

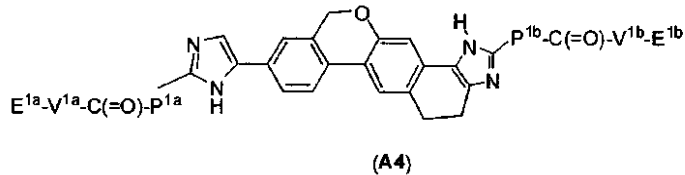


40

【化 1 3 5 4】



または



10

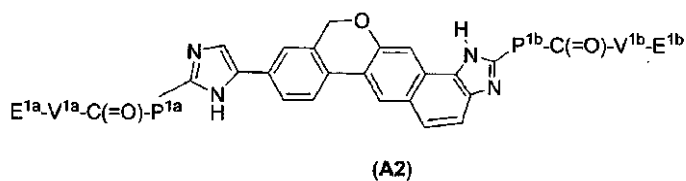
を有する、上記項 2 に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項 8)

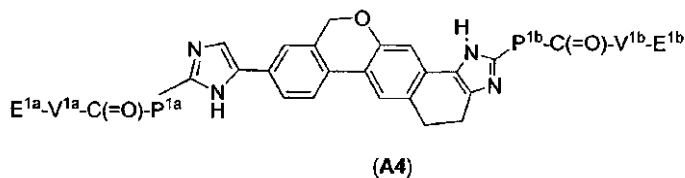
式：

【化 1 3 5 5】

20



または



30

を有し、ここで式 A 2 および A 4 に示されるイミダゾール環は、ハロ、ハロアルキル、シアノ、およびアルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、上記項 2 に記載の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項 9)

X^{1 8} が -CH=CH- である、上記項 4 に記載の化合物。

40

(項 10)

X^{1 8} が -CH₂-CH₂- である、上記項 4 に記載の化合物。

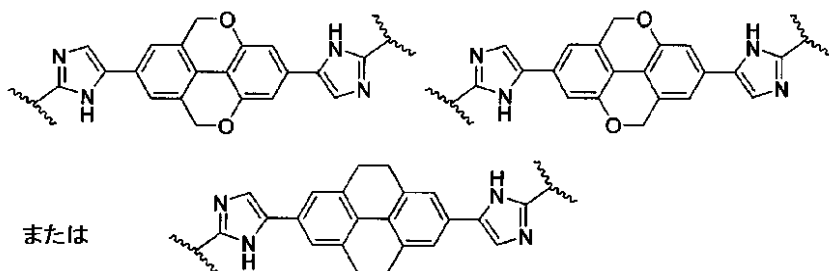
(項 11)

X^{1 8} が -O-CH₂- である、上記項 4 に記載の化合物。

(項 12)

W^{1 a} が：

【化 1 3 5 6】



10

であり、ここで W^{1a} に示される任意のイミダゾール環は、ハロ、ハロアルキル、シアノ、およびアルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、上記項 6 に記載の化合物。

(項 1 3)

E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方が、 $-N(H)$ (アルコキシカルボニル) である、上記項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 4)

E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方が、 $-N(H)C(=O)OMe$ である、上記項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項 1 5)

E^{1a} と E^{1b} との両方が $-N(H)C(=O)OMe$ である、上記項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 6)

E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方が、 $-N(H)$ (シクロアルキルカルボニル) または $-N(H)$ (シクロアルキルオキシカルボニル) である、上記項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 7)

E^{1a} および E^{1b} のうちの少なくとも一方が、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルオキシカルボニルアミノまたはシクロブチルオキシカルボニルアミノである、上記項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

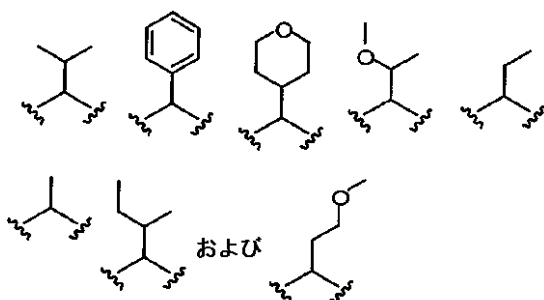
(項 1 8)

E^{1a} および E^{1b} が各々独立して、シクロプロピルカルボニルアミノ、シクロブチルカルボニルアミノ、シクロプロピルオキシカルボニルアミノおよびメトキシカルボニルアミノから選択される、上記項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 9)

V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 3 5 7】



40

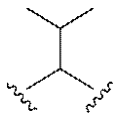
50

から選択される、上記項 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 20)

V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1358】



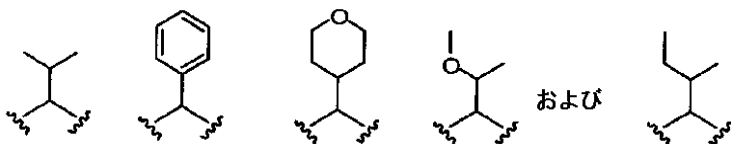
10

である、上記項 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 21)

V^{1a} および V^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1359】



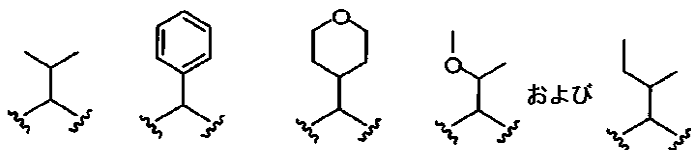
20

から選択される、上記項 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 22)

V^{1a} および V^{1b} が各々独立して：

【化 1360】



30

から選択される、上記項 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 23)

$E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} である、上記項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 24)

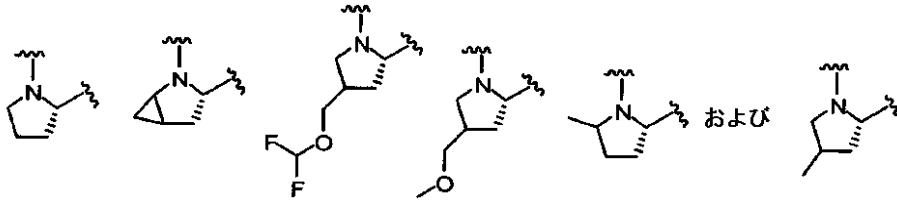
$E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} である、上記項 5 に記載の化合物。

(項 25)

P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方が：

40

【化 1 3 6 1】



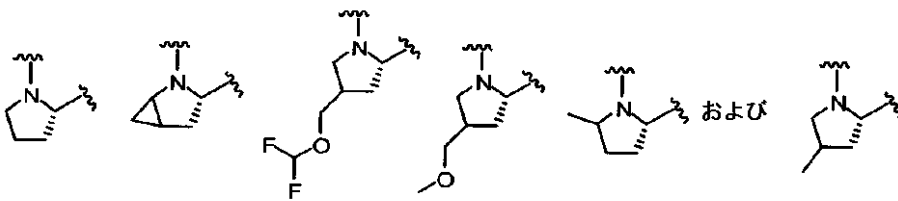
10

から選択される、上記項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 6)

P^{1 a} および P^{1 b} が各々独立して：

【化 1 3 6 2】



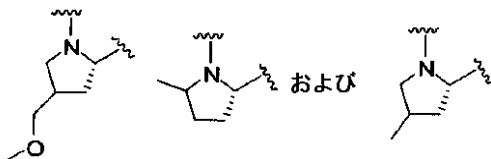
20

から選択される、上記項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 7)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 3 6 3】



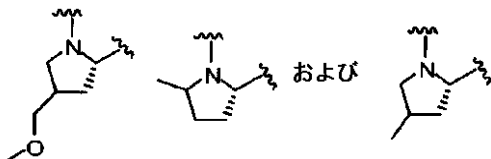
30

から選択される、上記項 1、2、6、7、8、および 1 3 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 8)

P^{1 a} および P^{1 b} は各々独立して：

【化 1 3 6 4】



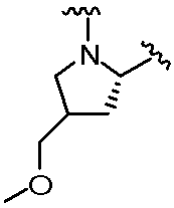
40

から選択される、上記項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 9)

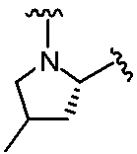
50

P^{1 a} および P^{1 b} のうち的一方は：
【化 1 3 6 5】



10

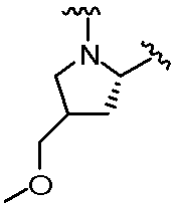
であり、そして P^{1 a} および P^{1 b} のうち他方は：
【化 1 3 6 6】



20

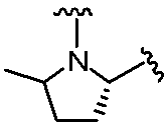
である、上記項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。
(項 3 0)

P^{1 a} および P^{1 b} のうち的一方は：
【化 1 3 6 7】



30

であり、そして P^{1 a} および P^{1 b} のうち他方は：
【化 1 3 6 8】

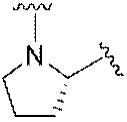


40

である、上記項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。
(項 3 1)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 3 6 9】

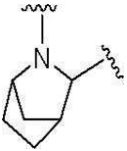


である、上記項 1、2、6、7、8、および 13～24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 2)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 3 7 0】



10

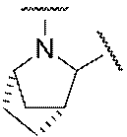
20

である、上記項 1～24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 3)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 3 7 1】



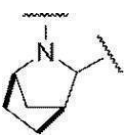
30

である、上記項 1～24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 4)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 3 7 2】



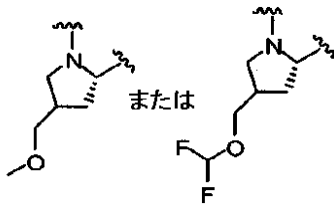
40

である、上記項 1～24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 5)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 3 7 3】



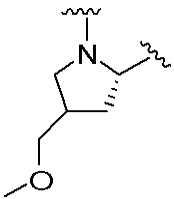
10

である、上記項 1、2、6、7、8、および 13～24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 6)

P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 3 7 4】



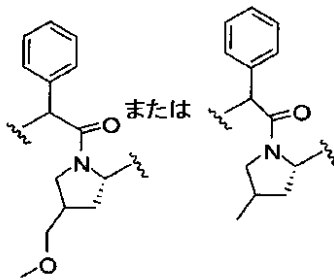
20

である、上記項 1、2、6、7、8、および 13～24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 7)

$-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ および $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ のうちの少なくとも一方が：

【化 1 3 7 5】



30

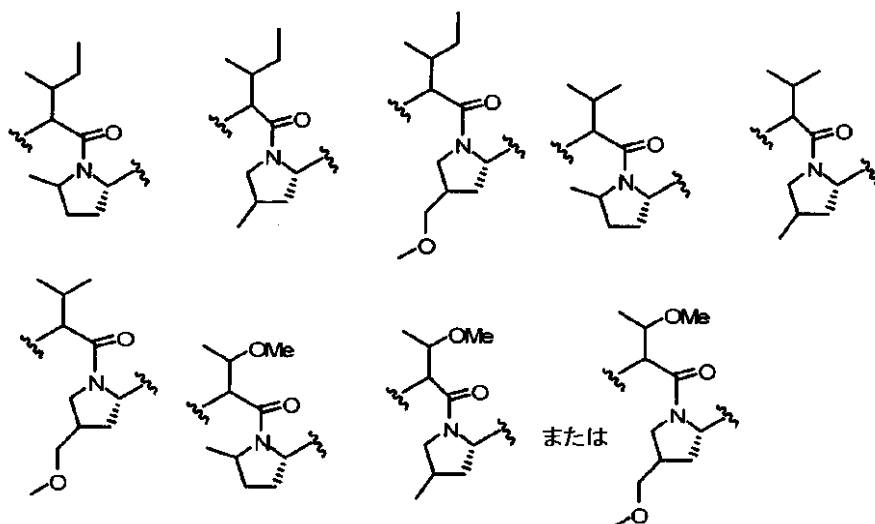
である、上記項 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項 3 8)

$-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ および $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ のうちの少なくとも一方が：

【化 1 3 7 6】



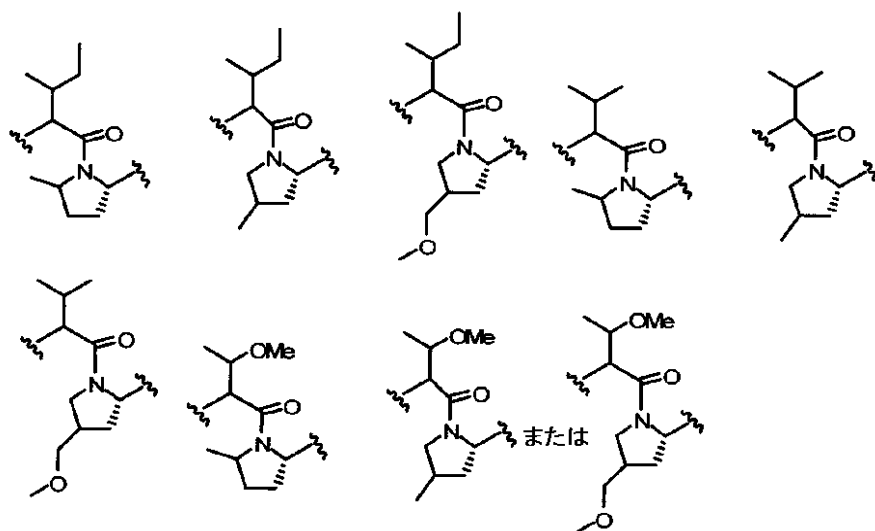
10

である、上記項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 9)

— V^{1 a} — C (= O) — P^{1 a} — と — P^{1 b} — C (= O) — V^{1 b} — との両方が独立して：

【化 1 3 7 7】



30

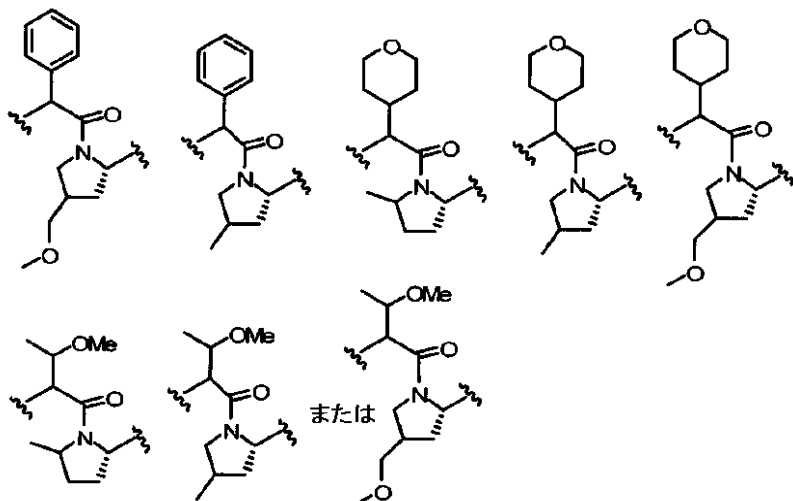
から選択される、上記項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 4 0)

— V^{1 a} — C (= O) — P^{1 a} — および — P^{1 b} — C (= O) — V^{1 b} — のうちの一方は：

40

【化 1 3 7 8】

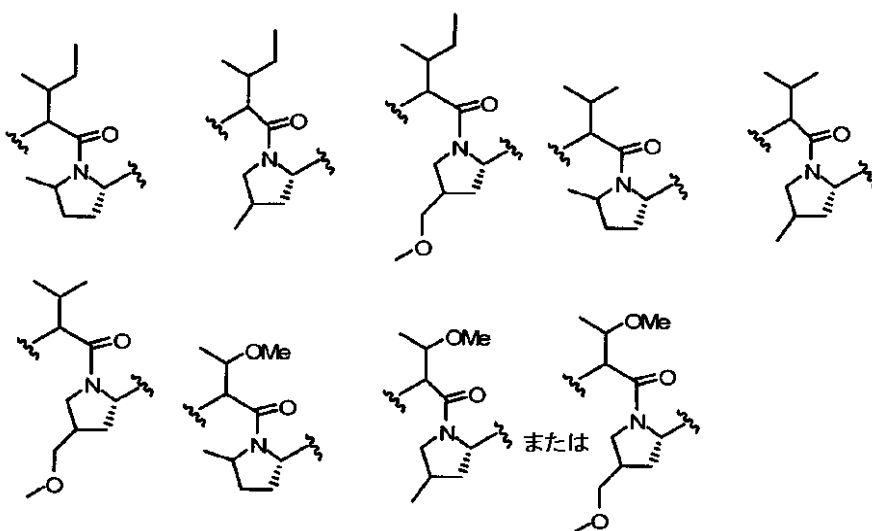


10

であり、そして $-V^{1a}-C(=O)-P^{1a}-$ および $-P^{1b}-C(=O)-V^{1b}-$ のうちの他方は：

20

【化 1 3 7 9】



30

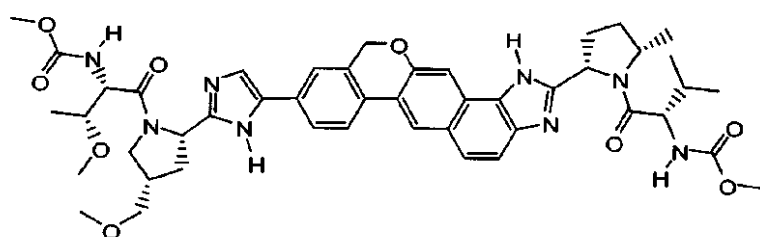
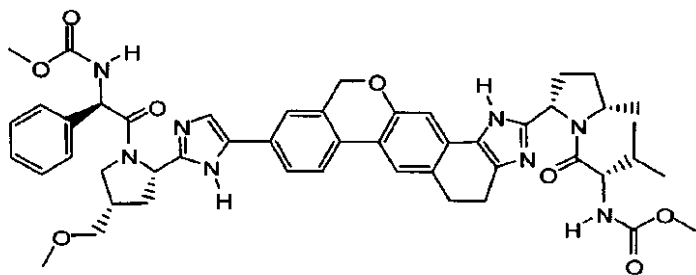
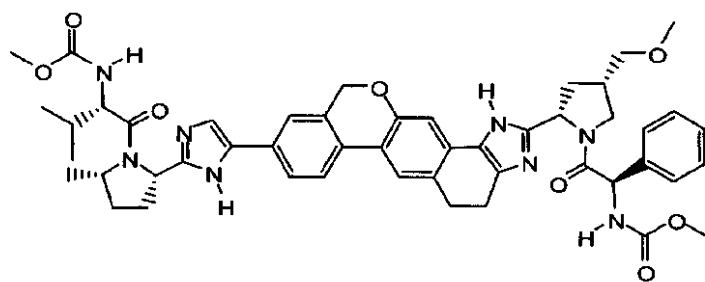
である、上記項 1 ～ 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項 4 1)

式：

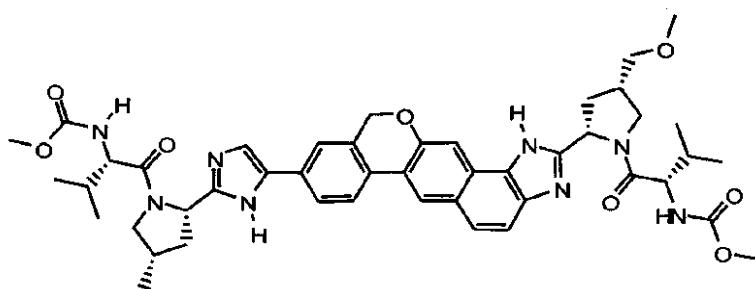
【化 1 3 8 0】



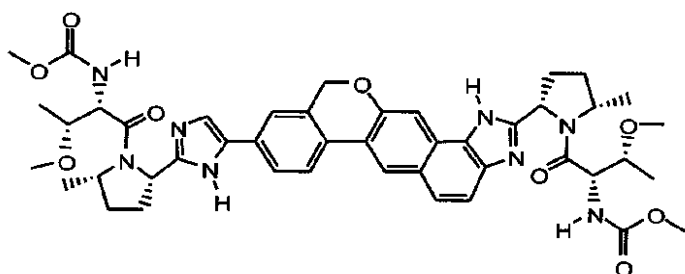
10

20

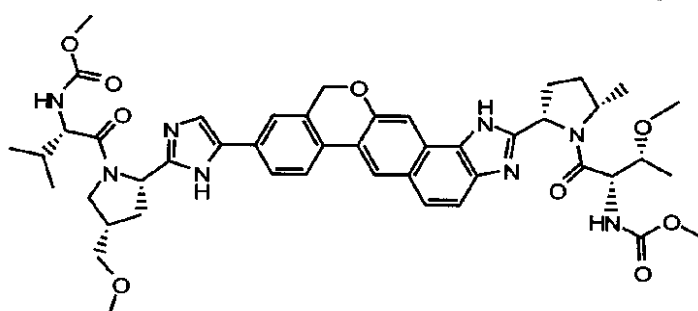
【化 1 3 8 1】



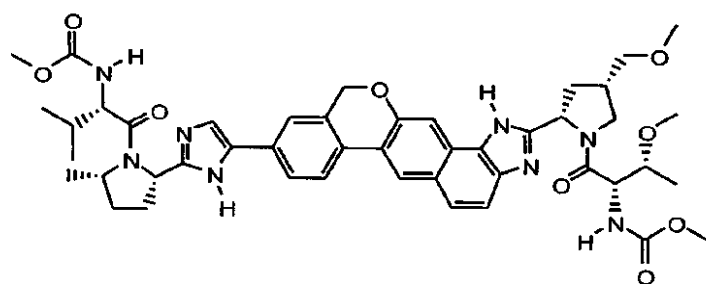
10



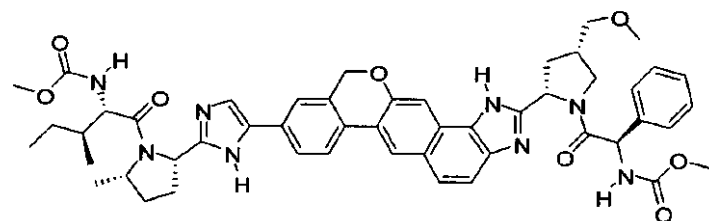
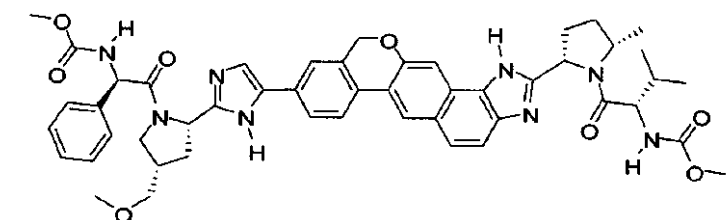
20



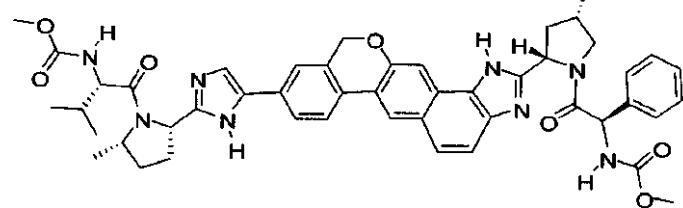
30



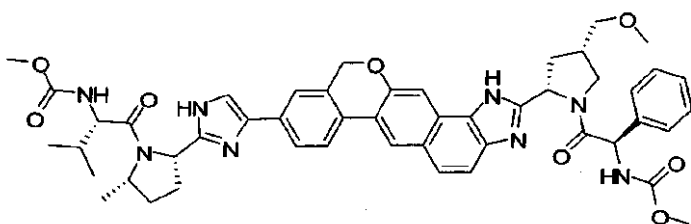
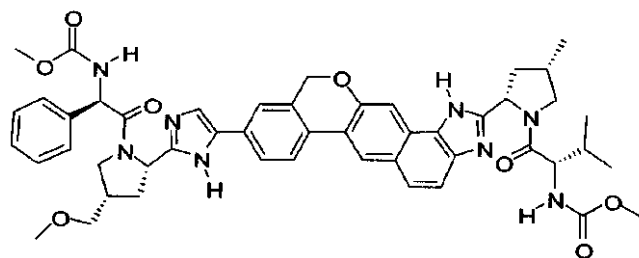
【化 1 3 8 2】



10

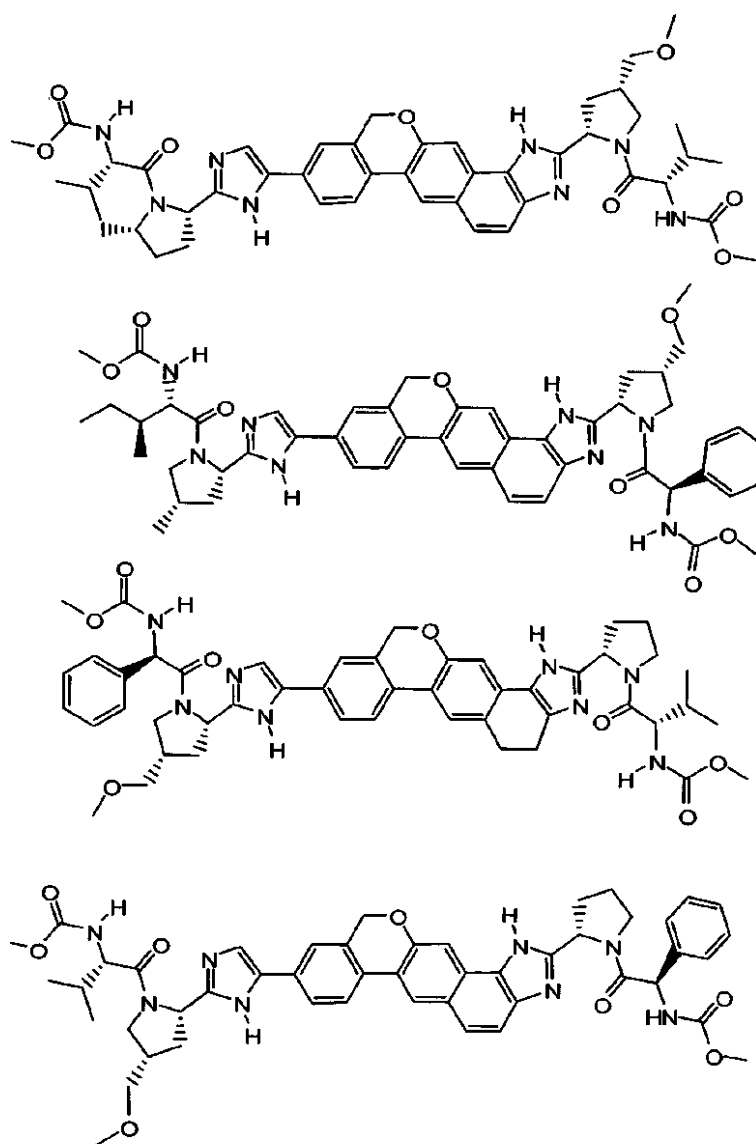


20



30

【化 1 3 8 3】

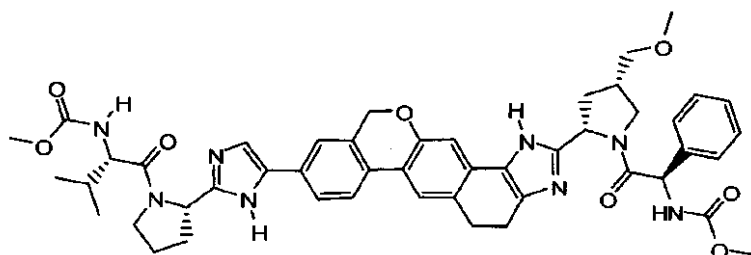
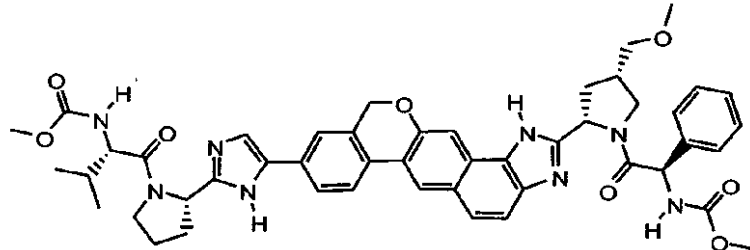
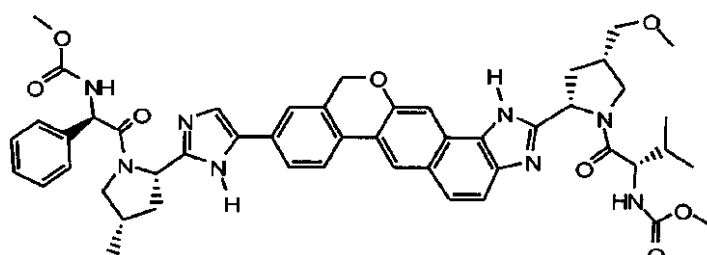
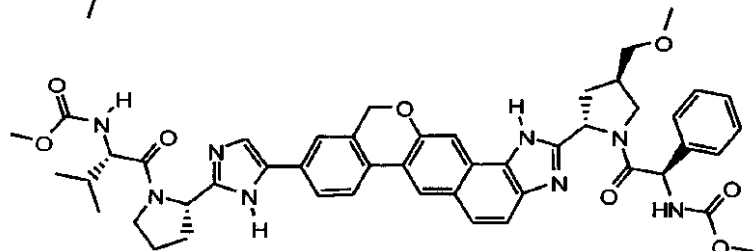
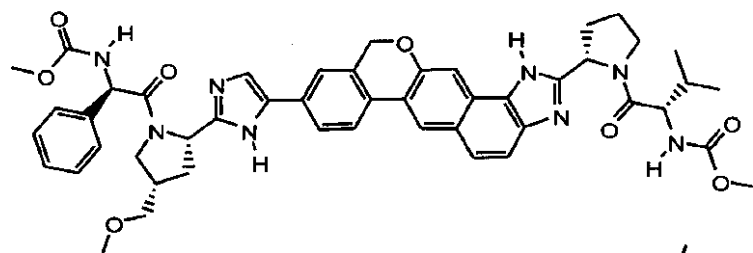


10

20

30

【化 1 3 8 4】



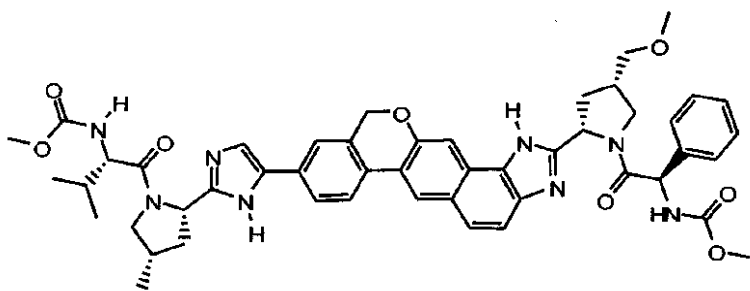
10

20

30

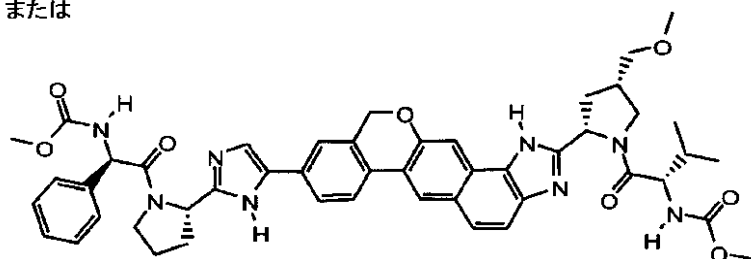
40

【化 1 3 8 5】



10

または



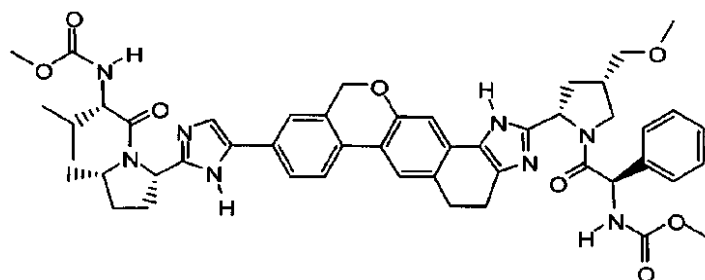
20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、上記項 2 に記載の化合物。

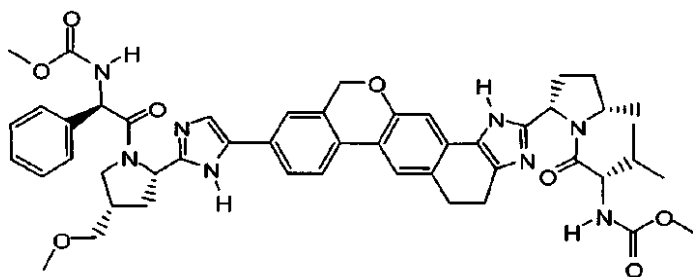
(項 4 2)

式：

【化 1 3 8 6】

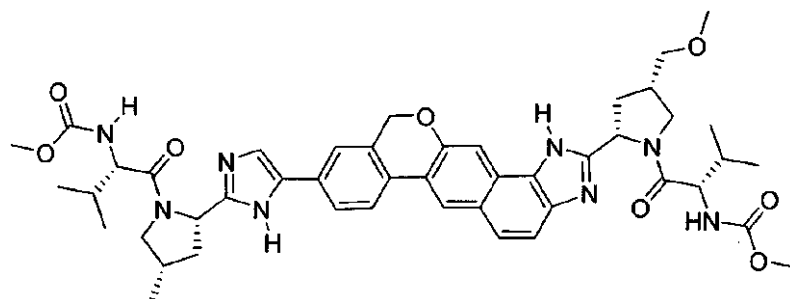
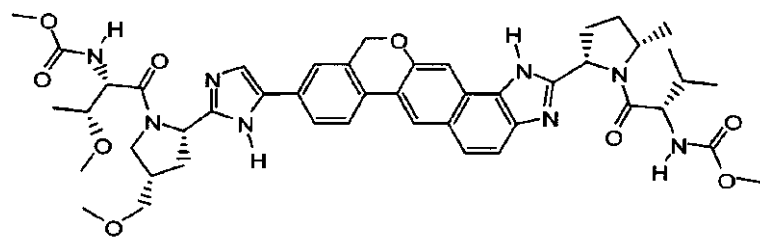


30

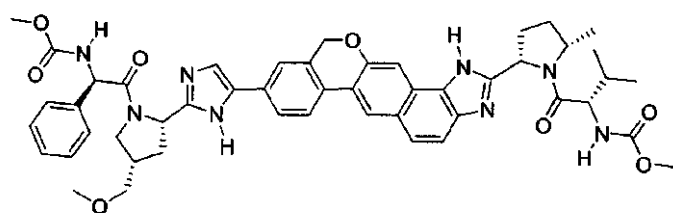


40

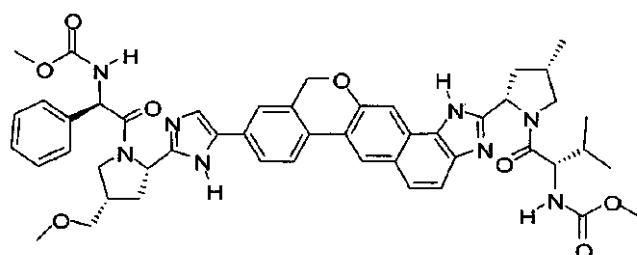
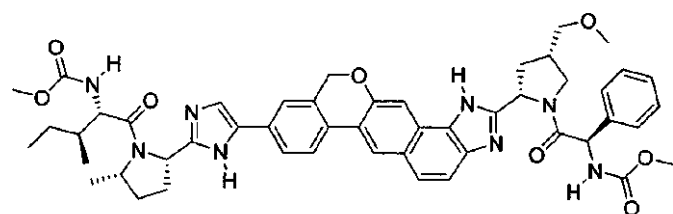
【化 1 3 8 7】



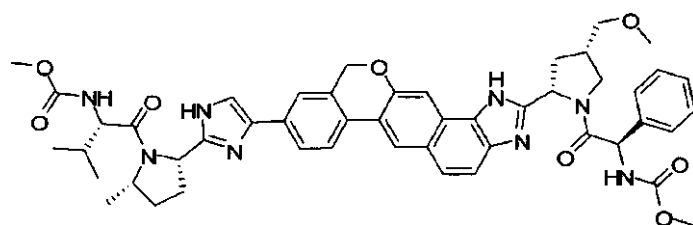
10



20



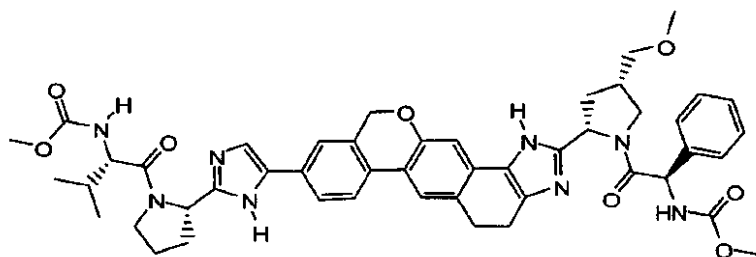
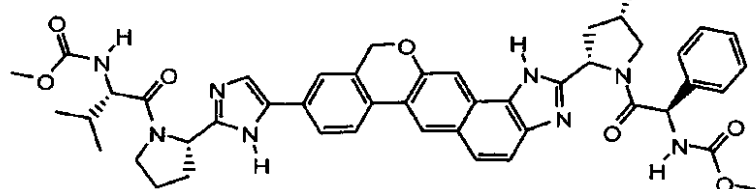
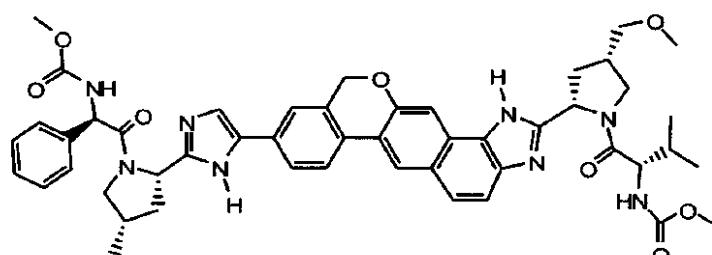
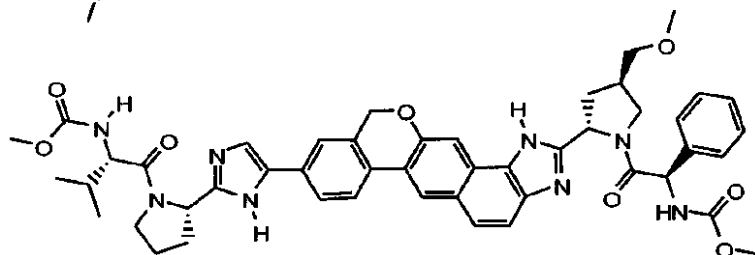
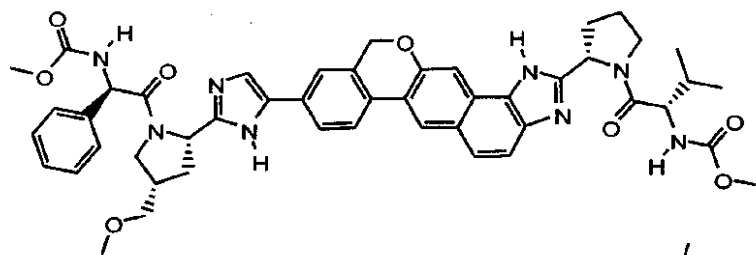
30



40

COC(=O)N[C@@H](C)[C@H](C)[C@H](C)C(=O)N1[C@H](C)[C@H](C)[C@H](C)C1c2nc3c(ncn3C4=CC=C(C=C4)C5=CC(OC)=CC=C5C6=CC=CC=C62)c7nc8c(ncn8C9=CC=C(C=C9)C10=CC(OC)=CC=C10C11=CC=CC=C117)C12=CC=C(C=C12)C13=CC(OC)=CC=C13

【化 1 3 8 9】

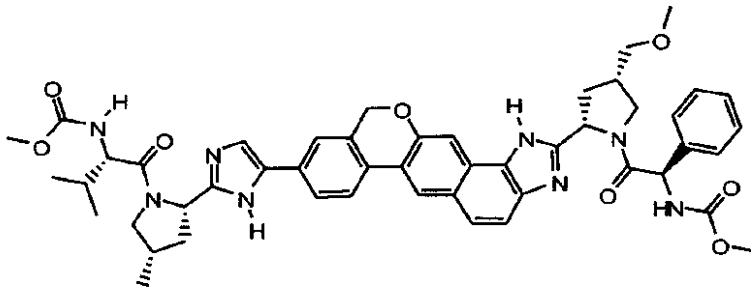


10

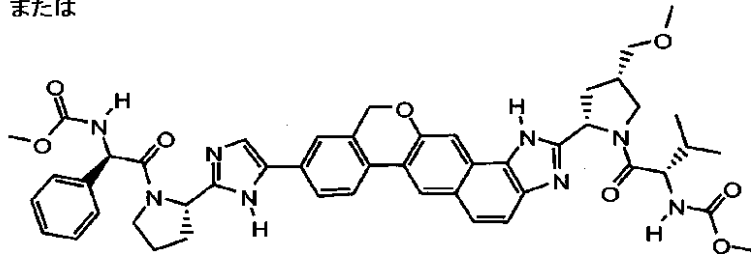
20

30

【化 1 3 9 0】



または



10

20

30

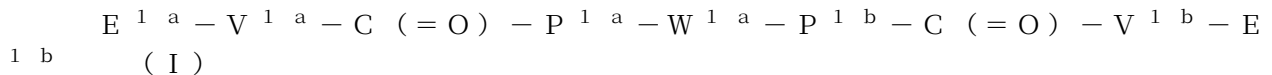
40

50

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグである、上記項 2 に記載の化合物。

(項 4 3)

式 (I) :



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグであって、式 (I) において：

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

P^{1b} は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^{E^c}R^{E^d}$ であり、ここで R^{E^c} および R^{E^d} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)$

$\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ から選択され、

ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、該アリー
ルアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘ
テロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ 基で必要に
応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボ
ニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該
アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシク
リル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該
ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシク
リルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、
ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個
、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-\text{NH}$ ハロアルキル
、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-\text{NHR}^{\text{E}^{\text{f}}}$ であり、ここで $\text{R}^{\text{E}^{\text{f}}}$ は、シクロアルキルカルボニル
またはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、（シクロアルキ
ル）アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルア
ルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアル
コキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘ
テロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 NRRCO アルキルであり、こ
こで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキ
ルにおいて、該アルキルは、3 個までのアリール基で置換され得、そして該アリールアル
キルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアル
コキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される 1 個または
2 個のさらなる基で必要に応じて置換され；そしてアリール部分は、アルコキシ、アルコ
キシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリー
ル基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロ
アルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリ
ルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $(\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})$
アルキル、オキソ、および $-\text{P}(\text{O})\text{OR}_2$ から独立して選択される 1 個、2 個、3 個
、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキ
ルから選択され；そしてここで、該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのア
ルキル部分は置換されておらず、そしてここで、該第二のアリール基、該アリールアルキ
ルのアリール部分、該アリールカルボニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに
該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさ
らに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニ
トロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されて
おり；そして該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボ
ニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボ
ニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシ
クリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ
、 $-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $(\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})$ アルキル、およびオキソから独立して選択される 1 個、
2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで該アリールアルキルおよび
該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、該アリー
ル、該アリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二
のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボ
ニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコ
キシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置
換基で必要に応じて置換されており；

10

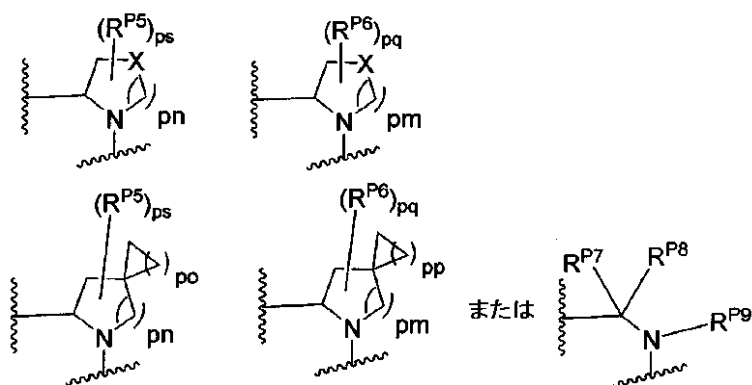
20

30

40

50

各 P^0 は独立して：
【化 1 3 9 1】



10

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

20

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

30

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

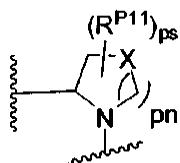
R^{P7}およびR^{P8}は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および(NR^{Pa}R^{Pb})アルキルから選択されるか；またはR^{P7}およびR^{P8}は、これらが結合している炭素原子と一緒に、五員もしくは六員の飽和環を形成し、該飽和環は、NR^{Pz}、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここでR^{Pz}は、水素およびアルキルから選択され；

R^{P9}は、水素およびアルキルから選択され；

40

各P¹は独立して：

【化 1 3 9 2】



50

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

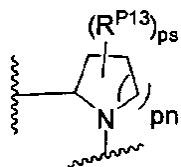
少なくとも1つのR^{P11}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^{hh}R^h、(NR^{hh}R^h)アルキル、(NR^{hh}R^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各R^{hh}は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂R^h、-C(=O)R^h、-C(=O)NR^hR^hであり；そして残りのR^{P11}は独立して、R^{P5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

psは、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各P³は独立して、式：

【化1393】



の環であり、該環において：

該環は、1 個以上のオキソ基で置換されており；

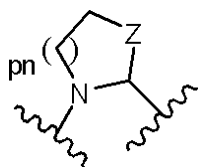
各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、
(NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハ
ロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアル
キルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアル
キルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h) アルキルオキシ、シア
ノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシ
クリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、ア
リール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオ
キシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキ
シアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、ス
ルホニルアルキルであり；そして2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合
している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

ps は、0、1、2、3、または4 であり；

pn は、0、1、または2 であり；

各 P^5 は独立して、式：

【化1394】



の環であり、該環において：

該環は、1 個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P15} は独立し
て、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$
から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環
を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1 個または2 個のアルキル基で必
要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2 個の基 R^{P15} は
、これらが結合している炭素と一緒にする場合、3 員～6 員の炭素環式環または複素環式
環を形成し得；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアル
キルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって
、複素環を形成し；

pn は、0、1、または2 であり；

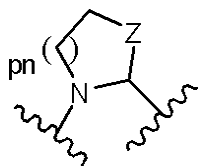
Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル
、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコ
キシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキ
ル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、ア
リール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキ

シ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【化1395】



10

の環であり、該環において：

該環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

Zは、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

pnは、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

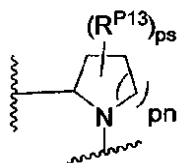
30

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、該二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここで該環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

40

各 P^8 は独立して、式：

【化1396】



50

の環であり、該環において：

p_s は、2、3、4、5、または6であり；

p_n は、0、1または2であり；

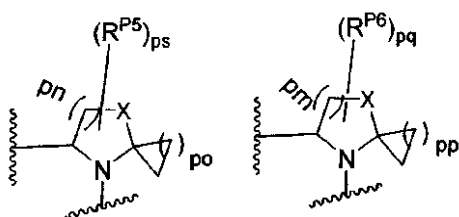
各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

10

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【化1397】



20

であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 p_n または p_m が0である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

30

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

40

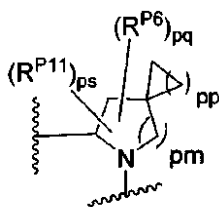
p_q および p_s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p_m および p_n は独立して、0、1、または2であり；

p_o および p_p は独立して、1、2、または3であり；

各 P^{12} は独立して：

【化 1 3 9 8】



10

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm は独立して、0、1、または2であり；

pp は独立して、1、2、または3であり；

ps は、1、2、3、または4であり；

20

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、 (NR^hR^h) アルキル、 (NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個

30

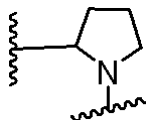
40

50

の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【化1399】



10

であり、これは、アルコキシアリル、ハロアルコキシアリル、アリルスルファニル、アリルスルファニルアリル、シアノアリル、およびシクロアリルアリルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【化1400】

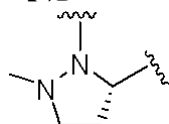


20

であり、これは、必要に応じて置換された、ヘテロシクリルアリル、ヘテロシクリルオキシアリル、ヒドロキシアリル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アリル、および (NR^cR^d) カルボニルであり； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニルから選択され、ハロ、アリル、アルコキシアリル、ハロアリル、シクロアリル、およびシクロアリルアリルから独立して選択される1個または2個の基を有し；

各 P^{19} は：

【化1401】

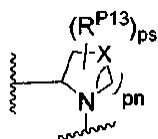


30

であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【化1402】



40

の環であり、

ps は2であり、

50

p_n は、0、1 または 2 であり；

X は、O、S、S(O)、SO₂、または CH₂ から選択され；ただし、 p_n が 0 である場合、X は CH₂ であり、

各 R^{P 1 3} は独立して、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合した 2 個の基 R^{P 1 3} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

各 R^{9 a} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリー
 ルアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シク
 ロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル
 キルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ
 ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、
 および (NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^c および R^d は独立して、水素、アル
 ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル
 キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボ
 ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリー
 ルオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリ
 ルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^e
 R^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、
 -C(NCN)OR'、および -C(NCN)NR^xR^y から
 選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、
 該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、およ
 び該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の -NR^eR^f 基
 で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキ
 シカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボ
 ニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘ
 テロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアル
 キル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘ
 テロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、
 シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1
 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；R^e および R^f は独立し
 て、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル
 、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアル
 キル、-(NR^xR^y)アルキル、および -(NR^xR^y)カルボニルから選択され；
 R^x および R^y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニ
 ル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、
 非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および (NR^x'R^y')カルボニルか
 ら選択され、ここで R^x' および R^y' は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^{9 b} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アル
 コキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリー
 ルアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シク
 ロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル
 キルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ
 ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、

10

20

30

40

50

および ($\text{NR}^c \text{R}^d$) カルボニルから選択され; R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、($\text{NR}^e \text{R}^f$) アルキル、($\text{NR}^e \text{R}^f$) アルキルカルボニル、($\text{NR}^e \text{R}^f$) カルボニル、($\text{NR}^e \text{R}^f$) スルホニル、 $-\text{C}(\text{NCN})\text{OR}'$ 、および $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^x \text{R}^y$ から
 10 選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-\text{NR}^e \text{R}^f$ 基で必要に応じて置換されており; そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、
 20 シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており; R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(\text{NR}^x \text{R}^y)$ アルキル、および $-(\text{NR}^x \text{R}^y)$ カルボニルから選択され; R^x および R^y は独立して、水素、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および ($\text{NR}^{x'} \text{R}^{y'}$) カルボニルから
 30 選択され、ここで $\text{R}^{x'}$ および $\text{R}^{y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され; そして

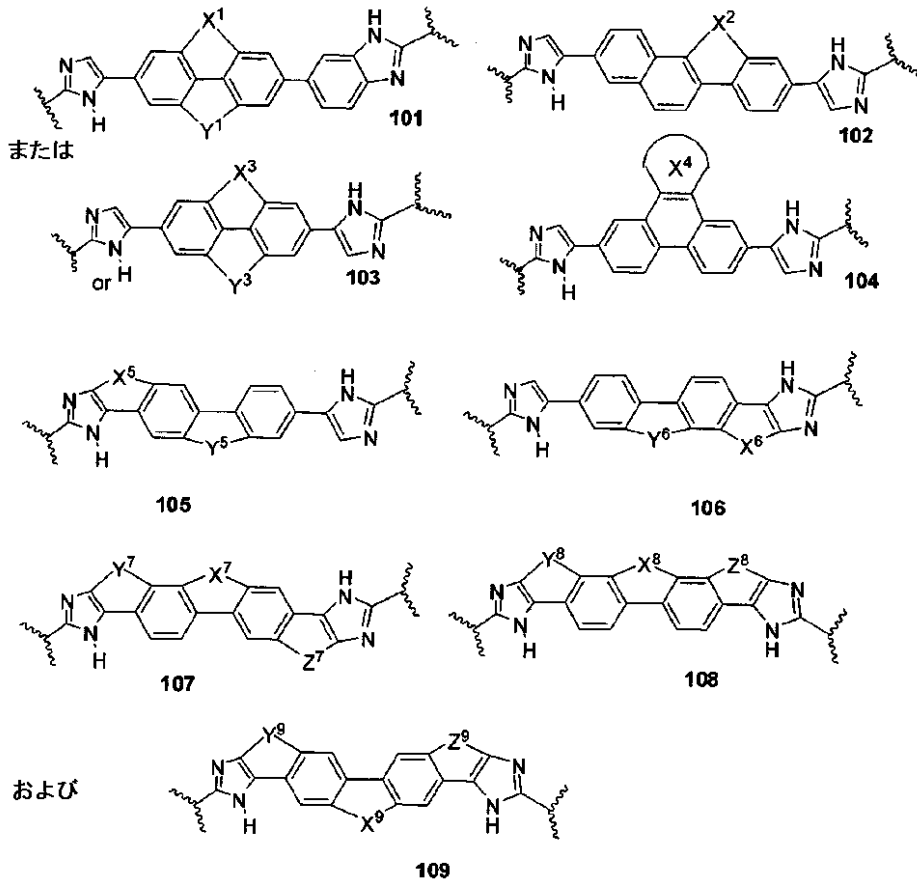
W^{1a} は:

10

20

30

【化 1 4 0 3】

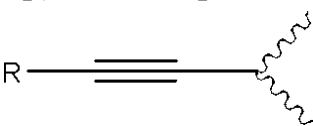


10

20

から選択され、ここで各 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【化 1 4 0 4】



30

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

40

X^1 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{O})\text{CO}-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

Y^1 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{O})\text{CO}-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

X^2 は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、

50

S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

X³ は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

Y³ は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

10

X⁴ は、六員の芳香族環もしくはヘテロ芳香族環、または五員ヘテロ芳香族環であり；

X⁵ は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

Y⁵ は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

X⁶ は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

20

Y⁶ は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

X⁷ は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

30

Y⁷ は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

Z⁷ は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

X⁸ は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

40

Y⁸ は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、--O-、-S-CH₂-、-CH₂-S-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-
-であり；

Z⁸ は、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-CH₂-O-CH₂-、-S-、-S(O)₂-、-C(O)-、-CF₂-、-OC(O)-、-(O)CO-、または-CH=CH-であり；

50

X⁹ は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{O})\text{CO}-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

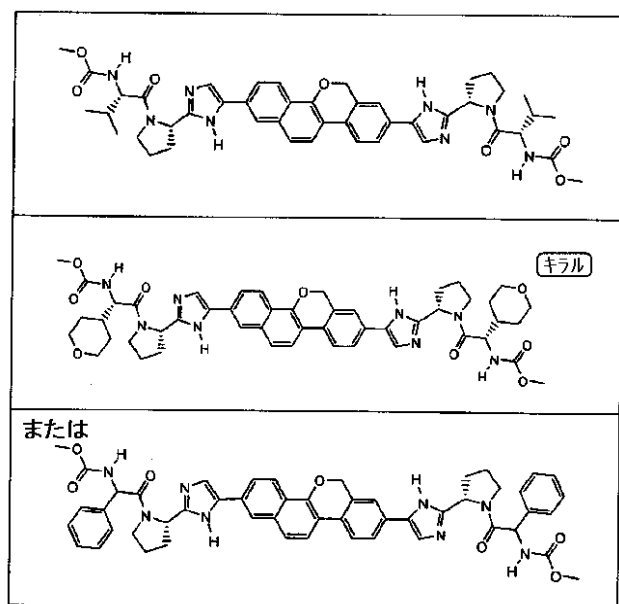
Y⁹ は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{O})\text{CO}-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；そして

Z⁹ は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-(\text{O})\text{CO}-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

10

ただし、式 (I) の化合物は：

【化 1 4 0 5】



20

30

ではない、化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項 4 4)

E^{1 a} が E⁰ である、上記項 4 3 に記載の化合物。

(項 4 5)

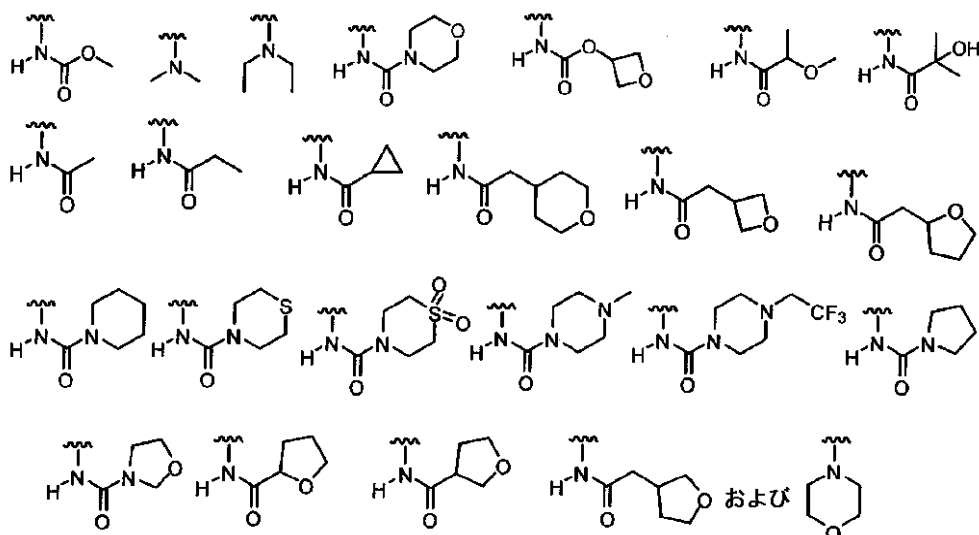
E^{1 a} が E¹ である、上記項 4 3 に記載の化合物。

(項 4 6)

E^{1 a} が：

40

【化 1 4 0 6】



10

から選択される、上記項 4 3 に記載の化合物。

20

(項 4 7)

E^{1a} が $-N(H)$ アルコシカルボニルである、上記項 4 3 に記載の化合物。

(項 4 8)

E^{1a} が $-N(H)C(=O)OMe$ である、上記項 4 3 に記載の化合物。

(項 4 9)

E^{1b} が E^0 である、上記項 4 3 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 5 0)

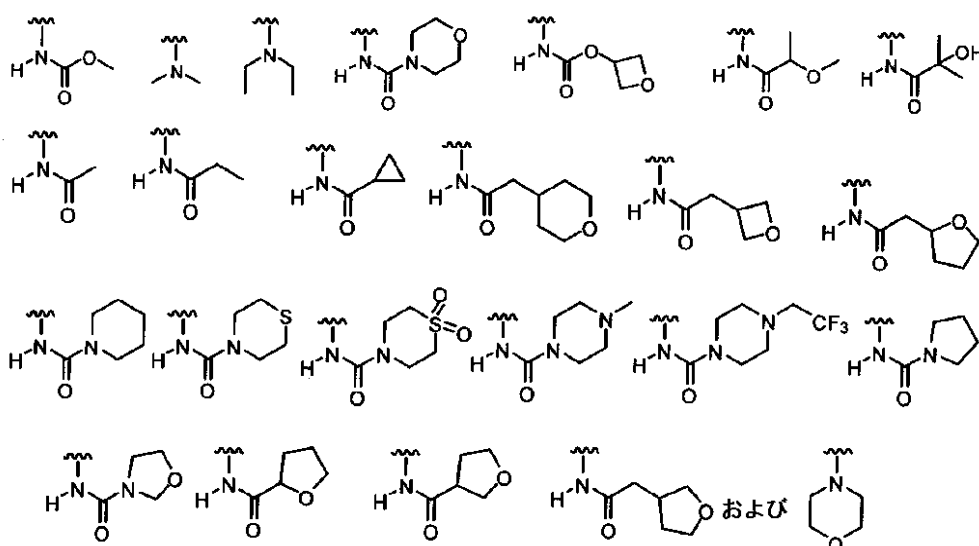
E^{1b} が E^1 である、上記項 4 3 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 5 1)

E^{1b} が :

30

【化 1 4 0 7】



40

から選択される、上記項 4 3 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項 5 2)

E^{1 b} が -N (H) アルコキシカルボニルである、上記項 4 3 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 5 3)

E^{1 b} が -N (H) C (=O) OMe である、上記項 4 3 ~ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 5 4)

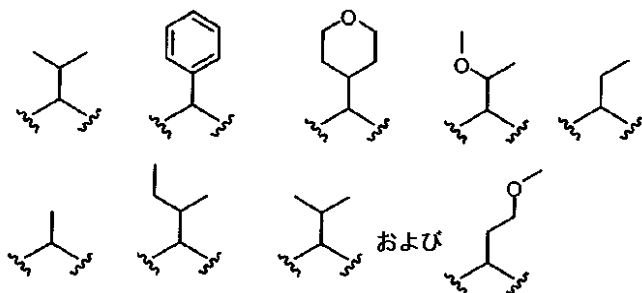
V^{1 a} が V⁰ である、上記項 4 3 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 5 5)

V^{1 a} が :

10

【化 1 4 0 8】



20

から選択される、上記項 4 3 ~ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

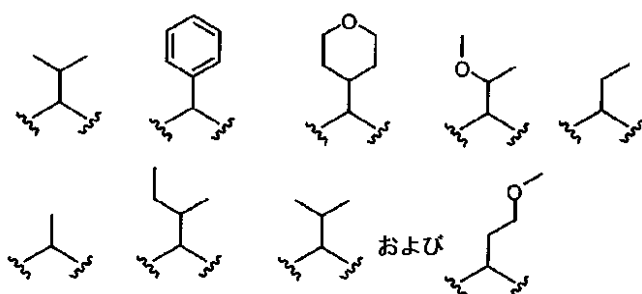
(項 5 6)

V^{1 b} が V⁰ である、上記項 4 3 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 5 7)

V^{1 b} が :

【化 1 4 0 9】



30

から選択される、上記項 4 3 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 5 8)

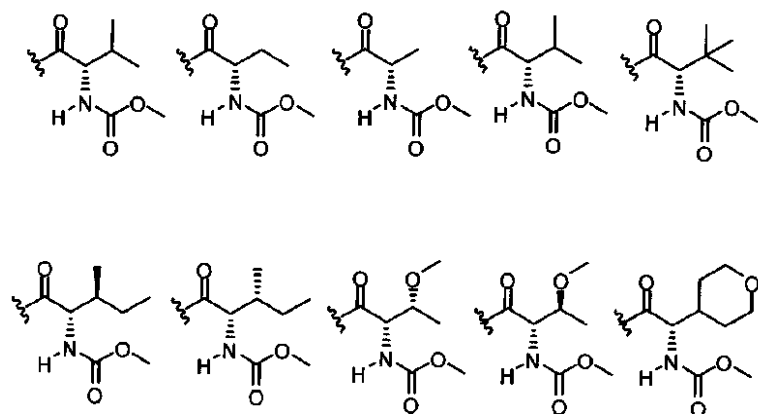
E^{1 a} - V^{1 a} が一緒になったものが R^{9 a} である、上記項 4 3 に記載の化合物。

(項 5 9)

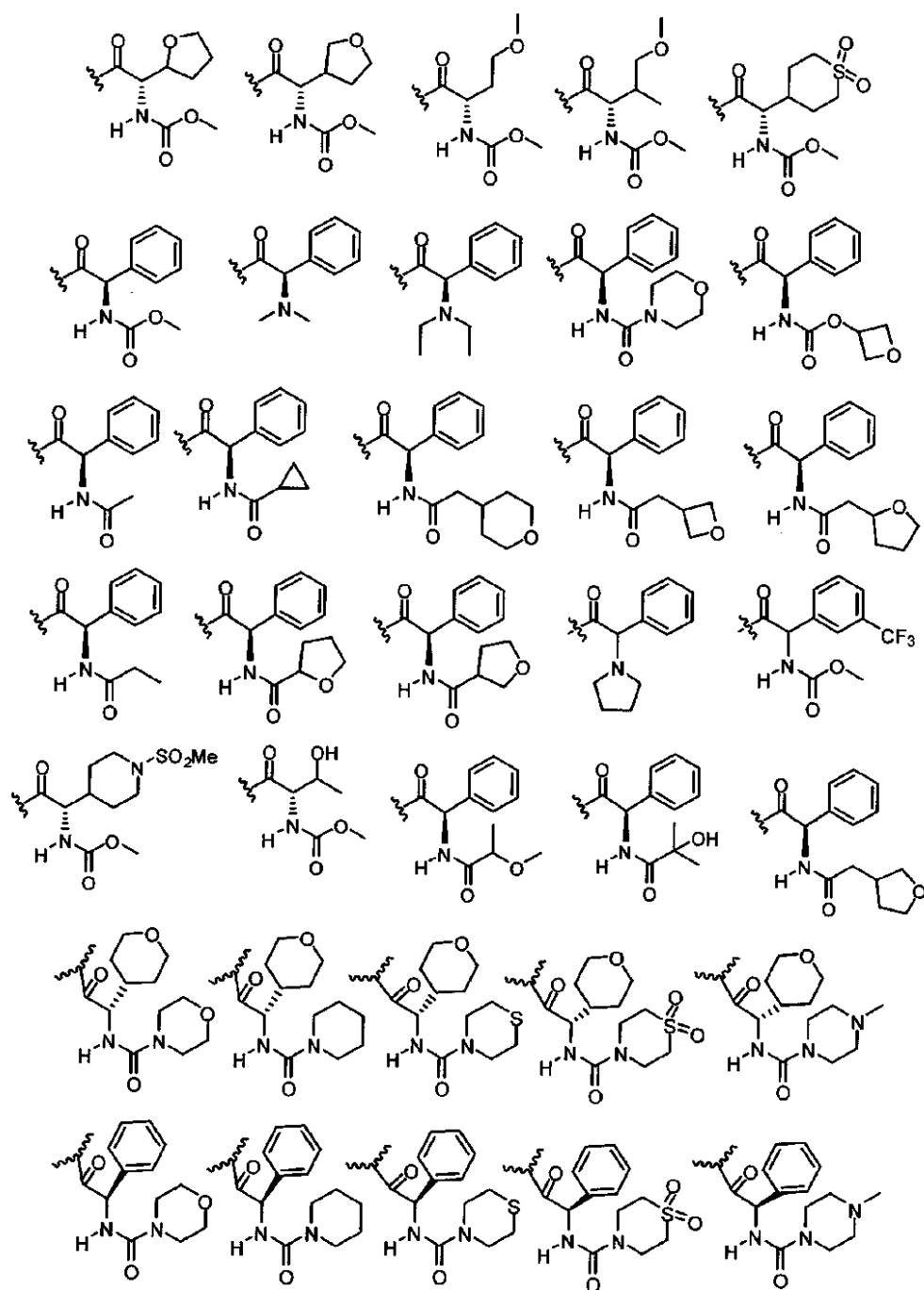
R^{9 a} が :

40

【化 1 4 1 0】



【化 1 4 1 1】



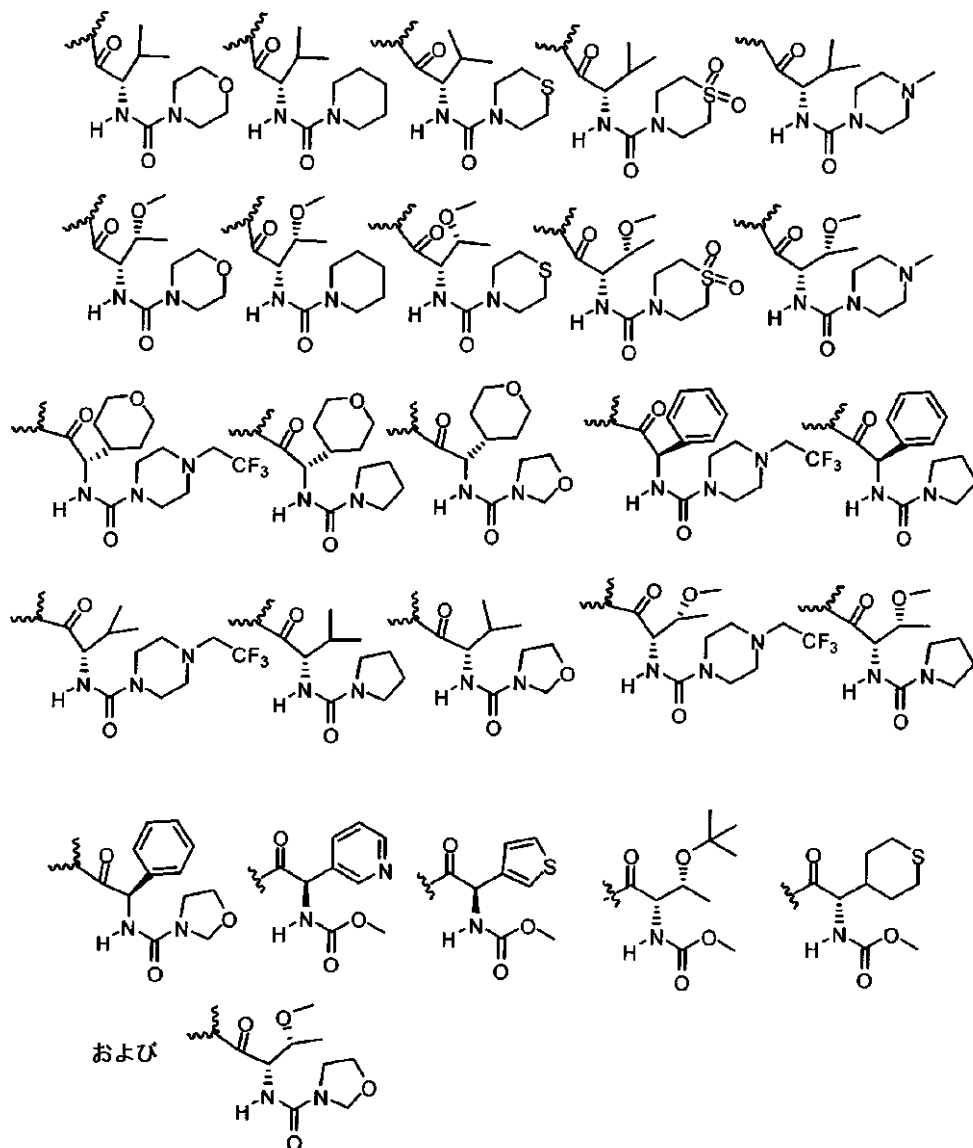
10

20

30

40

【化 1 4 1 2】



10

20

30

から選択される、上記項 58 に記載の化合物。

(項 6 0)

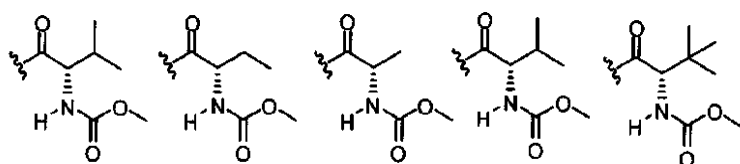
$E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものが R^{9b} である、上記項 43、58 および 59 に記載の化合物。

40

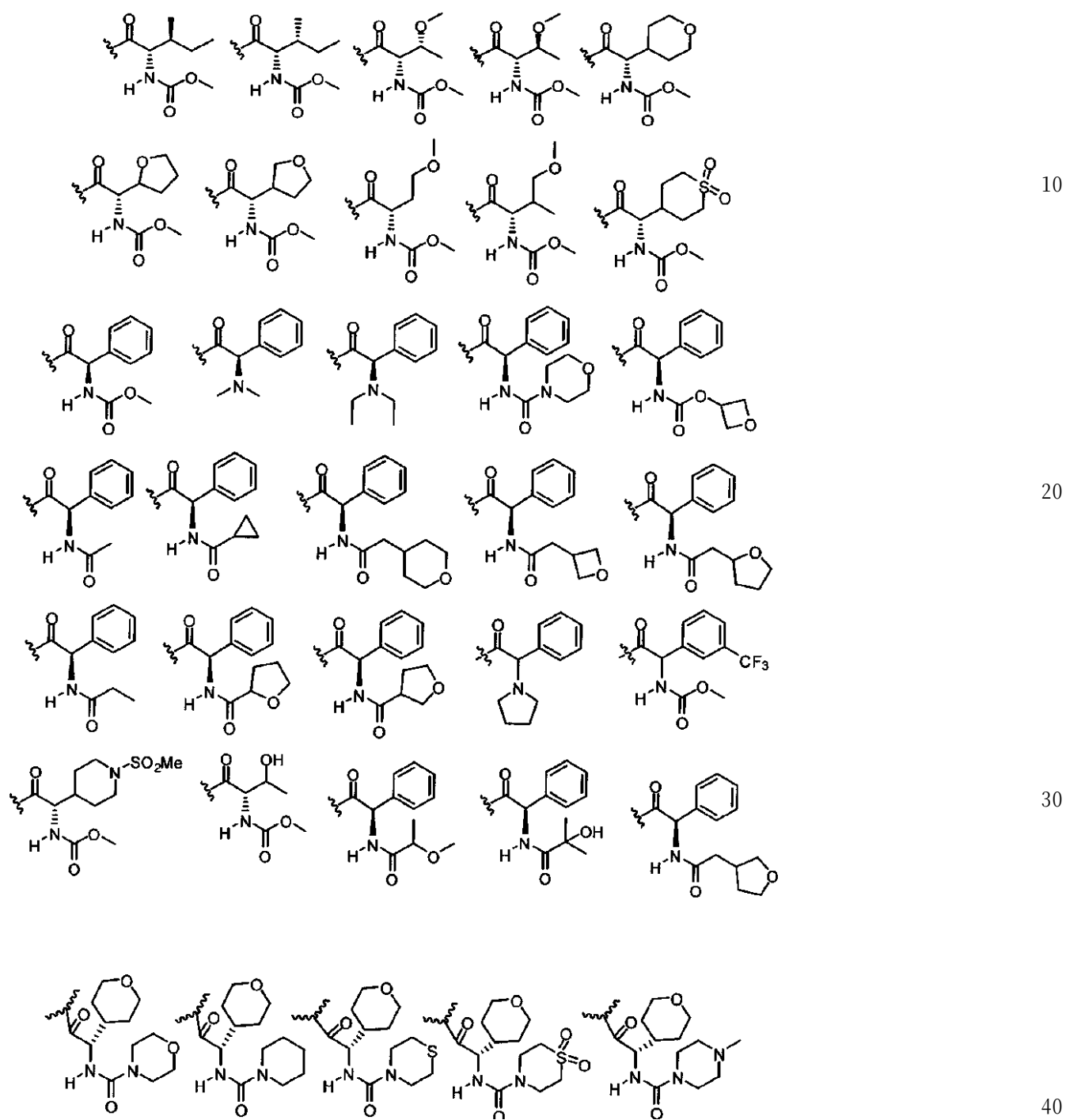
(項 6 1)

R^{9b}が：

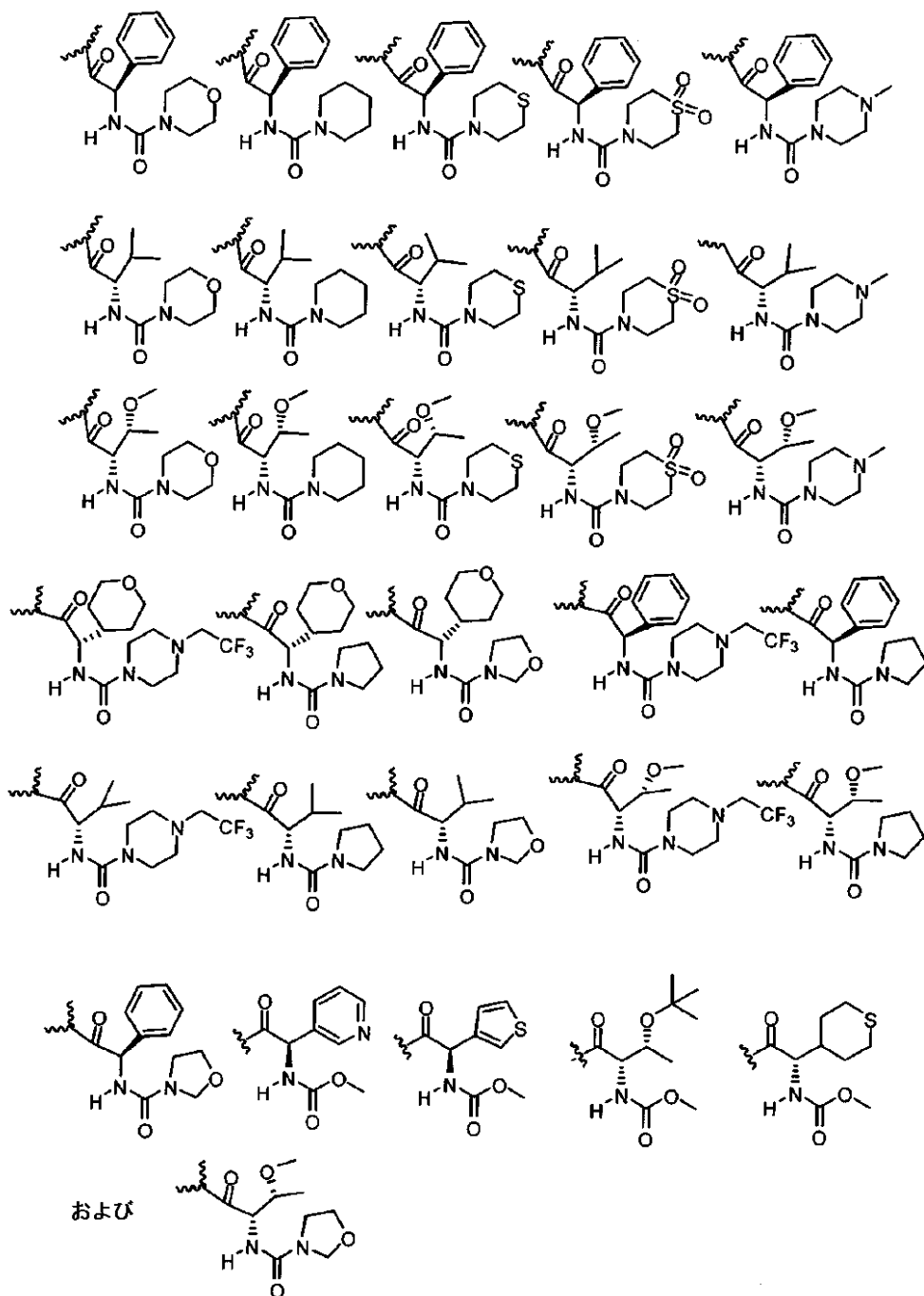
【化 1 4 1 3】



【化 1 4 1 4】



【化 1 4 1 5】



から選択される、上記項 60 に記載の化合物。

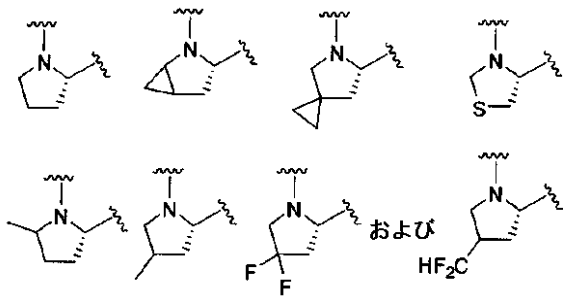
(項 6 2)

P^{1 a} が P⁰ である、上記項 4 3 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 6 3)

P^{1a} のうちの少なくとも 1 つが :

【化 1 4 1 6】



10

から選択される、上記項 6 2 に記載の化合物。

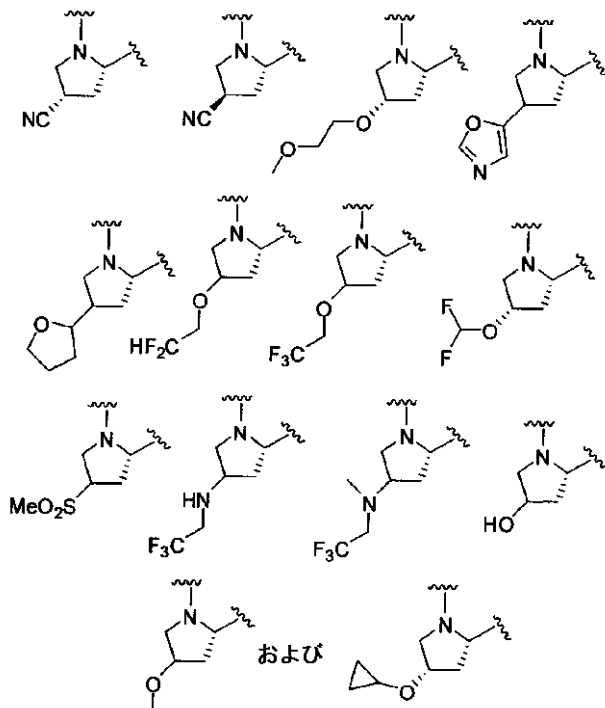
(項 6 4)

P^{1a} が P^1 である、上記項 4 3 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 6 5)

P^{1a} が：

【化 1 4 1 7】



20

30

40

から選択される、上記項 6 4 に記載の化合物。

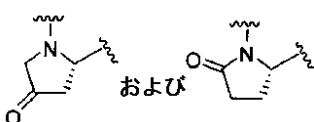
(項 6 6)

P^{1a} が P^3 である、上記項 4 3 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 6 7)

P^{1a} が：

【化 1 4 1 8】



50

から選択される、上記項 6 6 に記載の化合物。

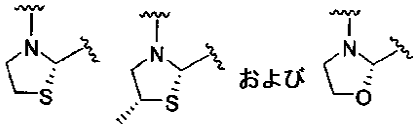
(項 6 8)

P^{1 a} が P⁵ である、上記項 4 3 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 6 9)

P^{1 a} が：

【化 1 4 1 9】



10

から選択される、上記項 6 8 に記載の化合物。

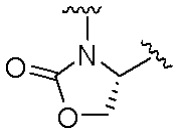
(項 7 0)

P^{1 a} が P⁶ である、上記項 4 3 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 7 1)

P^{1 a} が：

【化 1 4 2 0】



20

である、上記項 7 0 に記載の化合物。

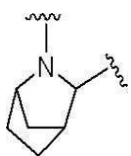
(項 7 2)

P^{1 a} が P⁷ である、上記項 4 3 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 7 3)

P^{1 a} が：

【化 1 4 2 1】



30

である、上記項 7 2 に記載の化合物。

(項 7 4)

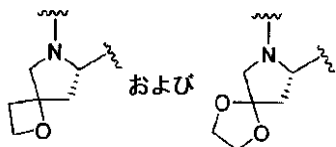
P^{1 a} が P⁸ である、上記項 4 3 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 7 5)

P^{1 a} が：

40

【化 1 4 2 2】



から選択される、上記項 7 4 に記載の化合物。

10

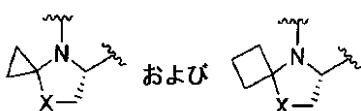
(項 7 6)

P^{1 a} が P^{1 0} である、上記項 4 3 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 7 7)

P^{1 a} が :

【化 1 4 2 3】



20

であり、X は、-S-、-O-、または -CH₂- である、上記項 7 6 に記載の化合物。

(項 7 8)

P^{1 a} が P^{1 2} である、上記項 4 3 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

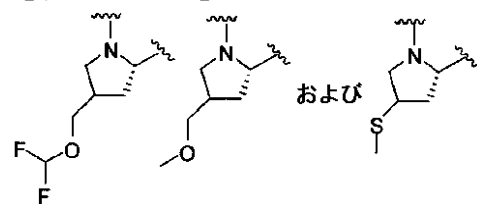
(項 7 9)

P^{1 a} が P^{1 5} である、上記項 4 3 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 8 0)

P^{1 a} が :

【化 1 4 2 4】



30

から選択される、上記項 7 9 に記載の化合物。

40

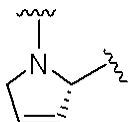
(項 8 1)

P^{1 a} が P^{1 8} である、上記項 4 3 ~ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 8 2)

P^{1 a} が :

【化 1 4 2 5】



50

である、上記項 8 1 に記載の化合物。

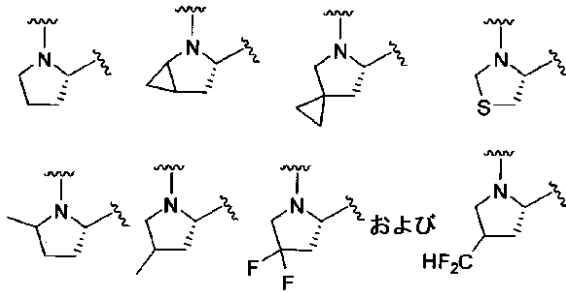
(項 8 3)

P^{1b} が P^0 である、上記項 4 3 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 8 4)

P^{1b} のうちの少なくとも 1 つが：

【化 1 4 2 6】



10

から選択される、上記項 8 3 に記載の化合物。

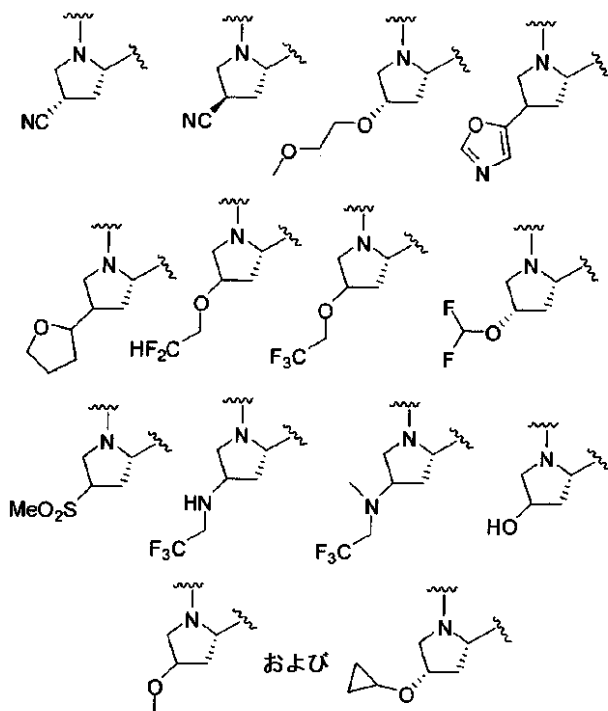
(項 8 5)

P^{1b} が P^1 である、上記項 4 3 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 8 6)

P^{1b} が：

【化 1 4 2 7】



30

40

から選択される、上記項 8 5 に記載の化合物。

(項 8 7)

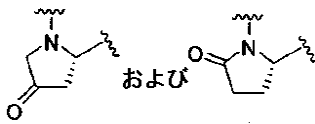
P^{1b} が P^3 である、上記項 4 3 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項 8 8)

P^{1b} が :

【化 1 4 2 8】



10

から選択される、上記項 8 7 に記載の化合物。

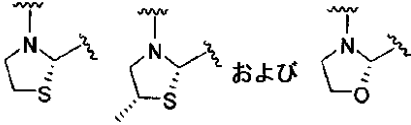
(項 8 9)

P^{1b} が P⁵ である、上記項 4 3 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 9 0)

P^{1b} が :

【化 1 4 2 9】



20

から選択される、上記項 8 9 に記載の化合物。

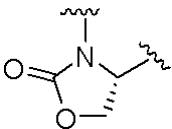
(項 9 1)

P^{1b} が P⁶ である、上記項 4 3 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 9 2)

P^{1b} が :

【化 1 4 3 0】



30

である、上記項 9 1 に記載の化合物。

(項 9 3)

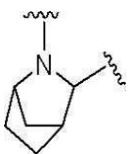
P^{1b} が P⁷ である、上記項 4 3 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項 9 4)

P^{1b} が :

【化 1 4 3 1】



50

である、上記項 9 3 に記載の化合物。

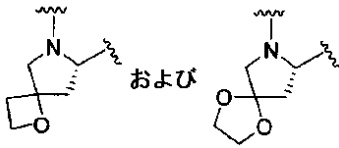
(項 9 5)

P^{1 b} が P⁸ である、上記項 4 3 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 9 6)

P^{1 b} が：

【化 1 4 3 2】



10

から選択される、上記項 9 5 に記載の化合物。

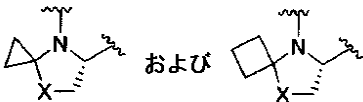
(項 9 7)

P^{1 b} が P^{1 0} である、上記項 4 3 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 9 8)

P^{1 b} が：

【化 1 4 3 3】



20

であり、X は、-S-、-O-、または -CH₂- である、上記項 9 7 に記載の化合物。

(項 9 9)

P^{1 b} が P^{1 2} である、上記項 4 3 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

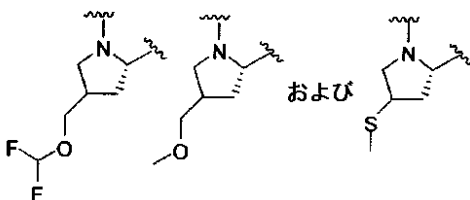
(項 1 0 0)

P^{1 b} が P^{1 5} である、上記項 4 3 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 0 1)

P^{1 a} が：

【化 1 4 3 4】



40

から選択される、上記項 1 0 0 に記載の化合物。

(項 1 0 2)

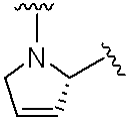
P^{1 b} が P^{1 8} である、上記項 4 3 ~ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 0 3)

P^{1 b} が：

50

【化 1 4 3 5】

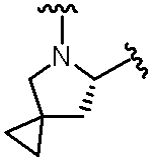


である、上記項 1 0 2 に記載の化合物。

(項 1 0 4)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 4 3 6】

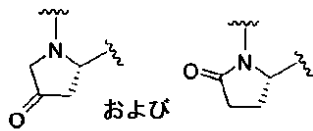


である、上記項 4 3 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 0 5)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 4 3 7】

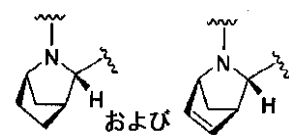


から選択される、上記項 4 3 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 0 6)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 4 3 8】



から選択される、上記項 4 3 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 0 7)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

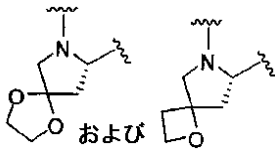
10

20

30

40

【化 1 4 3 9】



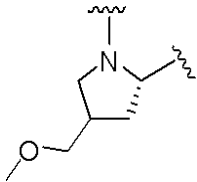
から選択される、上記項 4 3 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項 1 0 8)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 4 4 0】



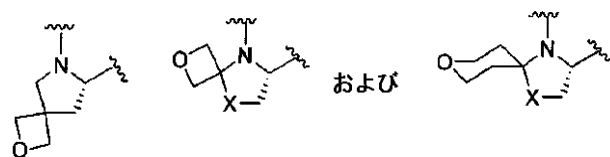
20

である、上記項 4 3 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 0 9)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 4 4 1】



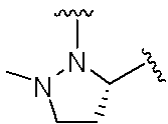
30

であり、Xは、 $-S-$ 、 $-O-$ 、または $-CH_2-$ である、上記項 4 3 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 1 0)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 4 4 2】



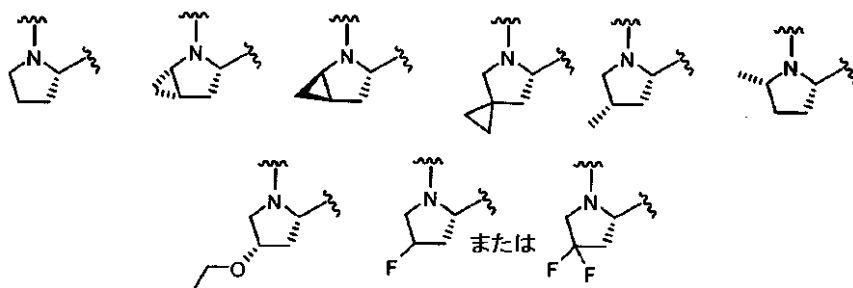
40

である、上記項 4 3 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 1 1)

P^{1 a} が：

【化 1 4 4 3】



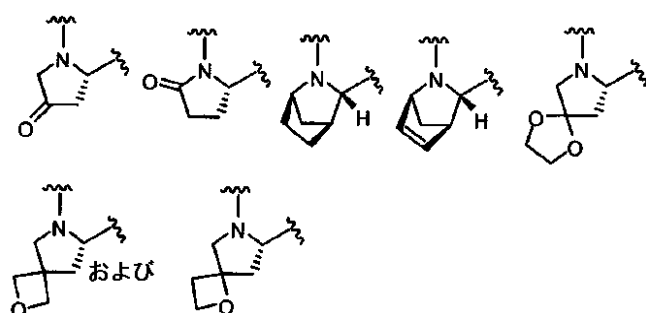
10

である、上記項 4 3 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 1 2)

P^{1a} が：

【化 1 4 4 4】



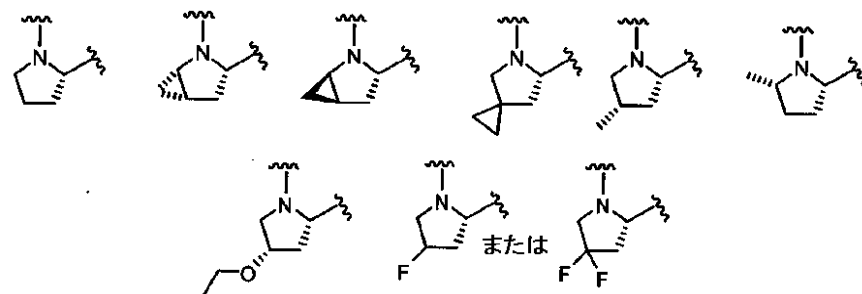
20

から選択される、上記項 4 3 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 1 3)

P^{1b} が

【化 1 4 4 5】



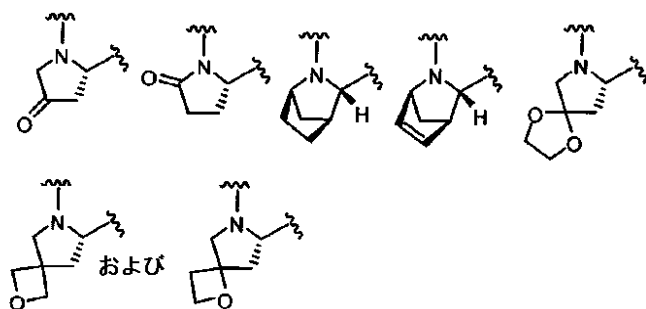
40

から選択される、上記項 4 3 ～ 8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 1 4)

P^{1b} が：

【化 1 4 4 6】



10

から選択される、上記項 4 3～8 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 1 5)

W^{1a} が 1 0 1、1 0 2、1 0 3、または 1 0 4 である、上記項 4 3～1 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 1 6)

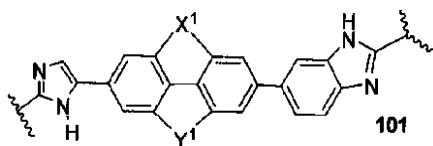
W^{1a} が 1 0 5 または 1 0 6 である、上記項 4 3～1 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 1 7)

20

W^{1a} が

【化 1 4 4 7】



である、上記項 4 3～1 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項 1 1 8)

X^1 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 1 1 7 に記載の化合物。

(項 1 1 9)

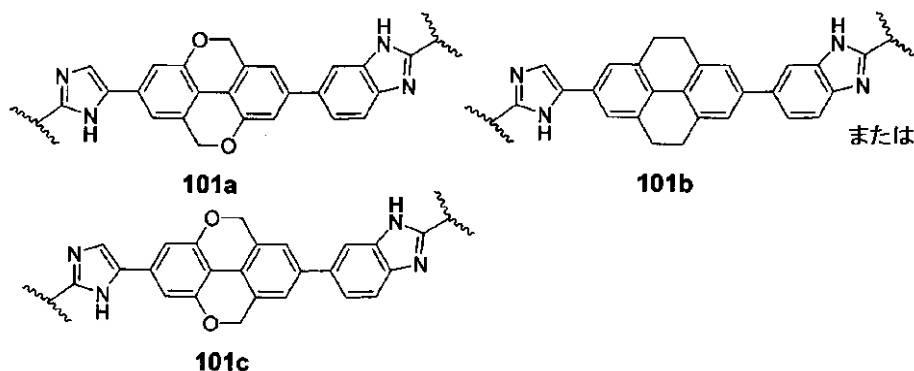
Y^1 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 1 1 7 または 1 1 8 に記載の化合物。

(項 1 2 0)

W^{1a} が：

【化 1 4 4 8】

40



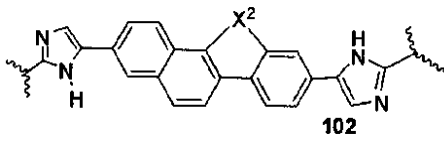
50

である、上記項 1 1 7 に記載の化合物。

(項 1 2 1)

W^{1 a} が

【化 1 4 4 9】



10

である、上記項 4 3 ~ 1 1 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

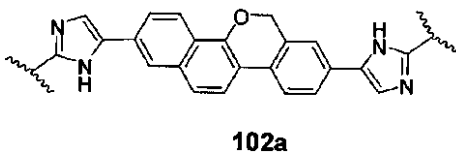
(項 1 2 2)

X¹ が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、上記項 1 2 1 に記載の化合物。

(項 1 2 3)

W^{1 a} が：

【化 1 4 5 0】



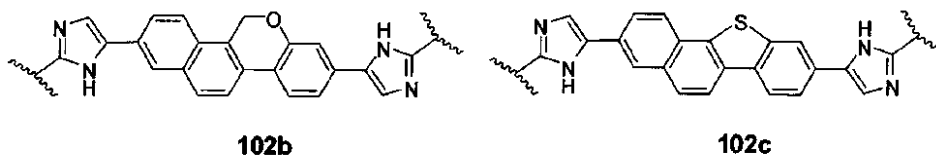
20

である、上記項 1 2 1 に記載の化合物。

(項 1 2 4)

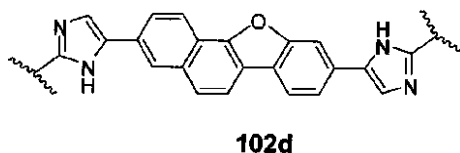
W^{1 a} が：

【化 1 4 5 1】



30

または



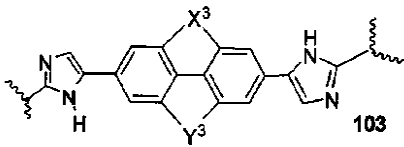
40

である、上記項 1 2 1 に記載の化合物。

(項 1 2 5)

W^{1 a} が

【化 1 4 5 2】



である、上記項 4 3 ~ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 2 6)

X³ が、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、または-CH=CH-である、上記項 1 2 5 に記載の化合物。

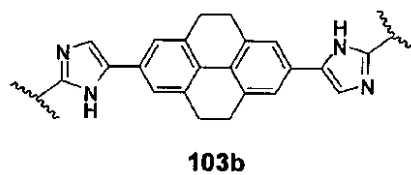
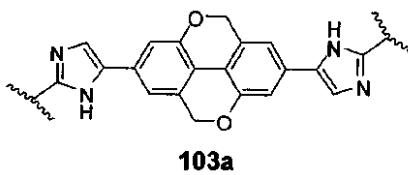
(項 1 2 7)

Y³ が、-CH₂-、-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、-O-CH₂-、-CH₂-O-CH₂-、または-CH=CH-である、上記項 1 2 5 または 1 2 6 に記載の化合物。

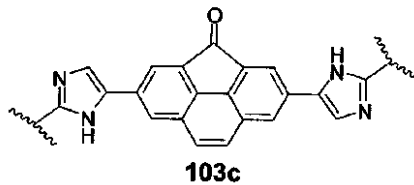
(項 1 2 8)

W^{1 a} が：

【化 1 4 5 3】



または



である、上記項 1 2 5 に記載の化合物。

(項 1 2 9)

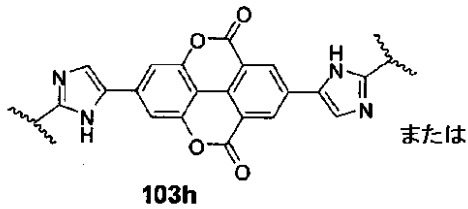
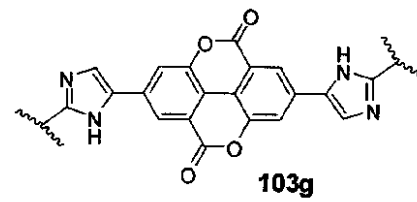
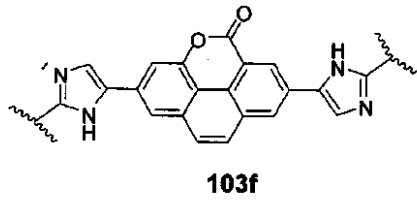
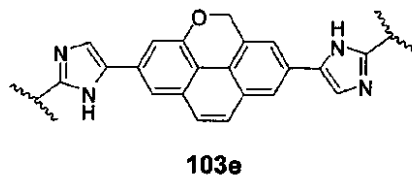
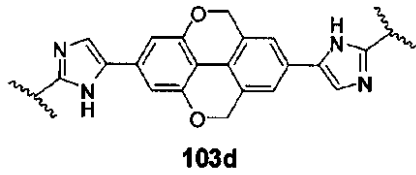
W^{1 a} が：

10

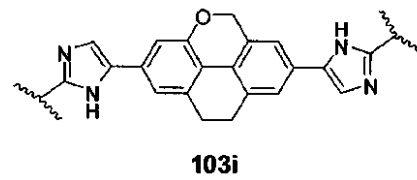
20

30

【化 1 4 5 4】



または



10

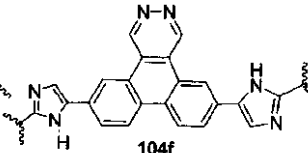
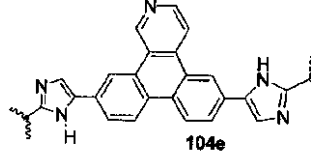
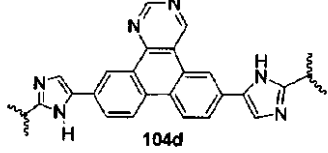
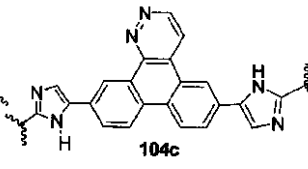
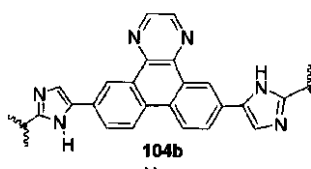
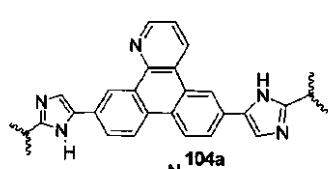
20

である、上記項 1 2 5 に記載の化合物。

(項 1 3 0)

W^{1 a} が

【化 1 4 5 5】



30

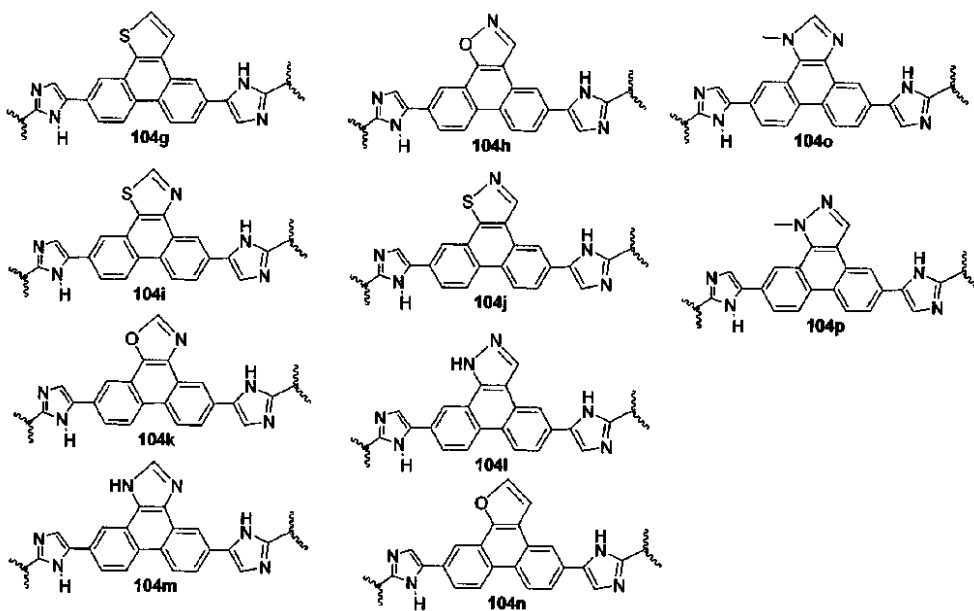
である、上記項 4 3 ~ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 3 1)

W^{1 a} が

40

【化 1 4 5 6】



10

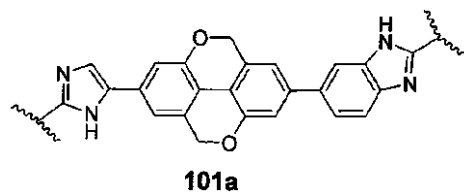
20

である、上記項 4 3 ~ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 3 2)

W^{1 a} が：

【化 1 4 5 7】



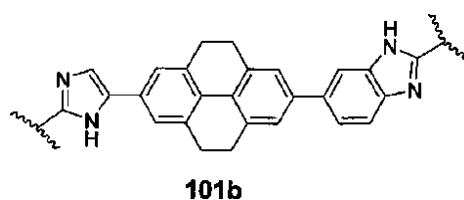
30

である、上記項 1 1 7 に記載の化合物。

(項 1 3 3)

W^{1 a} が：

【化 1 4 5 8】



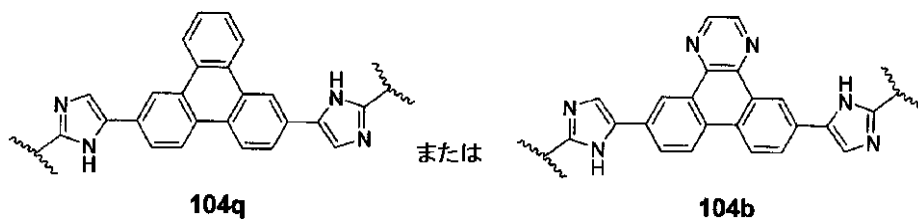
40

である、上記項 1 1 7 に記載の化合物。

(項 1 3 4)

W^{1 a} が：

【化 1 4 5 9】



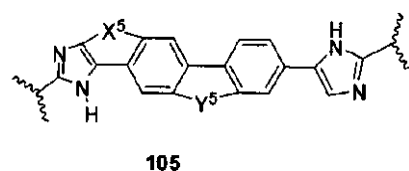
10

である、上記項 1 1 5 に記載の化合物。

(項 1 3 5)

 W^{1a} が

【化 1 4 6 0】



20

である、上記項 4 3 ~ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 3 6)

X^5 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 1 3 5 に記載の化合物。

(項 1 3 7)

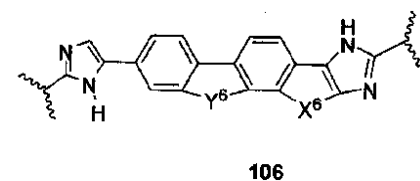
Y^5 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 1 3 5 または 1 3 6 に記載の化合物。

30

(項 1 3 8)

 W^{1a} が

【化 1 4 6 1】



40

である、上記項 4 3 ~ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 3 9)

X^6 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 1 3 8 に記載の化合物。

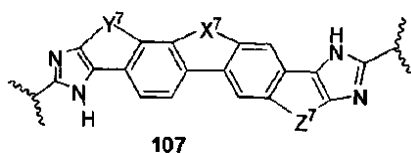
(項 1 4 0)

Y^6 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 1 3 8 または 1 3 9 に記載の化合物。

(項 1 4 1)

50

W^{1a}が
【化1462】



10

である、上記項43～114のいずれか1項に記載の化合物。

(項142)

X⁷が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、上記項141に記載の化合物。

(項143)

Y⁷が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、上記項141または142に記載の化合物。

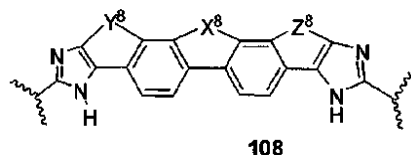
(項144)

Z⁷が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、上記項141～143のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項145)

W^{1a}が
【化1463】



30

である、上記項43～114のいずれか1項に記載の化合物。

(項146)

X⁸が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、上記項145に記載の化合物。

(項147)

Y⁸が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、上記項145または146に記載の化合物。

40

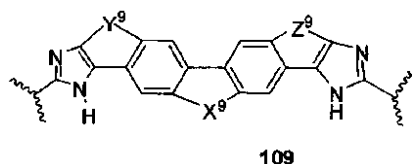
(項148)

Z⁸が、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、上記項145～147のいずれか1項に記載の化合物。

(項149)

W^{1a}が

【化 1 4 6 4】



である、上記項 4 3 ～ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項 1 5 0)

X^9 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 1 4 9 に記載の化合物。

(項 1 5 1)

Y^9 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 1 4 9 または 1 5 0 に記載の化合物。

(項 1 5 2)

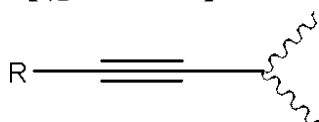
Z^9 が、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 1 4 9 ～ 1 5 1 のいずれか 1 項

20

(項 1 5 3)

各 W^{1a} が、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【化 1 4 6 5】



30

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されている、上記項 4 3 ～ 1 5 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 5 4)

W^{1a} が 1 0 7、1 0 8、または 1 0 9 である、上記項 4 3 ～ 1 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 5 5)

W^{1a} が 1 0 3 a である、上記項 1 2 8 に記載の化合物。

(項 1 5 6)

W^{1a} が 1 0 3 b である、上記項 1 2 8 に記載の化合物。

40

(項 1 5 7)

W^{1a} が 1 0 3 d である、上記項 1 2 9 に記載の化合物。

(項 1 5 8)

W^{1a} が 1 0 3 e である、上記項 1 2 9 に記載の化合物。

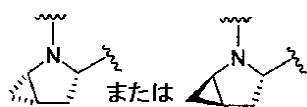
(項 1 5 9)

W^{1a} が 1 0 3 i である、上記項 1 2 9 に記載の化合物。

(項 1 6 0)

P^{1a} が

【化 1 4 6 6】



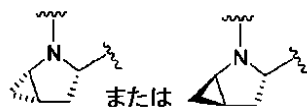
である、上記項 1 1 7 ～ 1 5 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 6 1)

P^{1 b} が

10

【化 1 4 6 7】



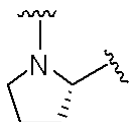
である、上記項 1 1 7 ～ 1 5 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 6 2)

P^{1 a} が

20

【化 1 4 6 8】



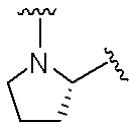
である、上記項 1 1 7 ～ 1 5 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 6 3)

P^{1 b} が

30

【化 1 4 6 9】



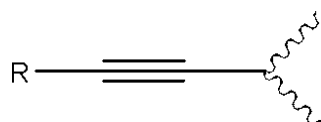
である、上記項 1 1 7 ～ 1 6 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 1 6 4)

各 W^{1 a} が

40

【化 1 4 7 0】



50

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で置換されている、上記項 4 3～1 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

（項 1 6 5）

各 W^{1a} が 1 個以上のフルオロで置換されている、上記項 4 3～1 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

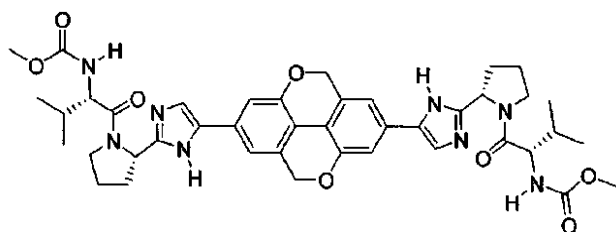
（項 1 6 6）

本明細書中上記表 1 に示されるような、式 1～2 5、2 5 b、2 5 c、および 2 5 d のうちのいずれか 1 つを有する化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

（項 1 6 7）

式：

【化 1 4 7 1】



10

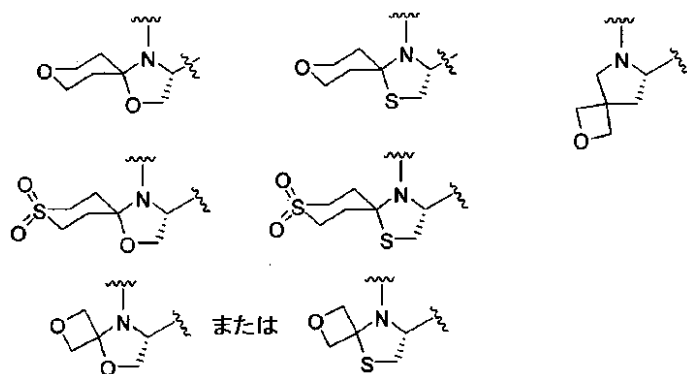
20

の化合物でも、その薬学的に受容可能な塩でもプロドラッグでもない、上記項 4 3～1 6 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

（項 1 6 8）

P^{30} が：

【化 1 4 7 2】



30

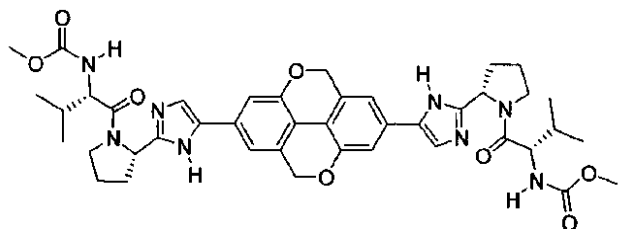
40

である、上記項 4 3～1 6 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

（項 1 6 9）

化合物：

【化 1 4 7 3】

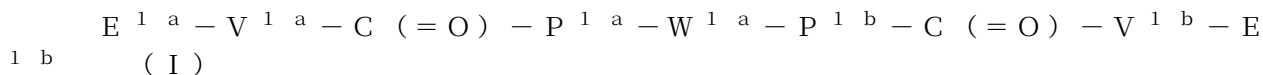


10

またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項 1 7 0)

式 (I) :



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグであって、式 (I) において：

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

20

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} のうちの他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；

各 E^0 は独立して、 $-NR^E R^E$ であり、ここで R^E および R^E は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^E R^F)$ アルキル、 $(NR^E R^F)$ アルキルカルボニル、 $(NR^E R^F)$ カルボニル、 $(NR^E R^F)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^E R^F$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

30

40

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル

50

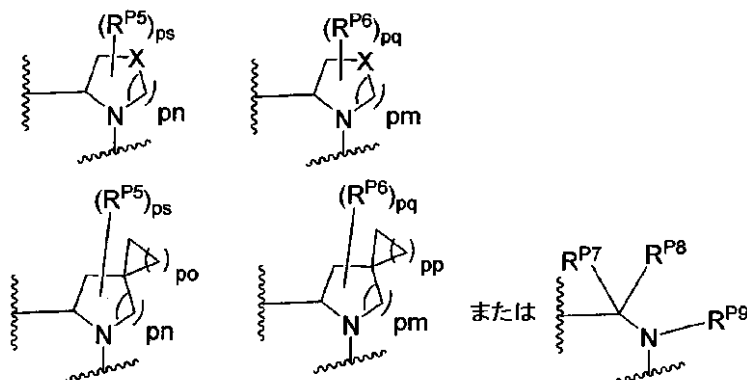
、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-NHR^{E^f}$ であり、ここで R^{E^f} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、該アルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そして該アリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換され；そしてアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、該第二のアリール基、該アリールアルキルのアリール部分、該アリールカルボニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そして該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、該アリール、該アリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 P^0 は独立して：

【化1474】



10

20

30

40

50

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；

各R^{P 1 0}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P 5}およびR^{P 6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a}およびR^{P b}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{P a}およびR^{P b}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p qおよびp sは独立して、0、1、2、3、または4であり；

p mおよびp nは独立して、0、1、または2であり；

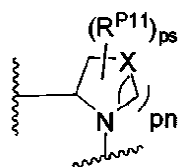
p oおよびp pは独立して、1、2、または3であり；

R^{P 7}およびR^{P 8}は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および(NR^{P a}R^{P b})アルキルから選択されるか；またはR^{P 7}およびR^{P 8}は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽和環を形成し、該飽和環は、NR^{P z}、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここでR^{P z}は、水素およびアルキルから選択され；

R^{P 9}は、水素およびアルキルから選択され；

各P¹は独立して：

【化1475】



であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；

各R^{P 1 0}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a}およびR^{P b}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{P a}およびR^{P b}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つのR^{P 1 1}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニ

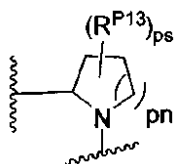
ル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^h R^h$ 、 $(NR^h R^h)$ アルキル、 $(NR^h R^h)$ カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 $R^h R^h$ は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

p_s は、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【化1476】



の環であり、該環において：

該環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^h R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(NR^h R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオ

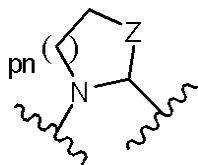
キシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

p_s は、0、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【化1477】



10

の環であり、該環において：

該環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

20

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p_n は、0、1、または2であり；

Zは、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

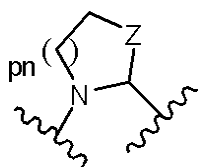
30

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

40

各 P^6 は独立して、式：

【化1478】



50

の環であり、該環において：

該環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

Zは、O、S、S(=O)、S(=O)₂、または NR^f であり；

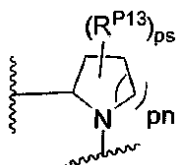
pnは、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、該二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここで該環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【化1479】



の環であり、該環において：

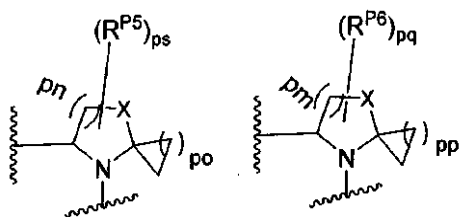
psは、2、3、4、5、または6であり；

pnは、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：
【化1480】



10

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

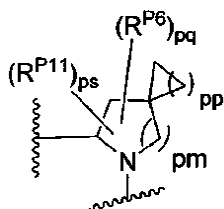
pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

30

各P¹²は独立して：

【化1481】



40

であり、ここで：

各R^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

50

p mは独立して、0、1、または2であり；

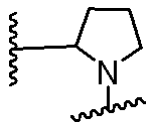
p pは独立して、1、2、または3であり；

p sは、1、2、3、または4であり；

R^{P 1 1}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^h R^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^h R^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^{h h} R^h、(NR^{h h} R^h) アルキル、(NR^{h h} R^h) カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各R^{h h}は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^h R^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂ R^h、-C(=O) R^h、-C(=O) NR^h R^hであり；そして残りのR^{P 1 1}は独立して、R^{P 5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^h R^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^h R^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各P^{1 5}は：

【化1482】



であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各P^{1 8}は：

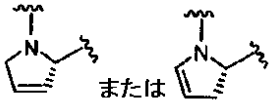
10

20

30

40

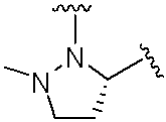
【化 1 4 8 3】



であり、これは、ハロ、アルキル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換されており；

各 P^{19} は：

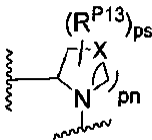
【化 1 4 8 4】



であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【化 1 4 8 5】



の環であり、

p_s は 2 であり、

p_n は、0、1 または 2 であり；

X は、O、S、S(O)、SO₂、または CH₂ から選択され；ただし、 p_n が 0 である場合、 X は CH₂ であり、

各 R^{P13} は独立して、アルキル、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合した 2 個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

各 R^9 は独立して、アルコシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコシ、アリールアルキル、アリールオシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオシアルキル、ヒドロシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および (NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボ

10

20

30

40

50

ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリール
 オキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル
 カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)
 アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、
 -C(NCN)OR', および-C(NCN)NR^xR^yから
 選択され、ここでR'は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、
 該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、およ
 び該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の-NR^eR^f基
 で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキ
 シカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボ
 ニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘ
 テロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアル
 キル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘ
 テロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、
 シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1
 個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；R^eおよびR^fは独立し
 て、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル
 、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアル
 キル、-(NR^xR^y)アルキル、および-(NR^xR^y)カルボニルから選択され；
 R^xおよびR^yは独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボ
 ニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、
 非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および(NR^{x'}R^{y'})カルボニルから
 選択され、ここでR^{x'}およびR^{y'}は独立して、水素およびアルキルから選択され；
 各R^gは独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アル
 コキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリー
 ルアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シク
 ロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル
 キルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ
 ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、
 および(NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^cおよびR^dは独立して、水素、アル
 ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル
 キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボ
 ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリール
 オキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル
 カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)
 アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、
 -C(NCN)OR', および-C(NCN)NR^xR^yから
 選択され、ここでR'は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、
 該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、およ
 び該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の-NR^eR^f基
 で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキ
 シカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボ
 ニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘ
 テロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアル
 キル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘ

10

20

30

40

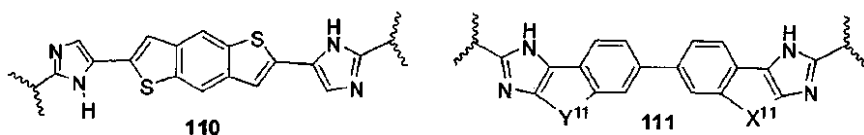
50

テロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；

10

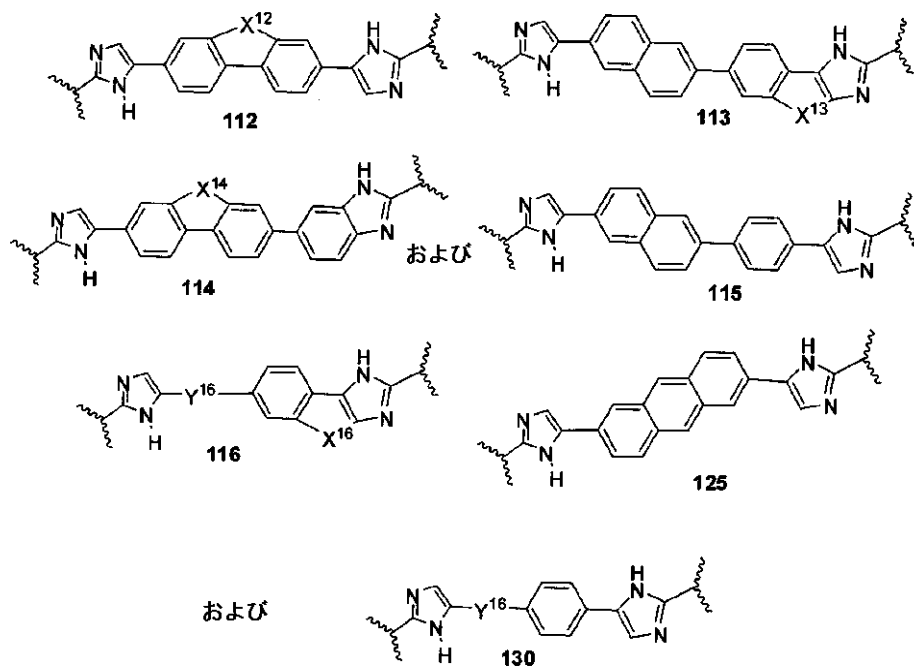
W^{1a} は：

【化1486】



【化1487】

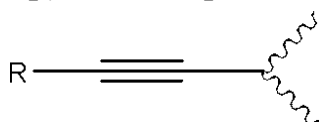
20



30

から選択され、ここで各 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

40



50

から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各Rは独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

X^{11} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

Y^{11} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

X^{12} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり

X^{13} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり；そして

X^{14} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり；そして

各 Y^{16} は、8個～12個の原子を含み、O、S、およびNから選択される1個以上のヘテロ原子を必要に応じて含む、二環式芳香族環系であり、該二環式環系は、ハロ、ハロアルキル、アルキルおよびオキソから独立して選択される1個以上の基を必要に応じて伴い；

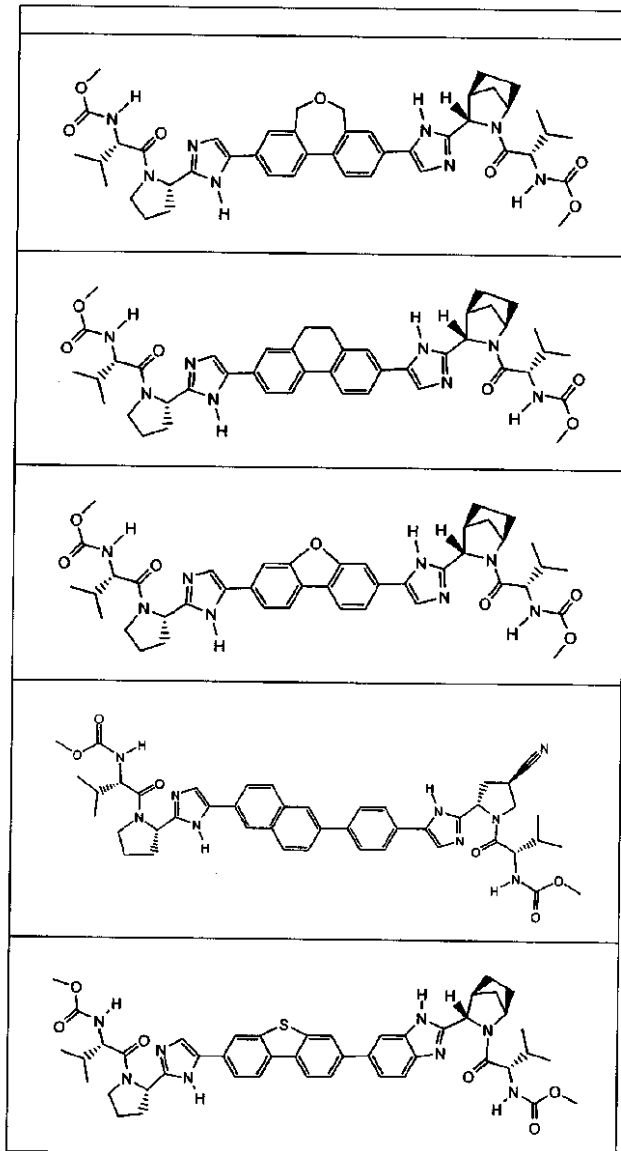
ただし、式(I)の化合物は：

10

20

30

【化 1 4 8 9】

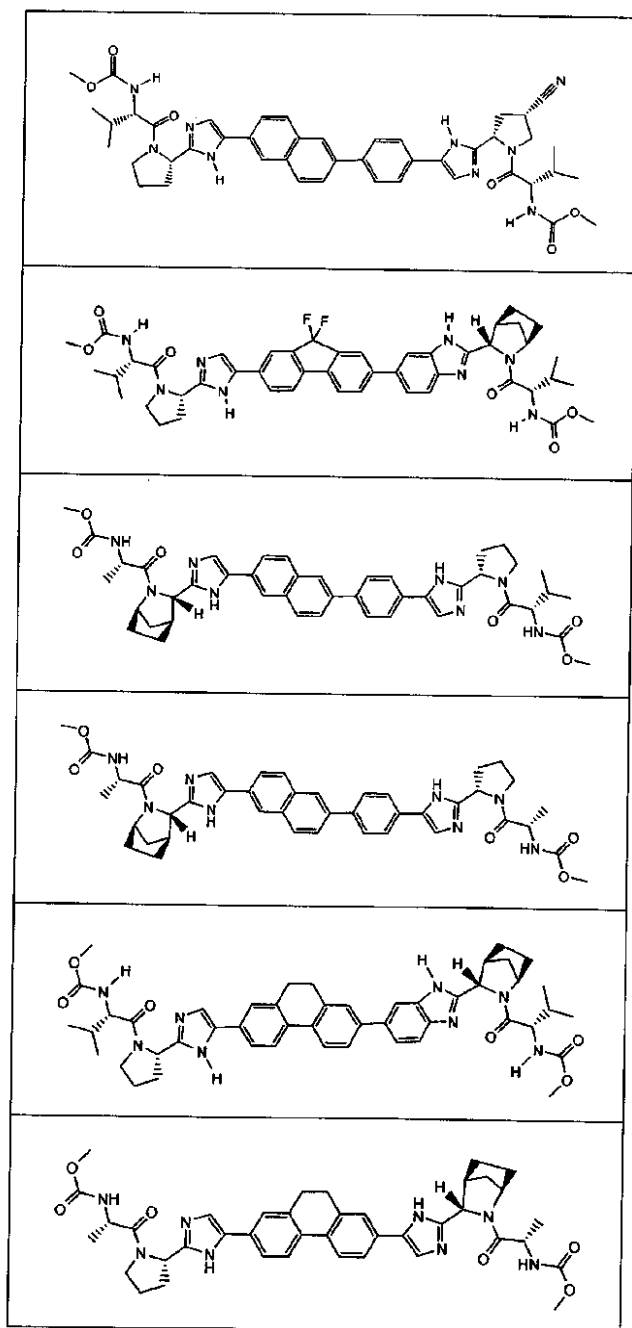


10

20

30

【化 1 4 9 0】



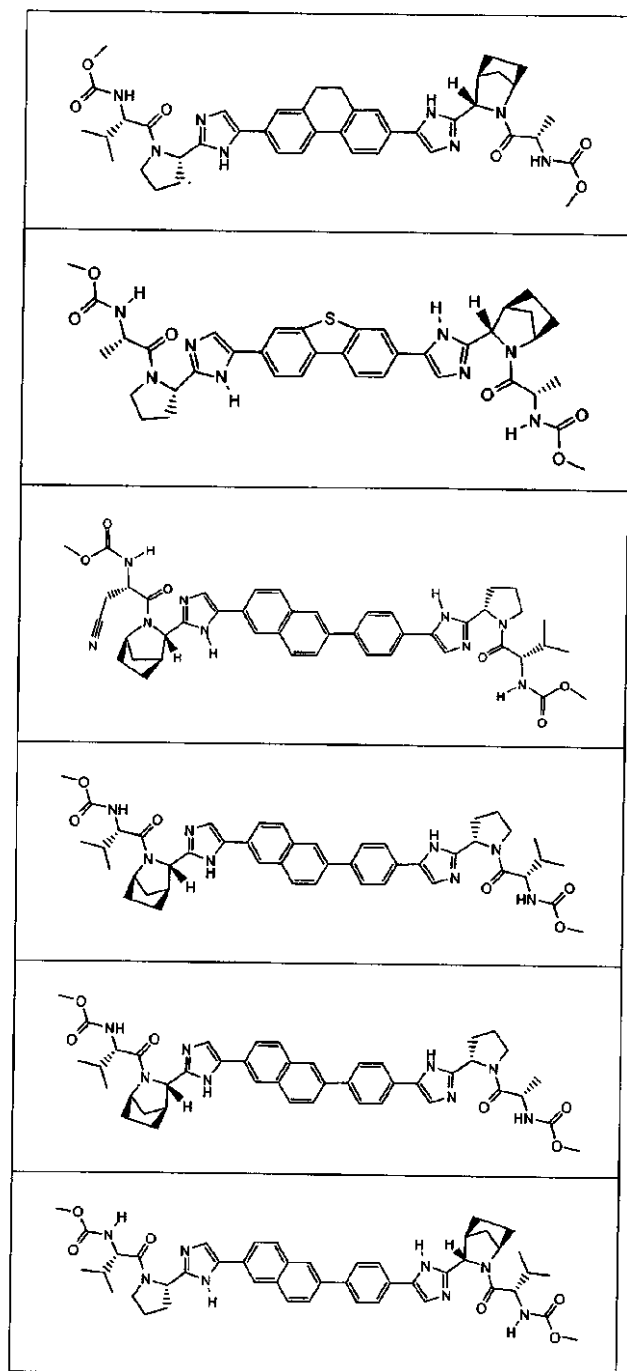
10

20

30

40

【化 1 4 9 1】



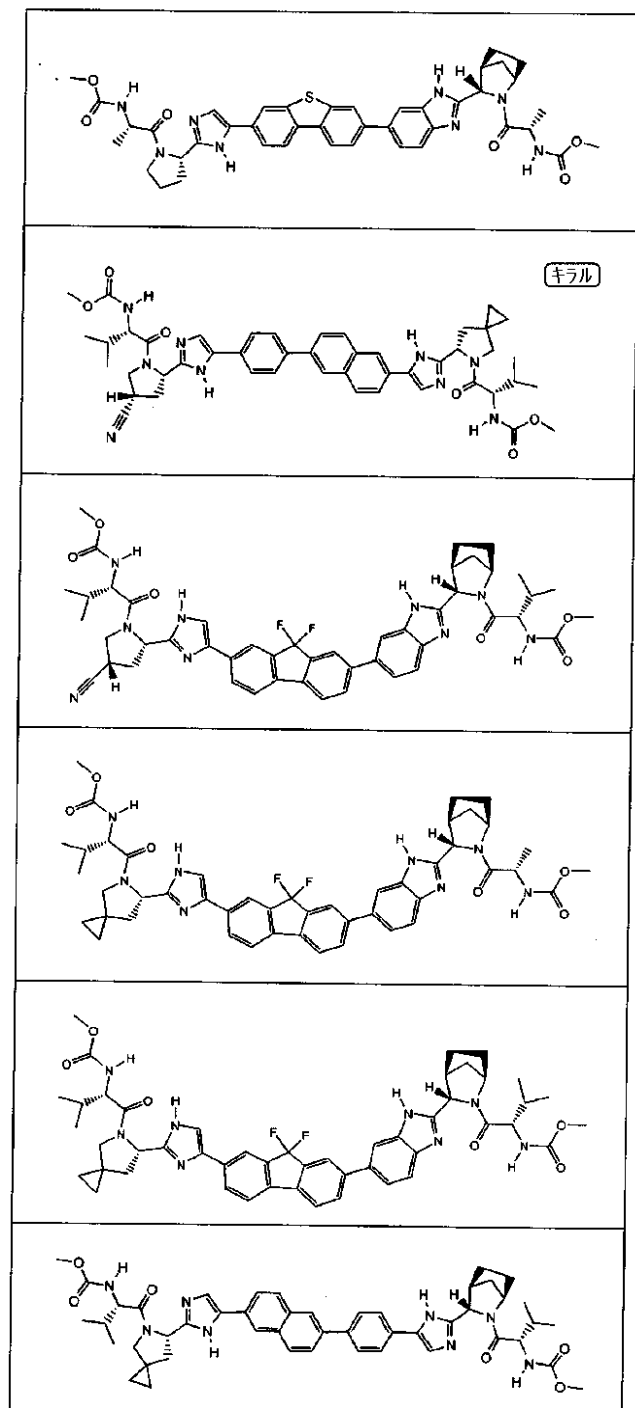
10

20

30

40

【化 1 4 9 2】



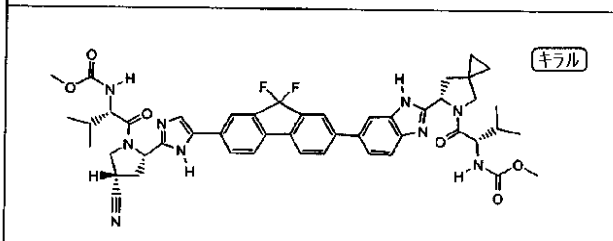
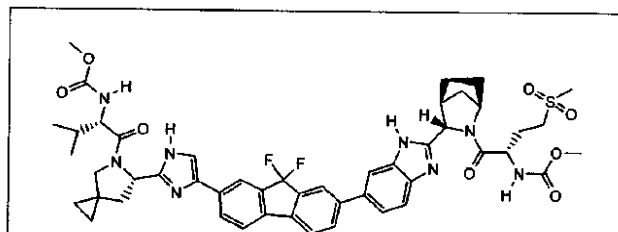
10

20

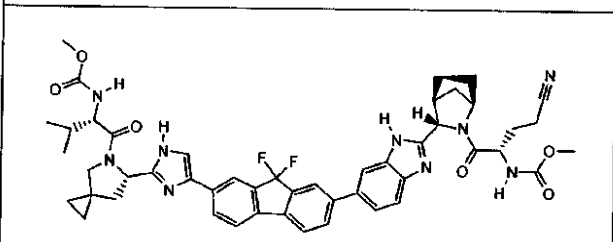
30

40

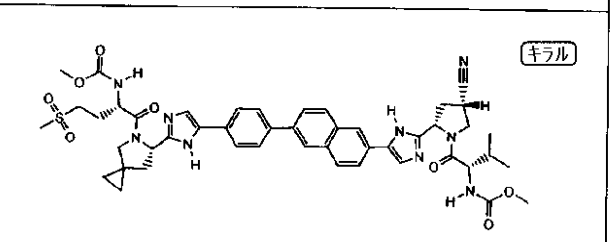
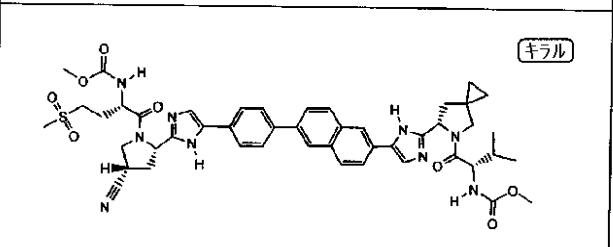
【化 1 4 9 3】



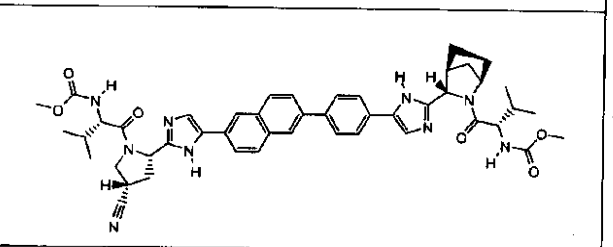
10



20

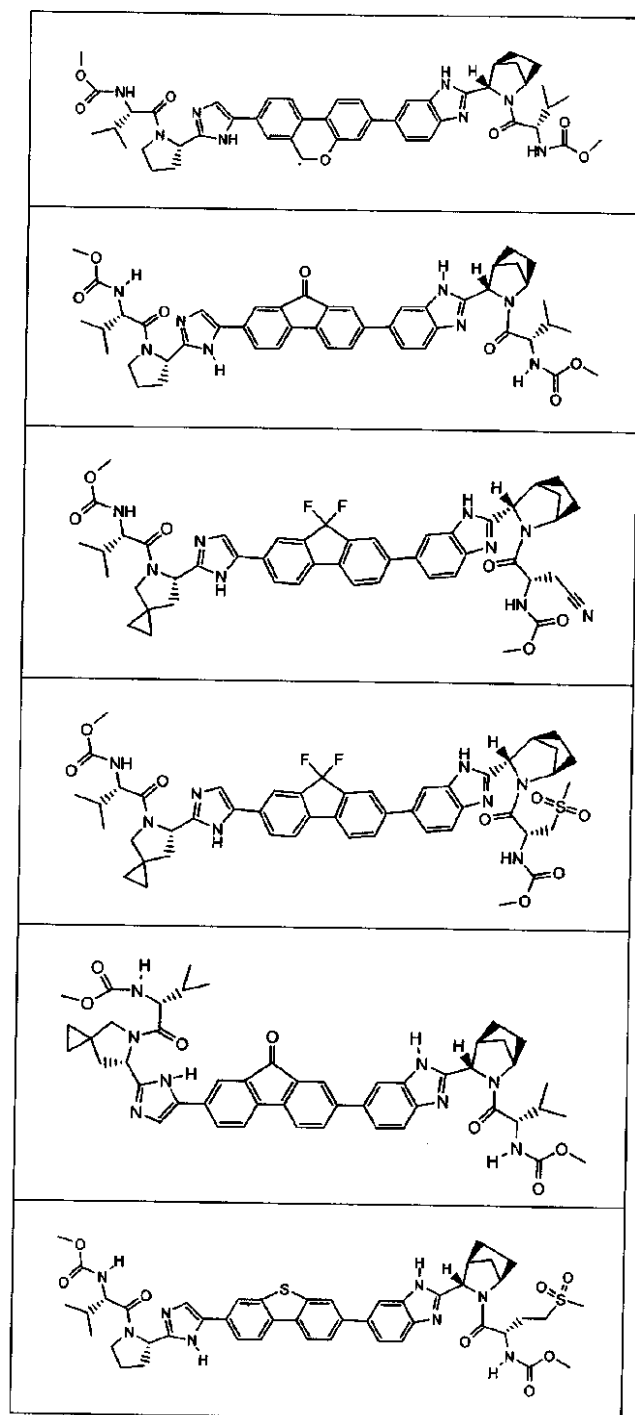


30



40

【化 1 4 9 4】



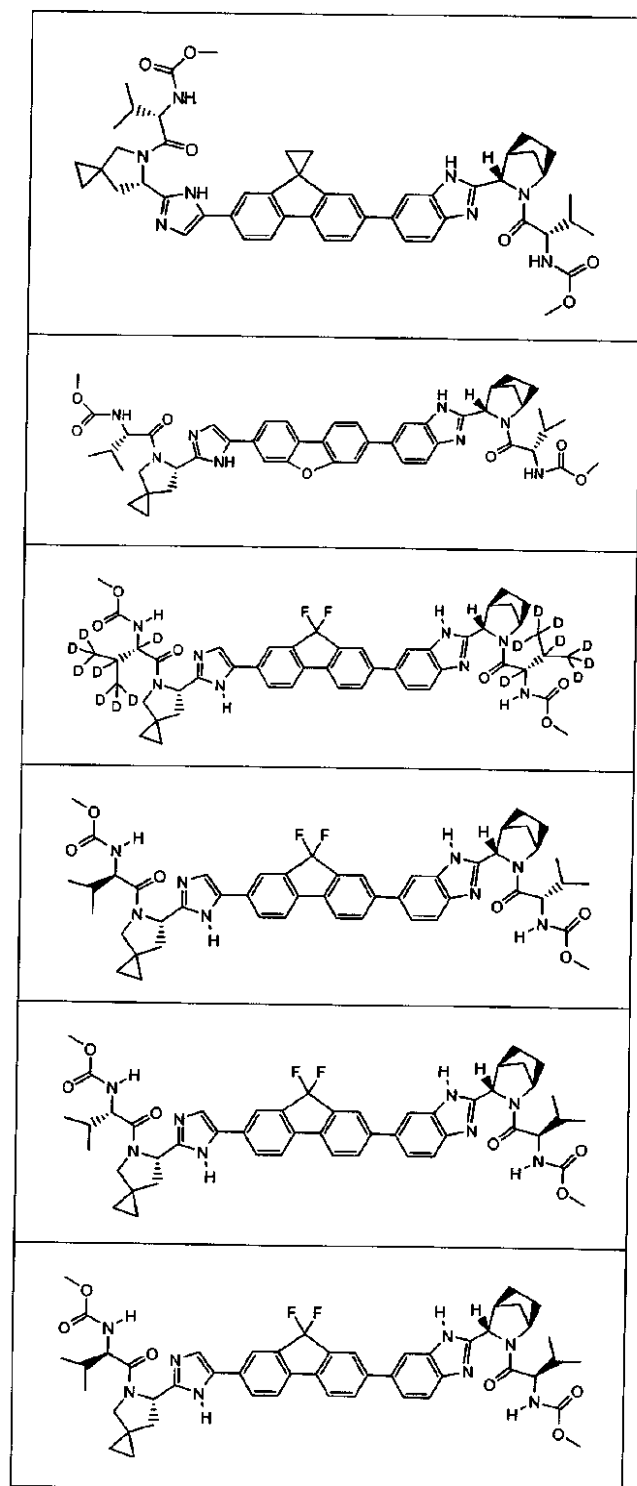
10

20

30

40

【化 1 4 9 5】



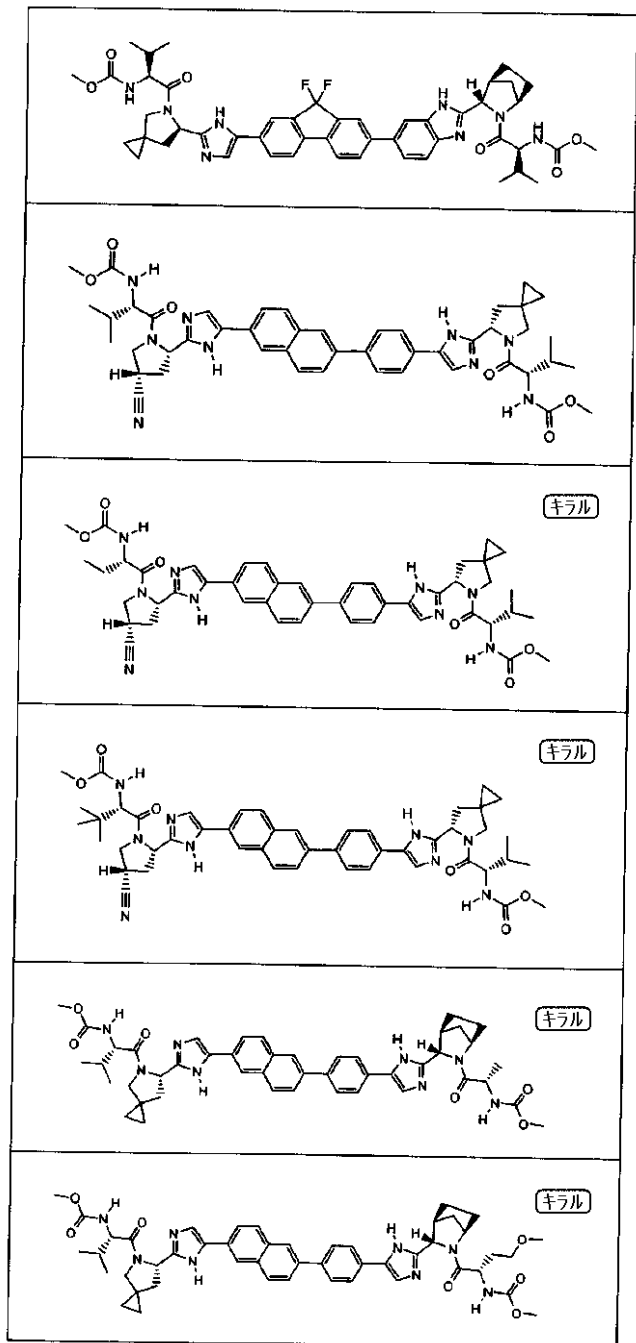
10

20

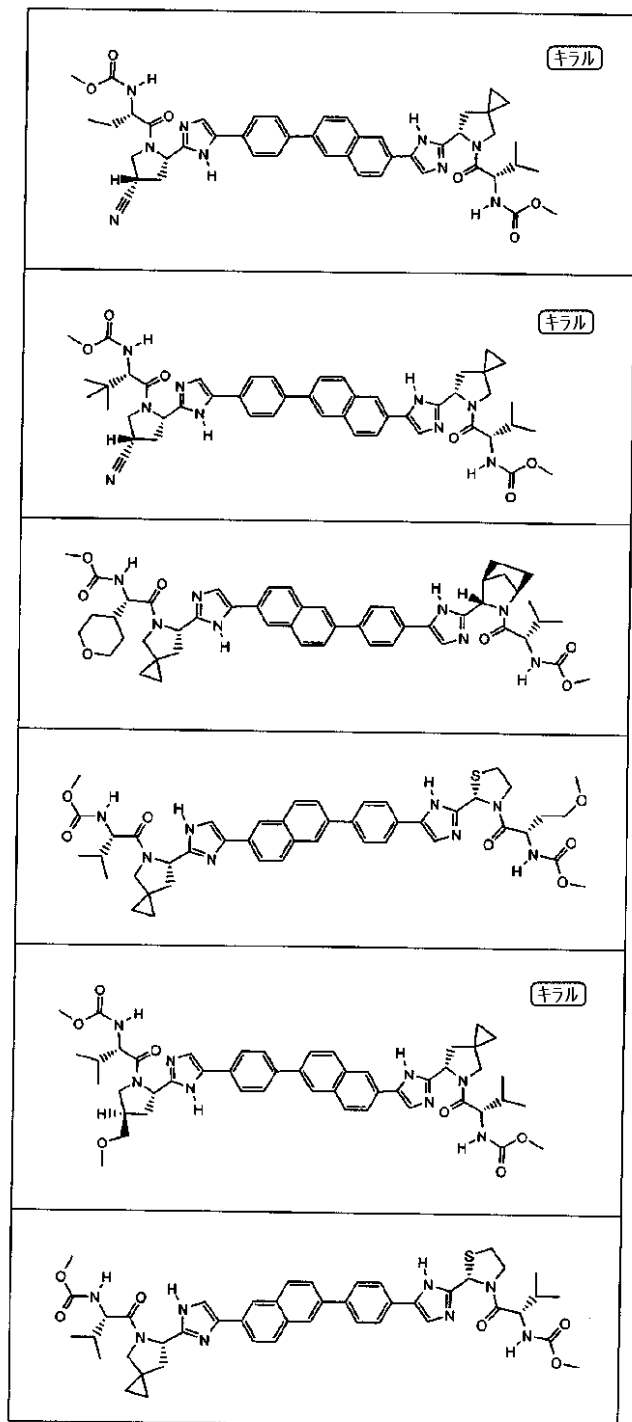
30

40

【化 1 4 9 6】



【化 1 4 9 7】



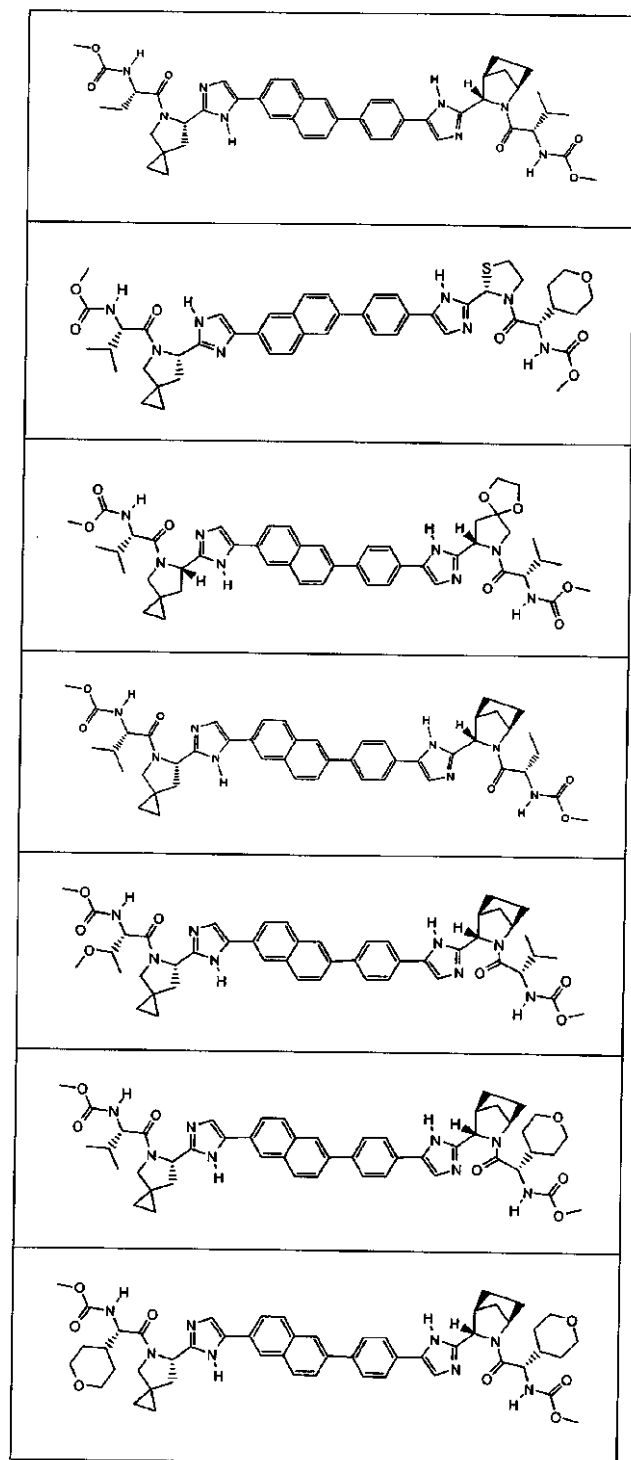
10

20

30

40

【化 1 4 9 8】



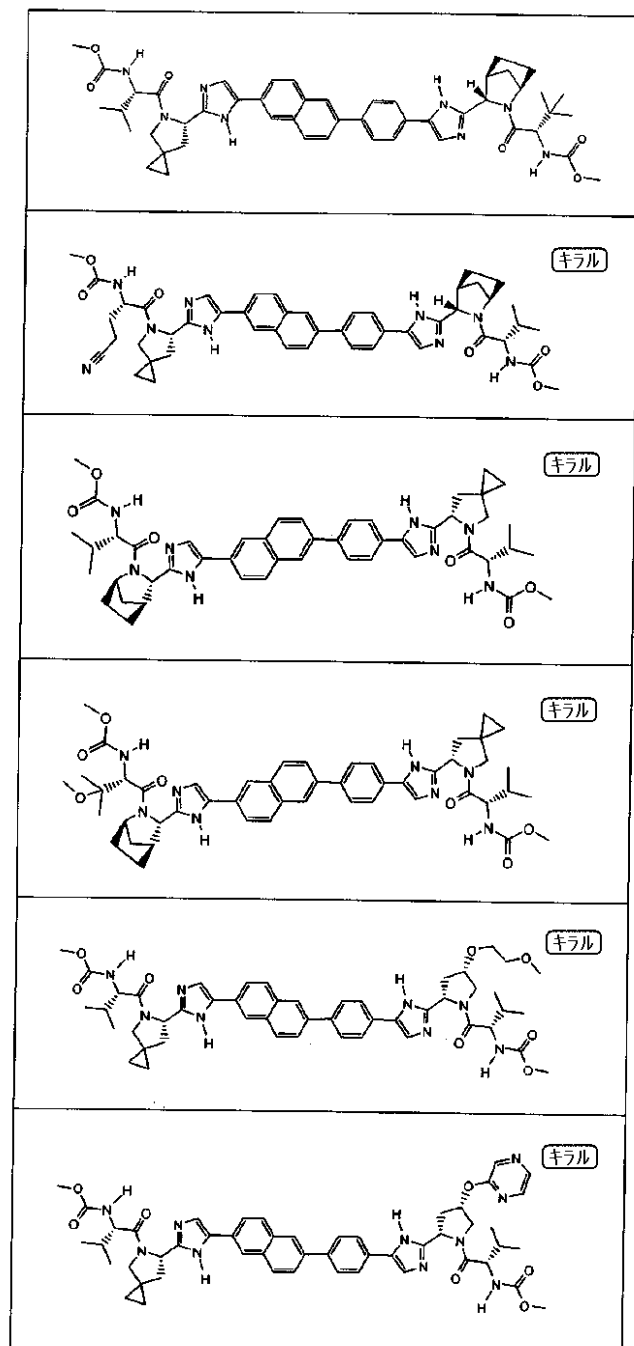
10

20

30

40

【化 1 4 9 9】



キラル

10

キラル

キラル

20

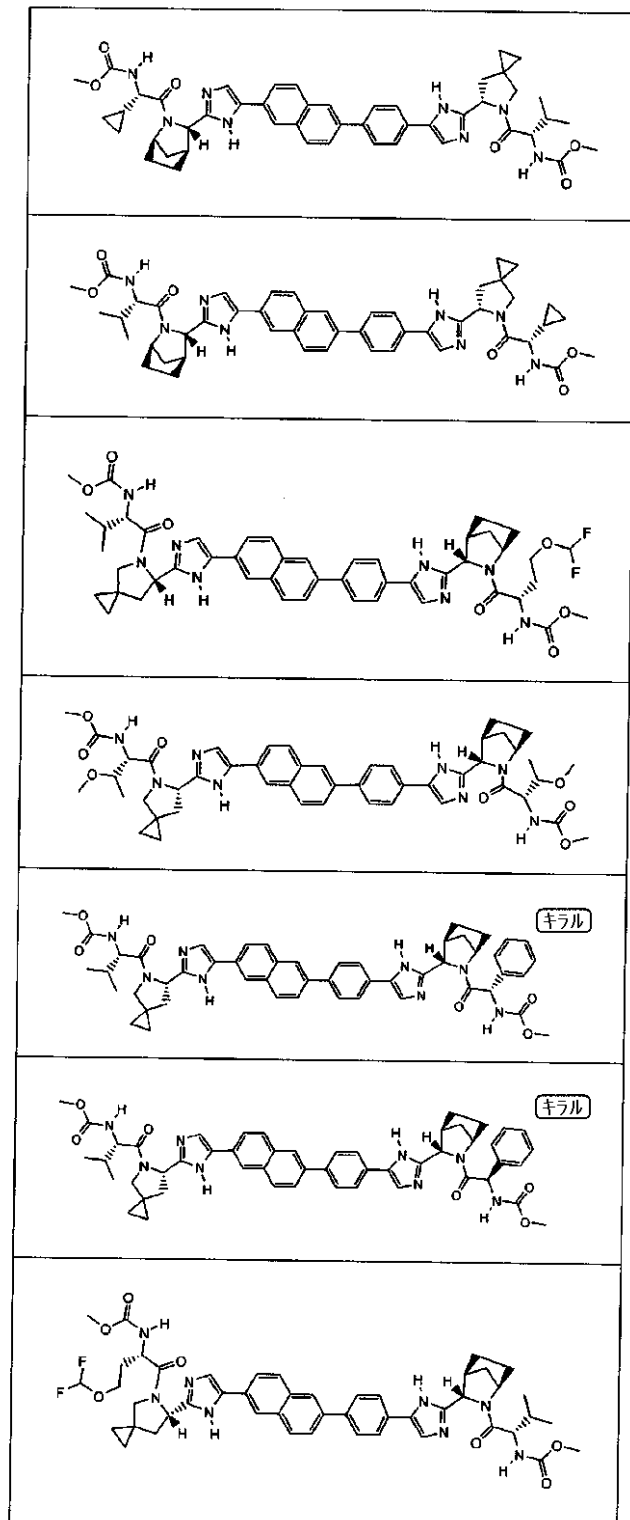
キラル

30

キラル

40

【化 1 5 0 0】



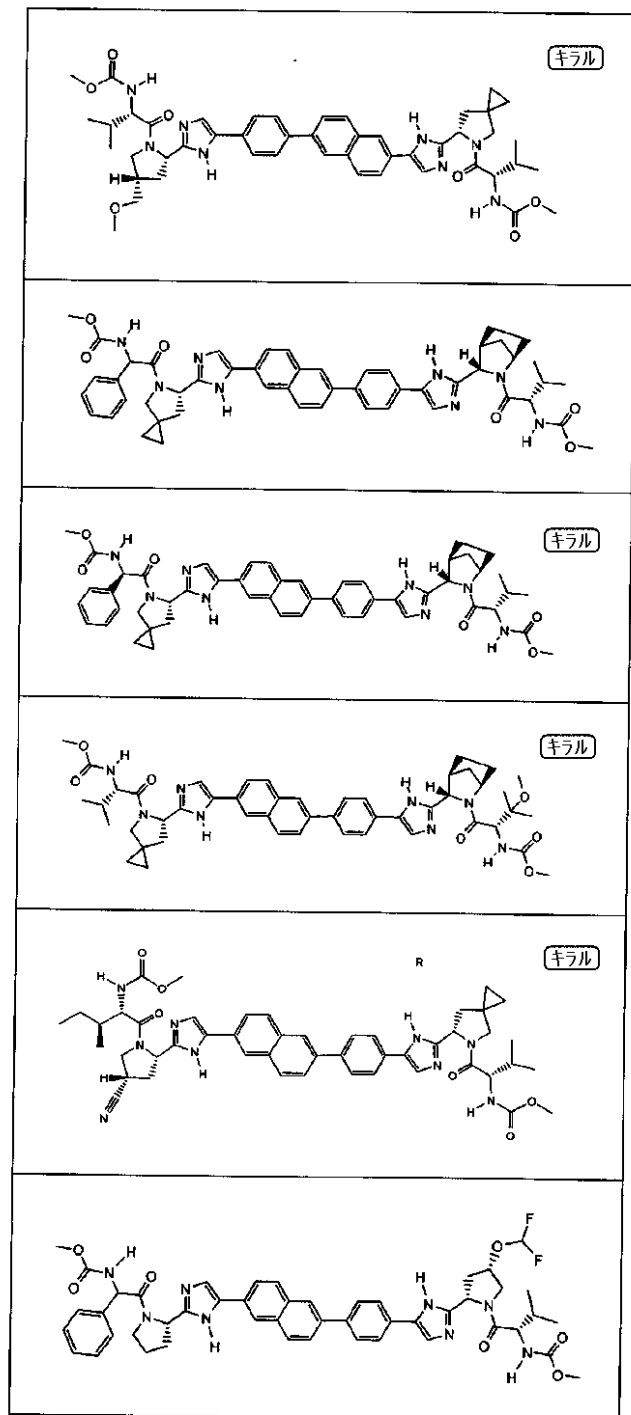
10

20

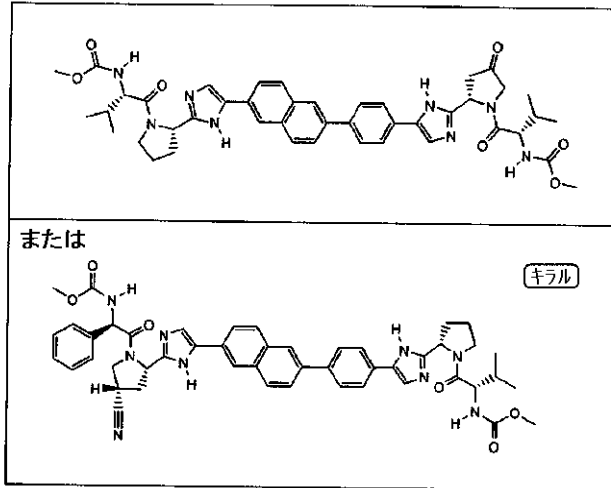
30

40

【化 1 5 0 1】



【化 1 5 0 2】



10

ではない、化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

20

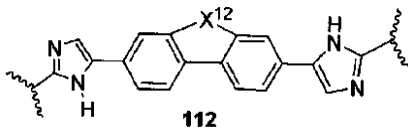
(項 1 7 1)

W^{1a} が式 1 1 6 である、上記項 1 7 0 に記載の化合物。

(項 1 7 2)

W^{1a} が：

【化 1 5 0 3】



30

である、上記項 1 7 0 に記載の化合物。

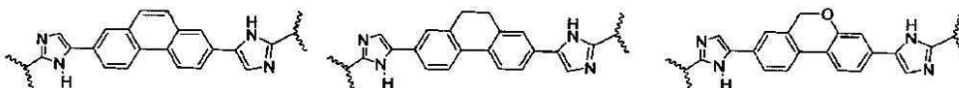
(項 1 7 3)

X^{12} が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CF_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 1 7 2 に記載の化合物。

(項 1 7 4)

W^{1a} が：

【化 1 5 0 4】



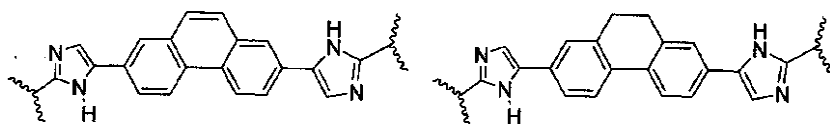
40

である、上記項 1 7 0 に記載の化合物。

(項 1 7 5)

W^{1a} が：

【化 1 5 0 5】



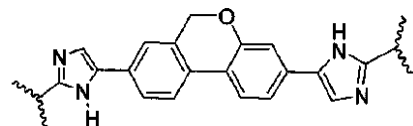
である、上記項 1 7 0 に記載の化合物。

(項 1 7 6)

10

W^{1 a} が：

【化 1 5 0 6】



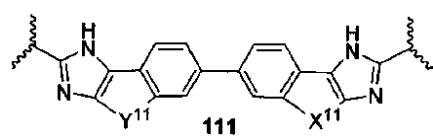
である、上記項 1 7 0 に記載の化合物。

20

(項 1 7 7)

W^{1 a} が：

【化 1 5 0 7】



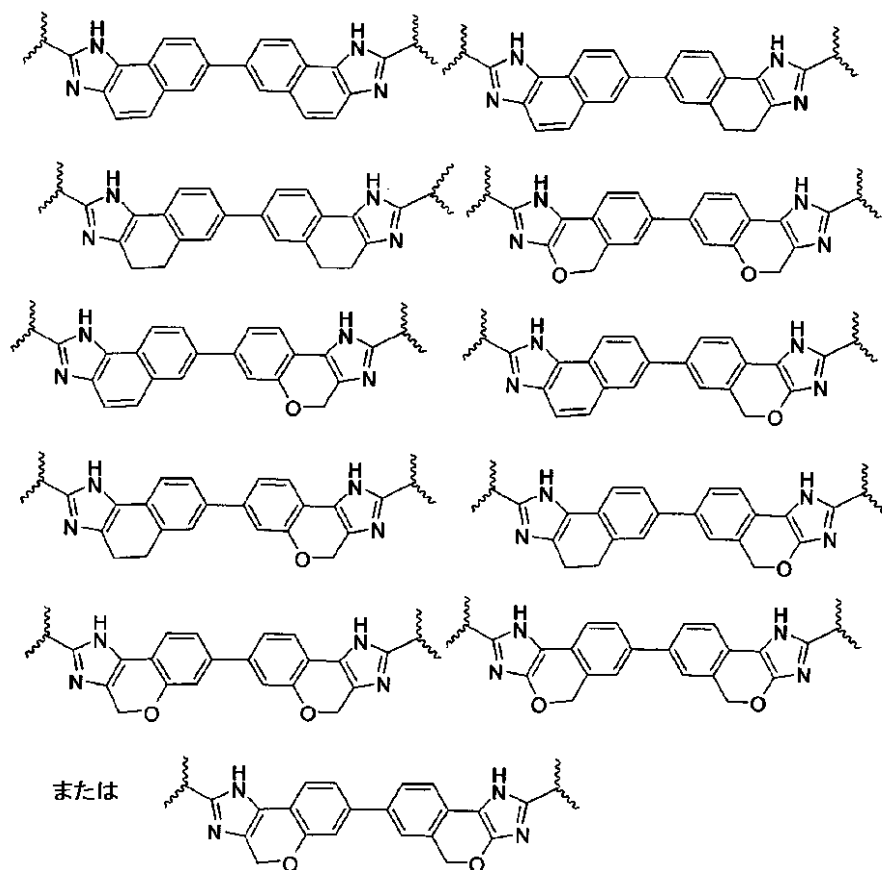
30

である、上記項 1 7 0 に記載の化合物。

(項 1 7 8)

W^{1 a} が：

【化 1 5 0 8】



10

20

30

40

50

である、上記項 170 に記載の化合物。

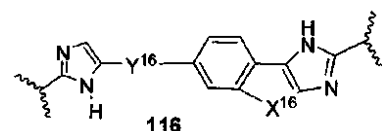
(項 182)

X^{13} は、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CF_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 181 に記載の化合物。

(項 183)

W^{1a} が：

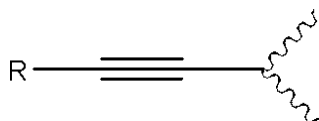
【化 1511】



10

であり、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【化 1512】



20

から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

X^{16} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ； $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり；そして

30

Y^{16} は、8 個～12 個の原子を含み、O、S、および N から選択される 1 個以上のヘテロ原子を必要に応じて含む、二環式芳香族環系であり、該二環式環系は、ハロ、ハロアルキル、アルキルおよびオキソから独立して選択される 1 個以上の基を必要に応じて伴う、

上記項 170 に記載の化合物。

(項 184)

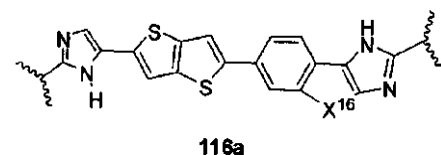
Y^{16} が、ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリン、およびキナゾリンである、請求項 183 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項 185)

W^{1a} が：

【化 1513】



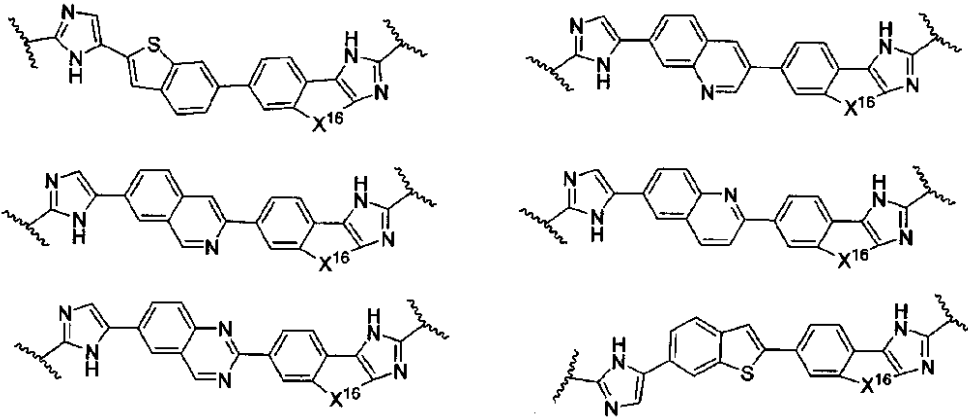
50

である、上記項 183 に記載の化合物。

(項 186)

W^{1a} が：

【化 1514】



10

20

である、上記項 183 に記載の化合物。

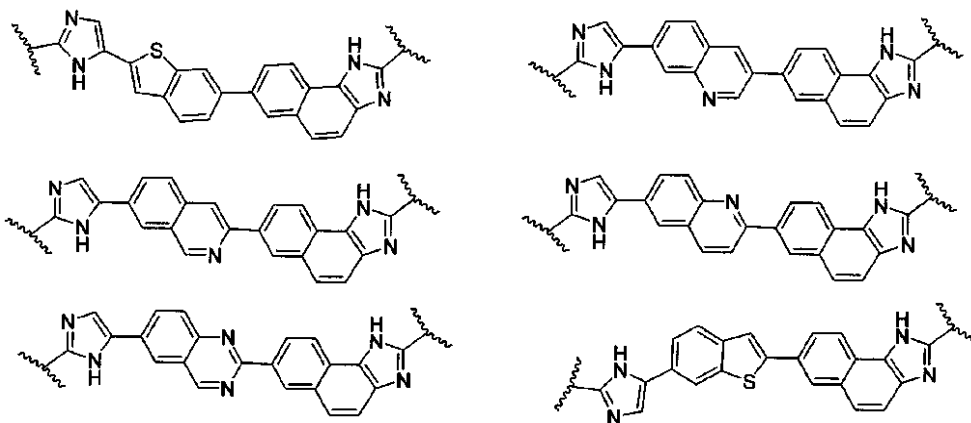
(項 187)

X¹⁶ は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、上記項 186 に記載の化合物。

(項 188)

W^{1a} が：

【化 1515】



30

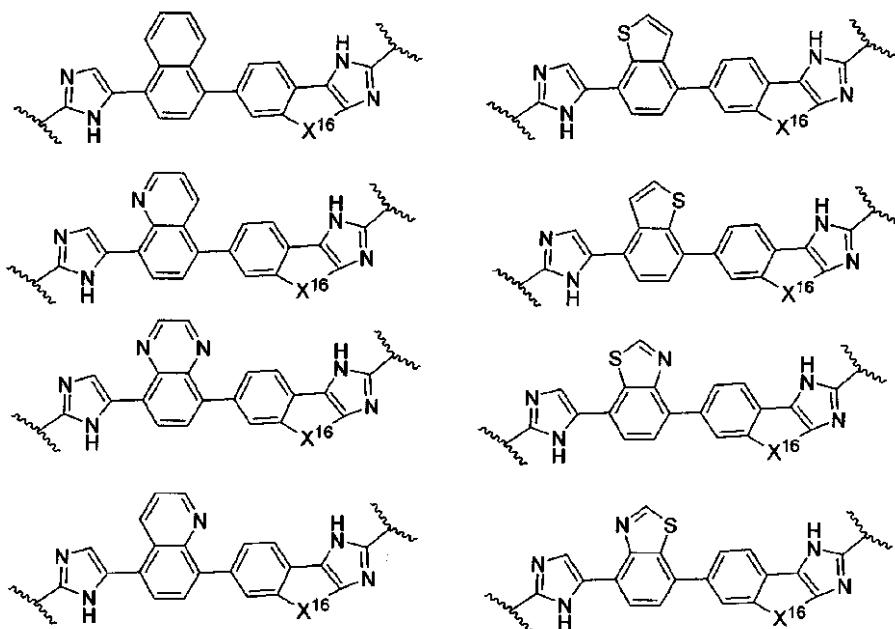
40

である、上記項 183 に記載の化合物。

(項 189)

W^{1a} が：

【化 1 5 1 6】



10

20

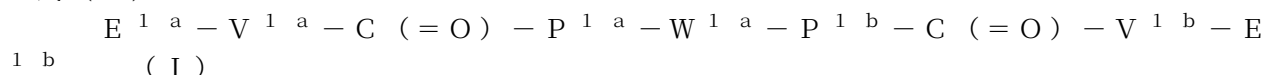
である、上記項 1 8 3 に記載の化合物。

(項 1 9 0)

X^{16} が、 CH_2-CH_2 、 CH_2-O 、 $O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-CF_2-$ 、または $CH=CH$ である、上記項 1 8 9 に記載の化合物。

(項 1 9 1)

式 (I) :



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグであって、式 (I) に

30

おいて：
 E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

P^{1a} および P^{1b} のうちの一方は、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；そして P^{1a} および P^{1b} のうちの他方は、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} および P^{30} から選択され；

40

各 E^0 は独立して、 $-NR^e R^d$ であり、ここで R^e および R^d は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$

50

カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^xR^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、該アリアルアルキル、該アリアルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリアル、ならびに該アリアルアルコキシカルボニル、該アリアルアルキル、該アリアルアルキルカルボニル、該アリアルカルボニル、該アリアルオキシカルボニル、および該アリアルスルホニルのアリアル部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリアル、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-NHR^{E^f}$ であり、ここで R^{E^f} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリアルアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリアルアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリアルアルキルにおいて、該アルキルは、3個までのアリアル基で置換され得、そして該アリアルアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換され；そしてアリアル部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリアル基、アリアルアルコキシ、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、該アリアルアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、該第二のアリアル基、該アリアルアルキルのアリアル部分、該アリアルカルボニルのアリアル部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そして該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^xR^y$ 、 (NR^xR^y) アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで該アリアルアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、該アリアル、該アリアルアルキルのアリアル部分；該アリアルカルボニルのアリアル部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

10

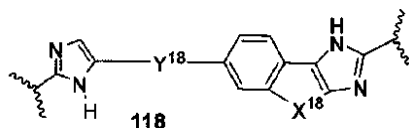
20

30

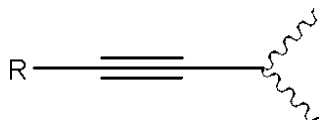
40

50

W^{1a}は：
【化1517】



であり、ここでW^{1a}は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および
【化1518】



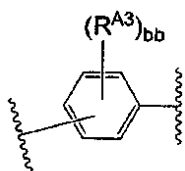
から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各Rは独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

Y¹⁸は、A⁰、A¹、A²、A³、A⁷、A¹⁵、A¹⁶、およびA²⁰から選択され；

各A⁰は独立して：

【化1519】



であり、ここで：

各R^{A3}は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニルから選択され；R^aおよびR^bは各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして各bbは独立して、0、1、2、3、または4であるか；または

各A⁰は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、該環は、1個、2個、3個、もしくは4個のR^{A3}基で必要に応じて置換されており；

各A¹は独立して：

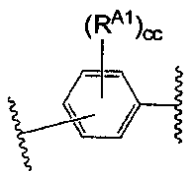
10

20

30

40

【化 1 5 2 0】



であり、ここで：

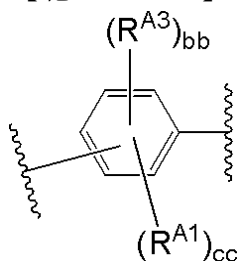
各 R^{A1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $\text{—アルキル}SO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；そして

各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

各 cc は独立して、1、2、3、または4であり；

各 A^2 は独立して：

【化 1 5 2 1】



であり、ここで：

各 R^{A1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $\text{—アルキル}SO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；

各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $\text{—}NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

R^a および R^b は独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

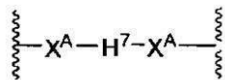
各 bb は、0、1、2、3、または4であり；各 cc は、1、2、3、または4であり

；そしてb bとc cとの合計は、1、2、3、または4であり；

各A³は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、該環は、1個以上のR^{A 1}基で置換されており、そして該環は、1個以上のR^{A 3}基で必要に応じて置換されており；

各A⁷は独立して；

【化1522】



10

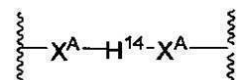
であり、ここで；

各H⁷は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、該H⁷は、R^{A 1}およびR^{A 3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各X^Aは独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず；そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各A^{1 5}は独立して；

【化1523】



20

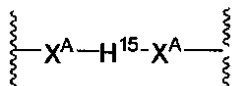
であり、ここで；

各H^{1 4}は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり、該三環式炭素環は、オキソ、R^{A 1}およびR^{A 3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各X^Aは独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各A^{1 6}は独立して；

【化1524】



30

であり、ここで；

各H^{1 5}は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、該三環式複素環は、少なくとも1個のヘテロ原子をその環系内に含み、該環系は、R^{A 1}およびR^{A 3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各X^Aは独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各A^{2 0}は独立して、5員または6員のヘテロアリール環であり、該ヘテロアリール環

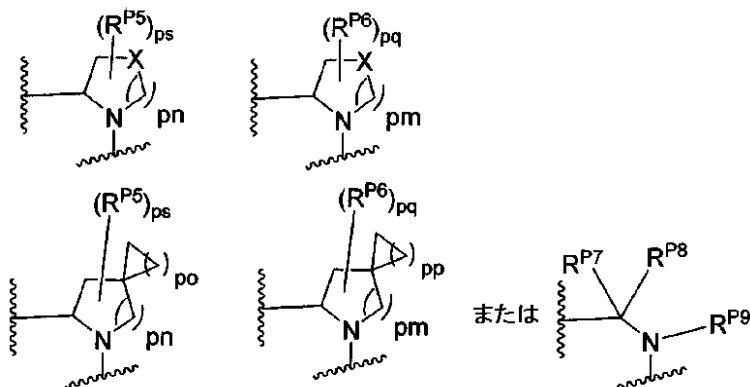
40

50

は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^0 は独立して；

【化 1 5 2 5】



10

であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；ただし、pn または pm が 0 である場合、X は、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；

20

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および -NR^{Pa}R^{Pb} から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および -NR^{Pa}R^{Pb} から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

30

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または 4 であり；

pm および pn は独立して、0、1、または 2 であり；

po および pp は独立して、1、2、または 3 であり；

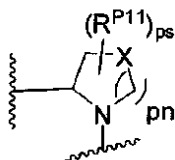
R^{P7} および R^{P8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および (NR^{Pa}R^{Pb}) アルキルから選択されるか；または R^{P7} および R^{P8} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員もしくは六員の飽和環を形成し、該飽和環は、NR^{Pz}、O、および S から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここで R^{Pz} は、水素およびアルキルから選択され；

40

R^{P9} は、水素およびアルキルから選択され；

各 P^1 は独立して；

【化 1 5 2 6】



50

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；ただし、p_nが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P 1 0}、およびC(R^{P 1 0})₂から選択され；

各R^{P 1 0}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{P a}R^{P b}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P a}およびR^{P b}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{P a}およびR^{P b}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つのR^{P 1 1}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^{h h}R^h、(NR^{h h}R^h)アルキル、(NR^{h h}R^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシミアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各R^{h h}は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂R^h、-C(=O)R^h、-C(=O)NR^hR^hであり；そして残りのR^{P 1 1}は独立して、R^{P 5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシミアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

p_sは、1、2、3、または4であり；

p_nは、0、1、または2であり；

各P³は独立して、式：

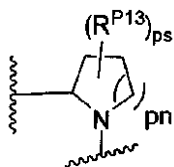
10

20

30

40

【化 1 5 2 7】



の環であり、該環において：

10

該環は、1 個以上のオキシ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

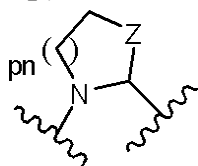
20

ps は、0、1、2、3、または 4 であり；

pn は、0、1、または 2 であり；

各 P^5 は独立して、式：

【化 1 5 2 8】



30

の環であり、該環において：

該環は、1 個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒にする場合、3 員～6 員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

40

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pn は、0、1、または 2 であり；

Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル

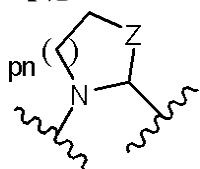
50

、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

10

各 P^6 は独立して、式：

【化1529】



20

の環であり、該環において：

該環は、1個以上のオキシで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

30

Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

pn は、0、1、または2であり；

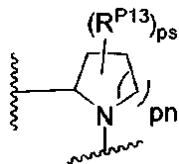
各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

40

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、該二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個の N 結合および1個の C 結合を介して結合しており；ここで該環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【化 1 5 3 0】



の環であり、該環において：

10

p_s は、2、3、4、5、または6であり；

p_n は、0、1または2であり；

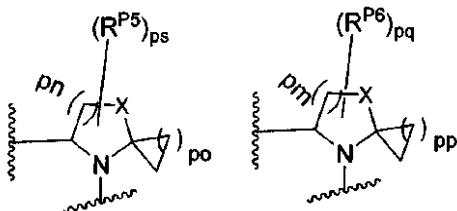
各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^P a R^P b$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

$R^P a$ および $R^P b$ は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または $R^P a$ および $R^P b$ は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

各 P^{10} は独立して：

【化 1 5 3 1】



30

であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；ただし、 p_n または p_m が0である場合、 X は、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^P a R^P b$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

40

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^P a R^P b$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

$R^P a$ および $R^P b$ は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または $R^P a$ および $R^P b$ は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p_q および p_s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

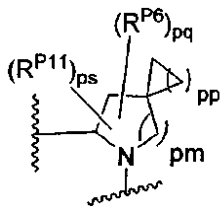
p_m および p_n は独立して、0、1、または2であり；

50

p o および p p は独立して、1、2、または3であり；

各 P^{12} は独立して；

【化1532】



10

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

p q は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p m は独立して、0、1、または2であり；

p p は独立して、1、2、または3であり；

p s は、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、(NR^hR^h)アルキル、(NR^hR^h)カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキ

30

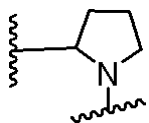
40

50

ル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各P^{1 5}は：

【化1533】



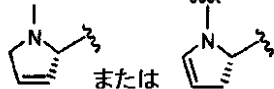
10

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

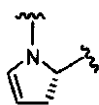
各P^{1 8}は：

【化1534】

または



または

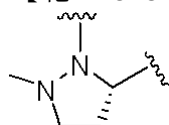


20

であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

各P^{1 9}は：

【化1535】

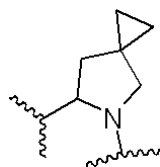


30

であり；

各P^{2 0}は：

【化1536】

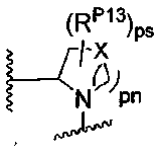


40

であり；

50

各 P^{30} は独立して、式：
【化 1537】



10

の環であり、

ps は 2 であり、

pn は、0、1 または 2 であり；

X は、O、S、S(O)、SO₂、または CH₂ から選択され；ただし、 pn が 0 である場合、 X は CH₂ であり、

各 R^{P13} は独立して、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合した 2 個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

20

各 R^a は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および (NR^cR^d)カルボニルから選択され；R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、-C(NCN)OR[']、および -C(NCN)NR^xR^y から選択され、ここで R['] は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の -NR^eR^f 基で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルア

30

40

50

ルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され；
 R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；
 そして

各 R^{9b} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル) アルケニル、(シクロアルキル) アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル) アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；

X^{18} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ である、

化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項 192)

W^{1a} が：

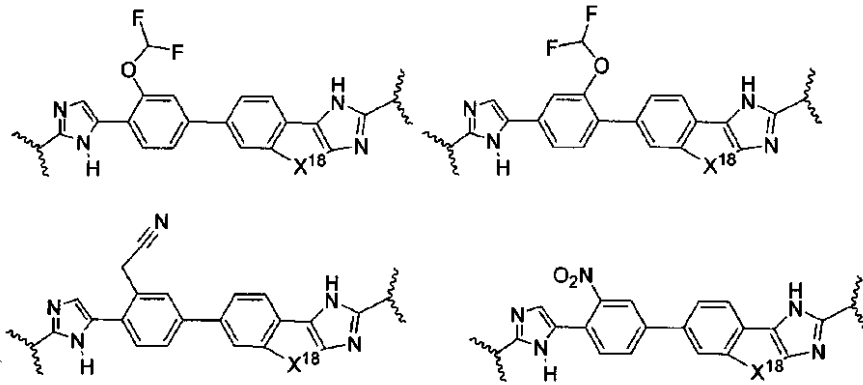
10

20

30

40

【化 1 5 3 8】



10

である、上記項 1 9 1 に記載の化合物。

(項 1 9 3)

X¹⁸ が：

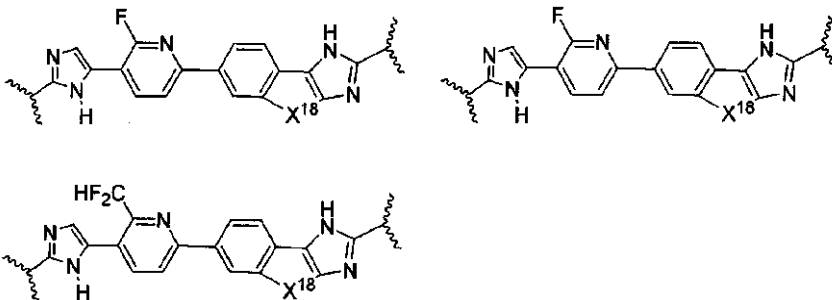
X¹⁶ は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、上記項 1 9 2 に記載の化合物。

20

(項 1 9 4)

W^{1a} が：

【化 1 5 3 9】



30

である、上記項 1 9 1 に記載の化合物。

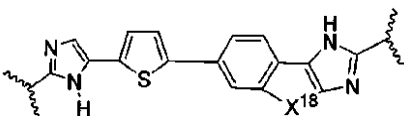
(項 1 9 5)

X¹⁸ が、X¹⁶ は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、上記項 1 9 4 に記載の化合物。

(項 1 9 6)

W^{1a} が：

【化 1 5 4 0】



である、上記項 1 9 1 に記載の化合物。

50

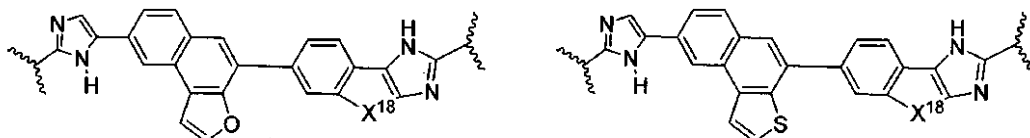
(項 1 9 7)

X^{18} が、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、上記項 1 9 6 に記載の化合物。

(項 1 9 8)

 W^{1a} が：

【化 1 5 4 1】



10

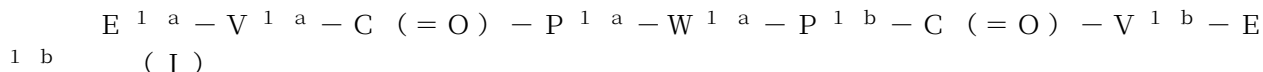
である、上記項 1 9 1 に記載の化合物。

(項 1 9 9)

X^{18} が、 X^{16} は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ である、上記項 1 9 8 に記載の化合物。

(項 2 0 0)

式 (I)：



20

の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグであって、式 (I) において：

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり；

30

各 E^0 は独立して、 $-\text{NR}^e \text{R}^f$ であり、ここで R^e および R^f は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(\text{NR}^e \text{R}^f)$ アルキル、 $(\text{NR}^e \text{R}^f)$ アルキルカルボニル、 $(\text{NR}^e \text{R}^f)$ カルボニル、 $(\text{NR}^e \text{R}^f)$ スルホニル、 $-\text{C}(\text{NCN})\text{OR}'$ 、および $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^x \text{R}^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-\text{NR}^e \text{R}^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキ

40

50

シ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-NHR^{E^f}$ であり、ここで R^{E^f} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、該アルキルは、3 個までのアリール基で置換され得、そして該アリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される 1 個または 2 個のさらなる基で必要に応じて置換され；そしてアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、該第二のアリール基、該アリールアルキルのアリール部分、該アリールカルボニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；そして該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、該アリール、該アリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

P^{1a} および P^{1b} は各々独立して、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

各 P^0 は独立して：

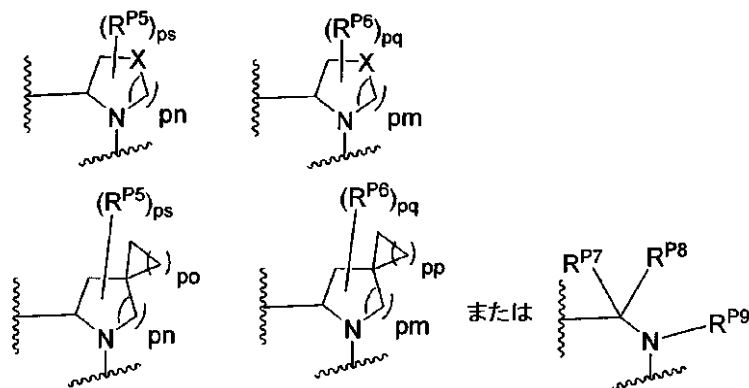
10

20

30

40

【化 1 5 4 2】



10

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

30

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

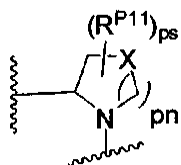
R^{P7}およびR^{P8}は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および(NR^{Pa}R^{Pb})アルキルから選択されるか；またはR^{P7}およびR^{P8}は、これらが結合している炭素原子と一緒に、五員もしくは六員の飽和環を形成し、該飽和環は、NR^{Pz}、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここでR^{Pz}は、水素およびアルキルから選択され；

R^{P9}は、水素およびアルキルから選択され；

各P¹は独立して；

40

【化 1 5 4 3】



であり、ここで：

50

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

10

少なくとも1つのR^{P11}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^{hh}R^h、(NR^{hh}R^h)アルキル、(NR^{hh}R^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各R^{hh}は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂R^h、-C(=O)R^h、-C(=O)NR^hR^hであり；そして残りのR^{P11}は独立して、R^{P5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

20

30

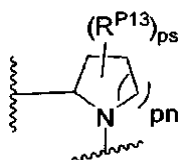
40

psは、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各P³は独立して、式：

【化1544】



50

の環であり、該環において：

該環は、1個以上のオキシ基で置換されており；

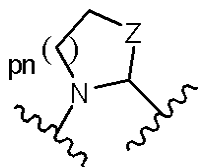
各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

p_s は、0、1、2、3、または4であり；

p_n は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【化1545】



の環であり、該環において：

該環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p_n は、0、1、または2であり；

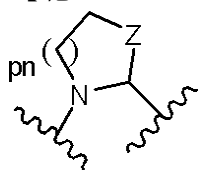
Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシ

アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【化 1 5 4 6】



10

の環であり、該環において：

該環は、1 個以上のオキソで置換されており、そして 1 個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

pn は、0、1、または 2 であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

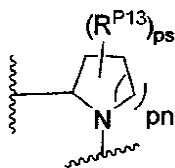
30

各 P^7 は、有橋の 5 員～15 員の二環式複素環式環であり、該二環式複素環式環は、式 I の化合物の残りの部分に、1 個の N 結合および 1 個の C 結合を介して結合しており；ここで該環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

40

各 P^8 は独立して、式：

【化 1 5 4 7】



50

の環であり、該環において：

p_s は、2、3、4、5、または6であり；

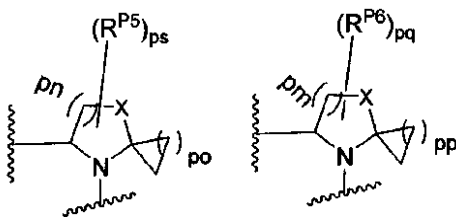
p_n は、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【化1548】



であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；ただし、 p_n または p_m が0である場合、 X は、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

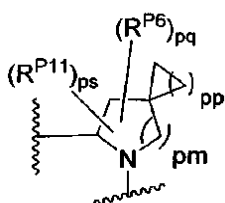
p_q および p_s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p_m および p_n は独立して、0、1、または2であり；

p_o および p_p は独立して、1、2、または3であり；

各 P^{12} は独立して：

【化1549】



10

20

30

40

50

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm は独立して、0、1、または2であり；

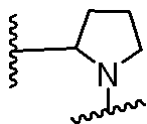
pp は独立して、1、2、または3であり；

ps は、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、(NR^hR^h) アルキル、(NR^hR^h) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【化1550】



10

20

30

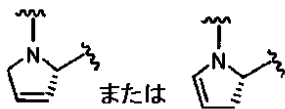
40

50

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【化 1551】

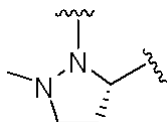


10

であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換されており；

各 P^{19} は：

【化 1552】

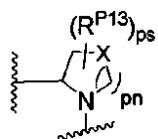


20

であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【化 1553】



30

の環であり、

ps は 2 であり、

pn は、0、1 または 2 であり；

40

X は、O、S、S(O)、 SO_2 、または CH_2 から選択され；ただし、 pn が 0 である場合、 X は CH_2 であり、

各 R^{P13} は独立して、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル- SO_2 -アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合した 2 個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シク

50

ロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル
 キルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ
 ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、
 および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アル
 ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル
 キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボ
 ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリール
 オキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル
 カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f)
 アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、
 および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から
 選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、
 該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、およ
 び該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$ 基
 で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキ
 シカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボ
 ニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘ
 テロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアル
 キル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘ
 テロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、
 シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1
 個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立し
 て、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル
 、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアル
 キル、 $-(NR^XR^Y)$ アルキル、および $-(NR^XR^Y)$ カルボニルから選択され；
 R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニ
 ル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、
 非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^X'R^Y')$ カルボニルから
 選択され、ここで R^X' および R^Y' は独立して、水素およびアルキルから選択され；
 各 R^9b は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アル
 コキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリー
 ルアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シク
 ロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアル
 キルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテ
 ロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒド
 ロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、
 および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アル
 ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル
 キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボ
 ニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリール
 オキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、
 ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカル
 ボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリル
 カルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f)
 アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、
 および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から
 選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、

10

20

30

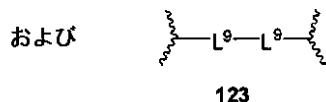
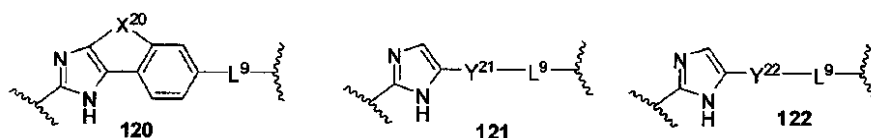
40

50

該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；

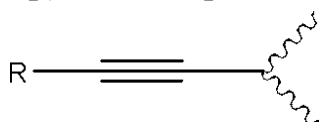
W^{1a} は：

【化1554】



から選択され、ここで各 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【化1555】



から独立して選択される1個以上（例えば、1個、2個、3個、もしくは4個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各Rは独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

X^{20} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ； $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

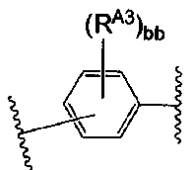
Y^{21} は、8個～12個の原子を含み、O、S、およびNから選択される1個以上のヘテロ原子を必要に応じて含む、二環式芳香族環系であり、該二環式環系は、ハロ、ハロアルキル、アルキルおよびオキソから独立して選択される1個以上の基を必要に応じて伴い

;

Y^{22} は、 A^0 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^7 、 A^{15} 、 A^{16} 、および A^{20} から選択され；

各 A^0 は独立して；

【化 1556】



10

であり、ここで；

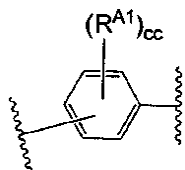
各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして各 bb は独立して、0、1、2、3、または4であるか；あるいは

20

各 A^0 は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、該環は、1個、2個、3個、もしくは4個の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

各 A^1 は独立して；

【化 1557】



30

であり、ここで；

各 R^{A1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；そして

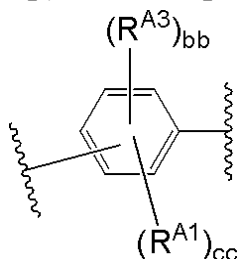
40

各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

各 cc は独立して、1、2、3、または4であり；

各 A^2 は独立して；

【化 1 5 5 8】



10

であり、ここで：

各 R^{A1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SO_2R^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；

各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニルから選択され； R^a および R^b が各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；

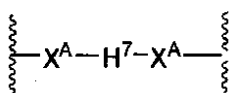
R^a および R^b は独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各 bb は、0、1、2、3、または4であり；各 cc は、1、2、3、または4であり；そして bb と cc との合計は、1、2、3、または4であり；

各 A^3 は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、該環は、1個以上の R^{A1} 基で置換されており、そして該環は、1個以上の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

各 A^7 は独立して：

【化 1 5 5 9】



40

であり、ここで：

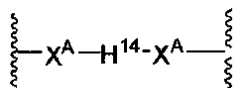
各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、該 H^7 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず；そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^{15} は独立して：

50

【化 1 5 6 0】



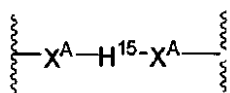
であり、ここで：

各 H^{14} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり、該三環式炭素環は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、H またはアルキルから選択され；

各 A^{16} は独立して：

【化 1 5 6 1】



であり、ここで：

各 H^{15} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、該三環式複素環は、少なくとも 1 個のヘテロ原子をその環系内に含み、該環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、アルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、H またはアルキルから選択され；

各 A^{20} は独立して、5 員または 6 員のヘテロアリール環であり、該ヘテロアリール環は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 L^9 は独立して、縮合した四環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該複素環式環系は、オキソ、ハロ、 $-R^{L9}$ 、 $-OR^{L9}$ 、 $-SR^{L9}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{L9})C(=O)R^{L9}$ 、 $-C(=O)R^{L9}$ 、 $-OC(=O)R^{L9}$ 、 $-C(O)OR^{L9}$ 、 $-C(=O)NR^{L9}$ 、 $-S(=O)R^{L9}$ 、 $-S(=O)_2OR^{L9}$ 、 $-S(=O)_2R^{L9}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{L9}$ 、 $-S(=O)_2NR^{L9}$ 、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 R^{L9} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；そして

R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択される、

化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項 2 0 1)

10

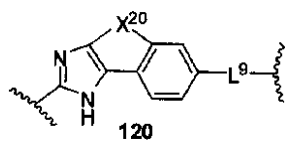
20

30

40

50

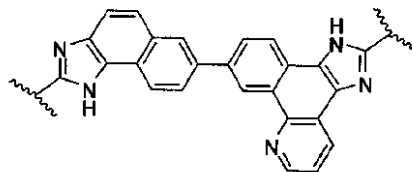
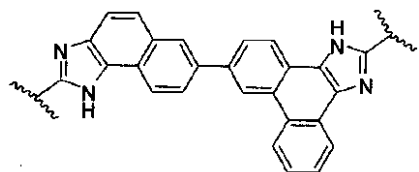
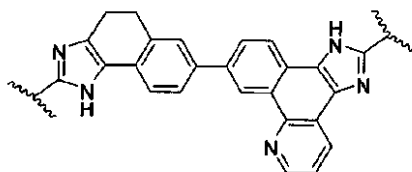
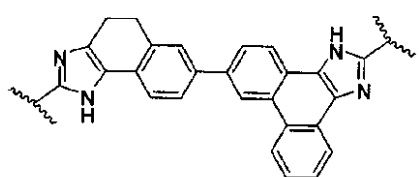
W^{1a}が：
【化1562】



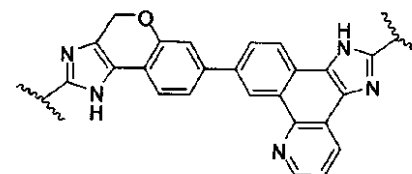
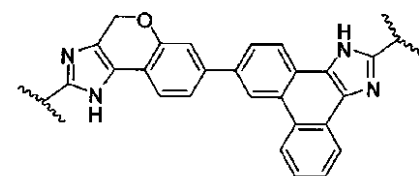
である、上記項200に記載の化合物。
(項202)

10

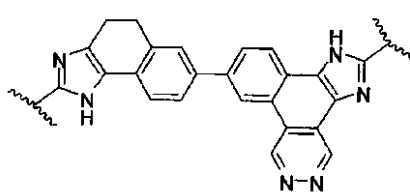
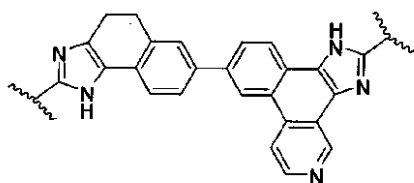
W^{1a}が：
【化1563】



20

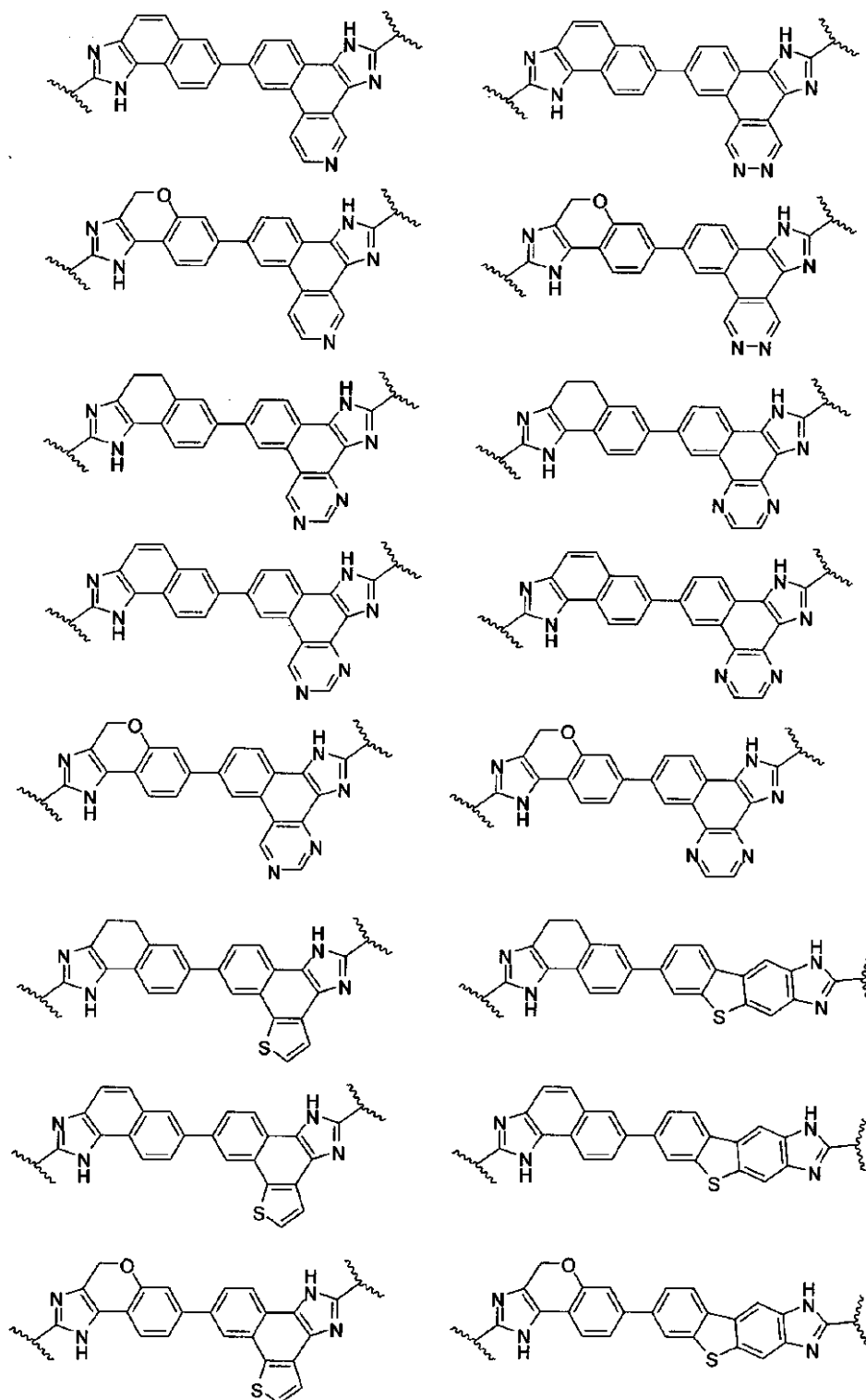


30



40

【化 1 5 6 4】



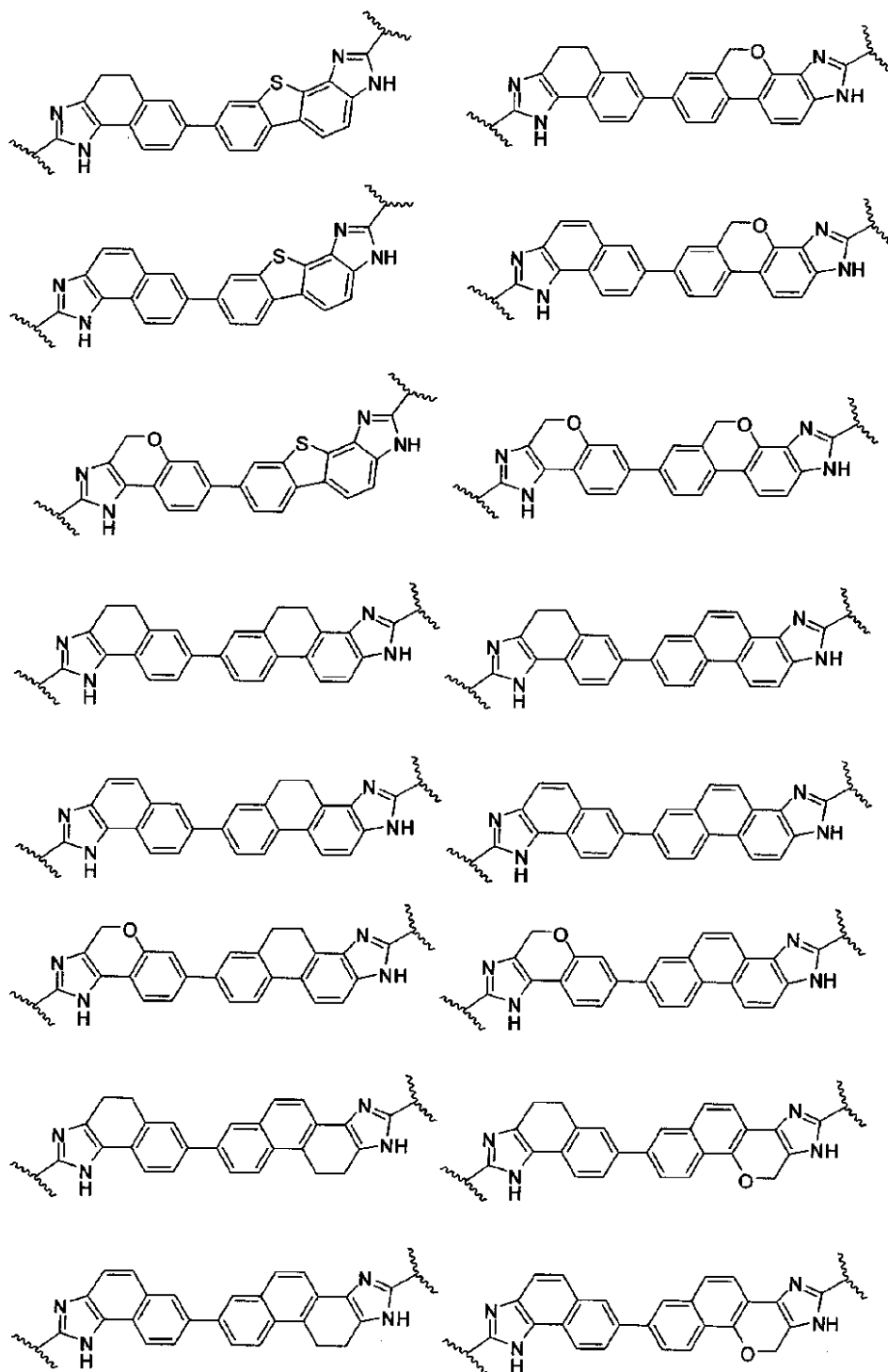
10

20

30

40

【化 1 5 6 5】



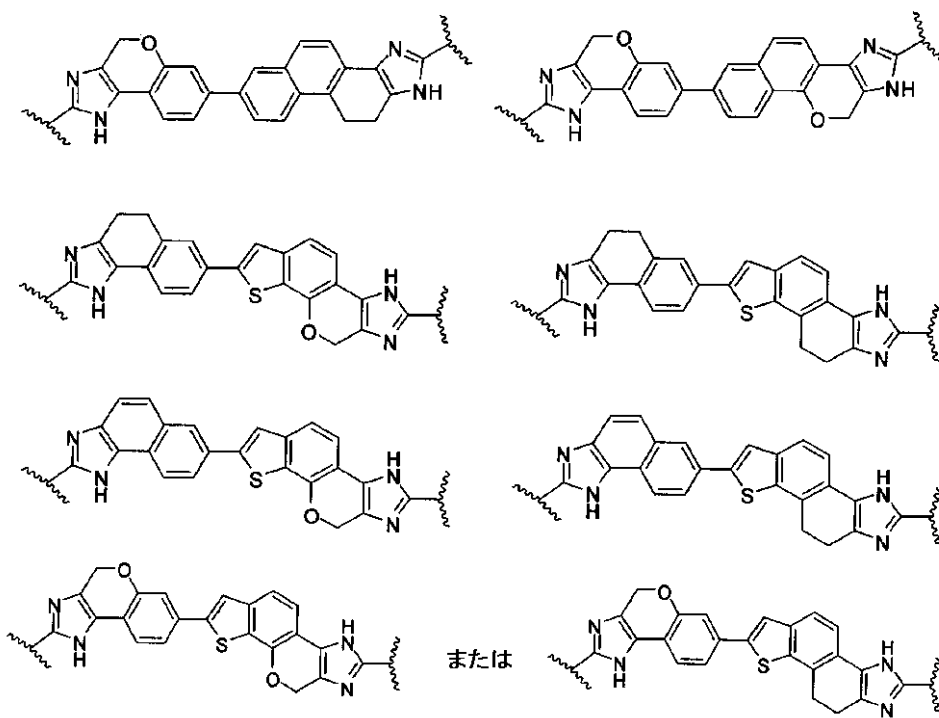
10

20

30

40

【化 1 5 6 6】



10

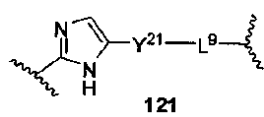
20

である、上記項 200 に記載の化合物。

(項 203)

W^{1a} が：

【化 1 5 6 7】



121

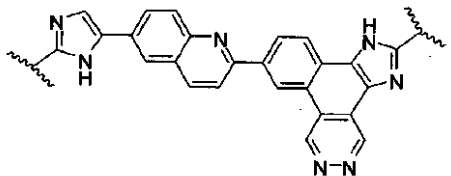
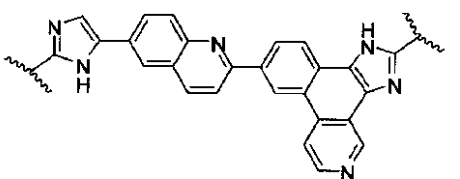
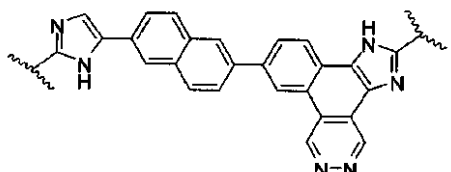
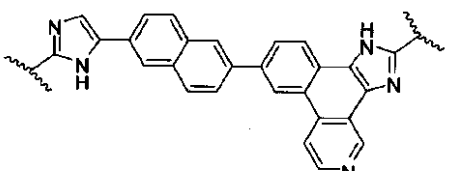
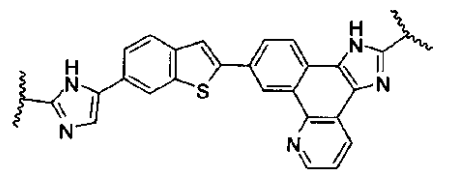
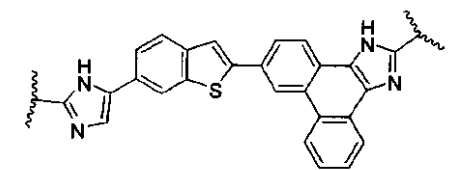
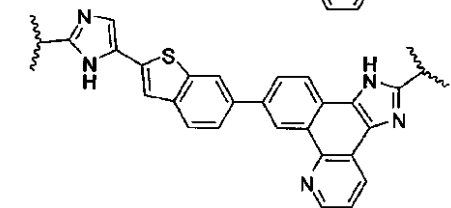
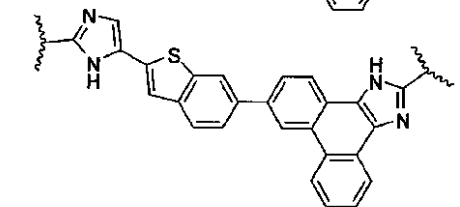
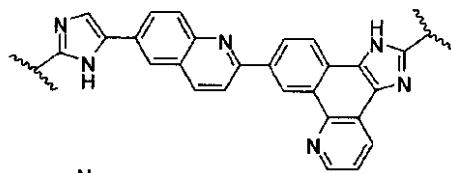
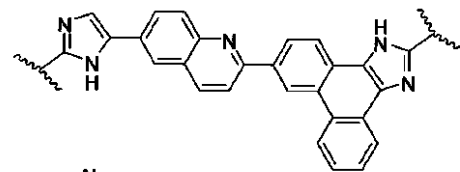
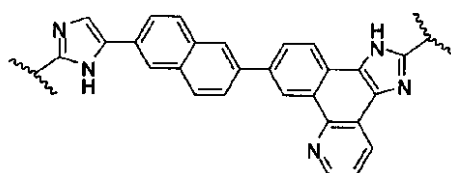
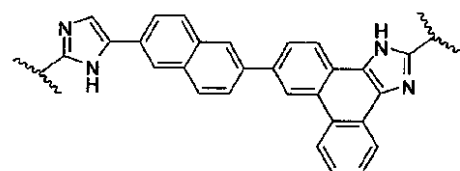
30

である、上記項 200 に記載の化合物。

(項 204)

W^{1a} が：

【化 1 5 6 8】

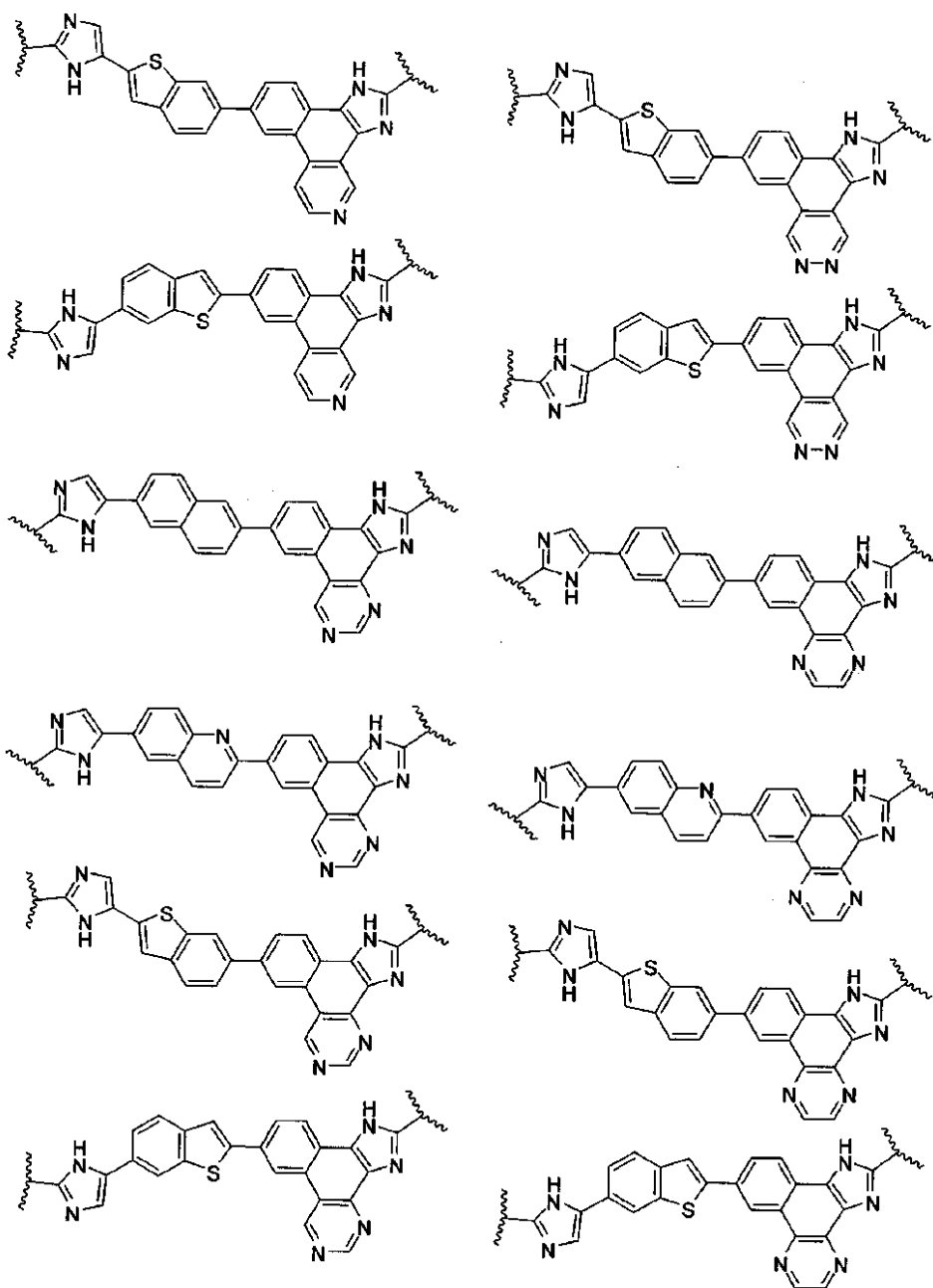


10

20

30

【化 1 5 6 9】



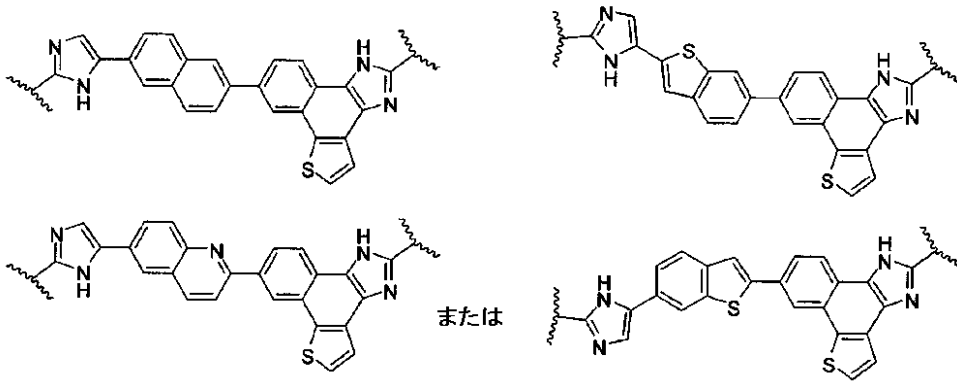
10

20

30

40

【化 1 5 7 0】



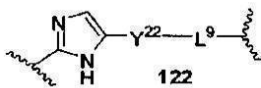
10

である、上記項 2 0 0 に記載の化合物。

(項 2 0 5)

W^{1 a} が：

【化 1 5 7 1】



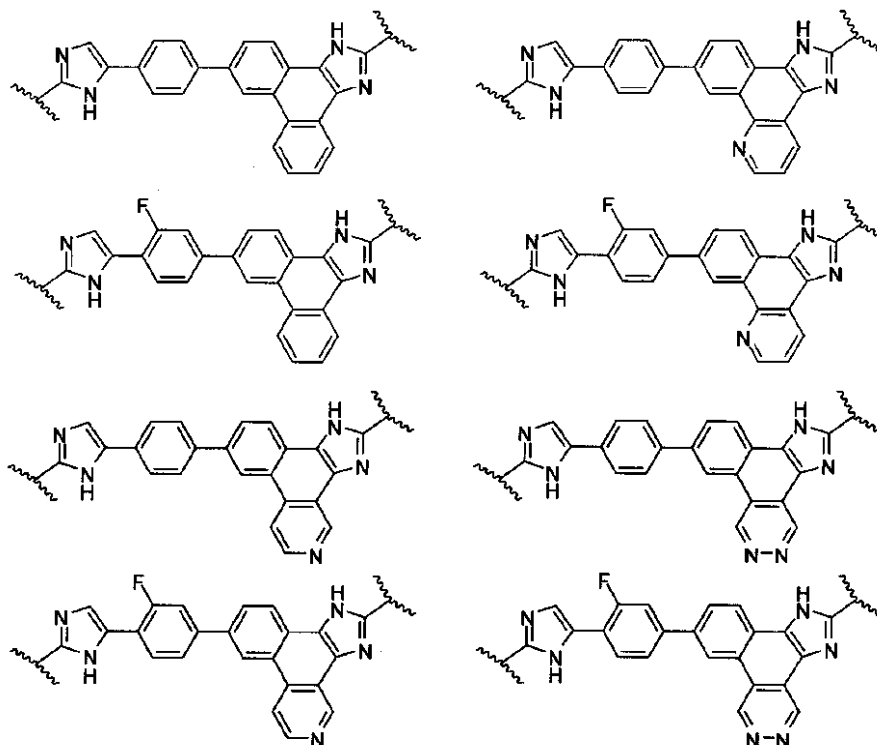
20

である、上記項 2 0 0 に記載の化合物。

(項 2 0 6)

W^{1 a} が：

【化 1 5 7 2】

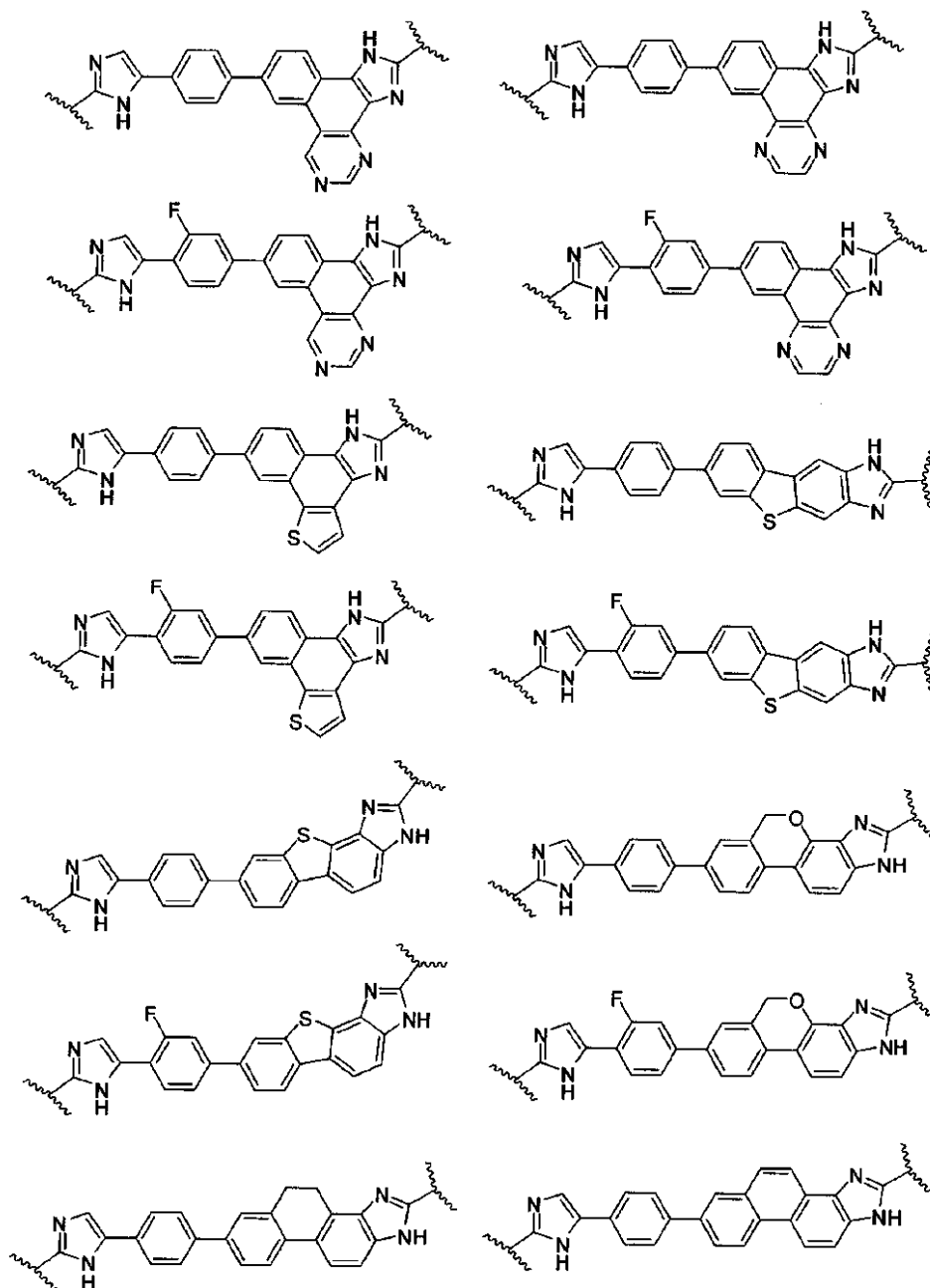


30

40

50

【化 1 5 7 3】



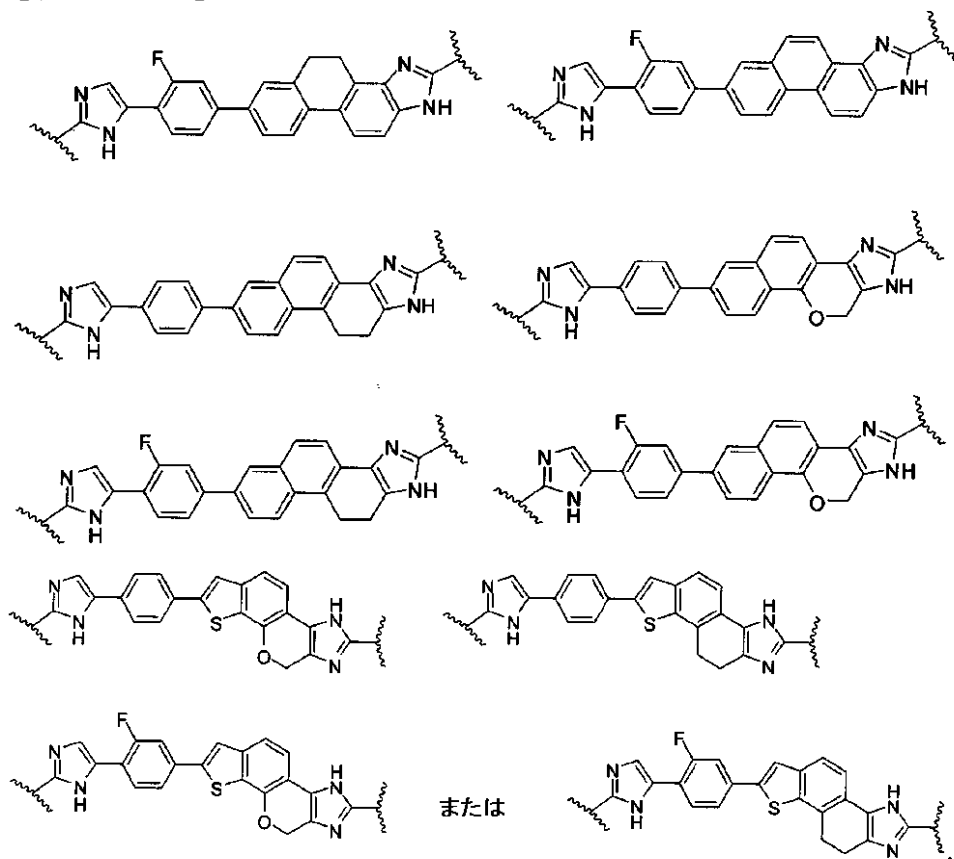
10

20

30

40

【化 1 5 7 4】

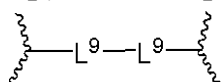


である、上記項 200 に記載の化合物。

(項 207)

W^{1a} が：

【化 1 5 7 5】



123

である、上記項 200 に記載の化合物。

(項 208)

W^{1a} が：

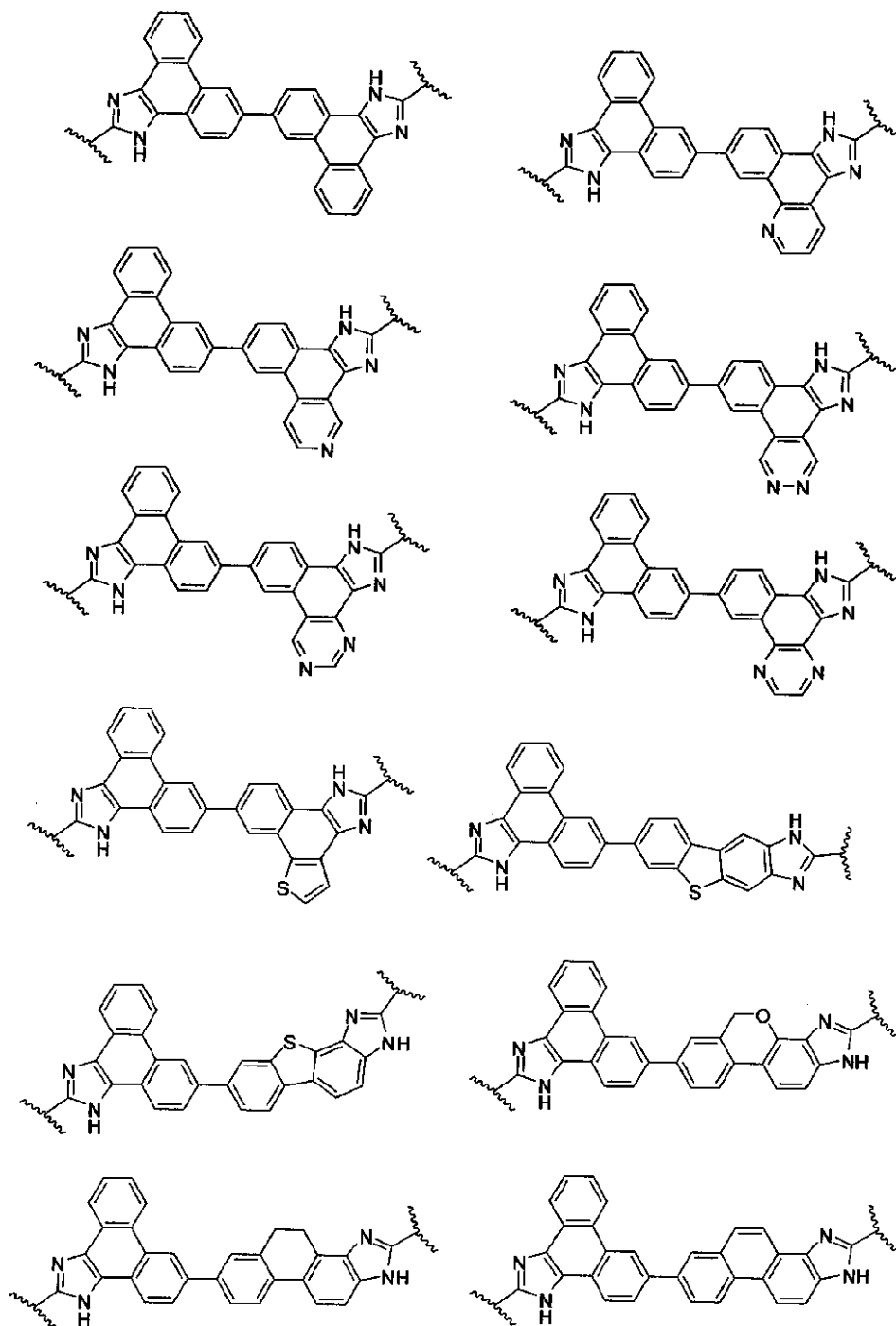
10

20

30

40

【化 1 5 7 6】



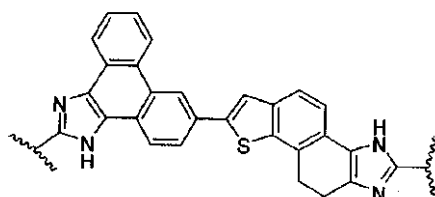
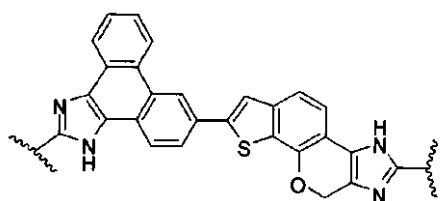
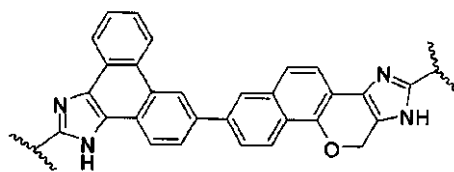
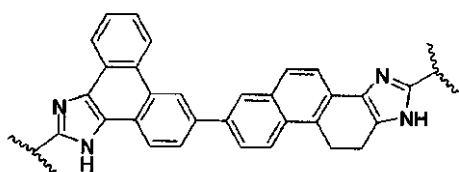
10

20

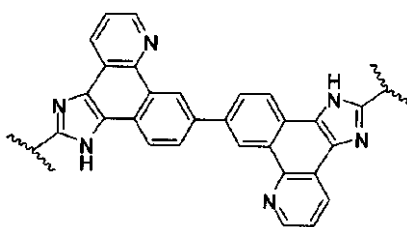
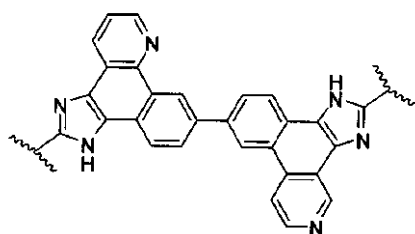
30

40

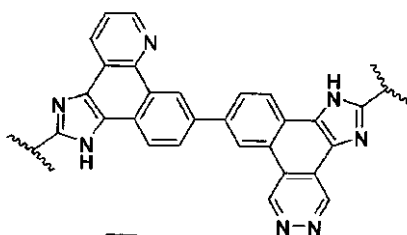
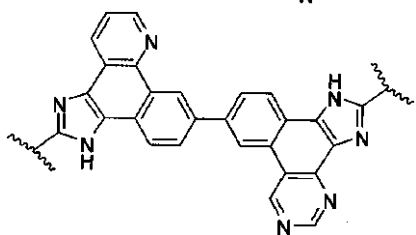
【化 1 5 7 7】



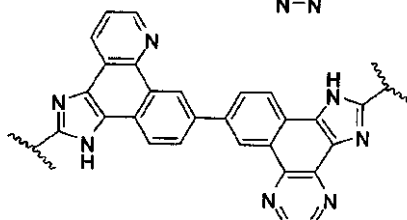
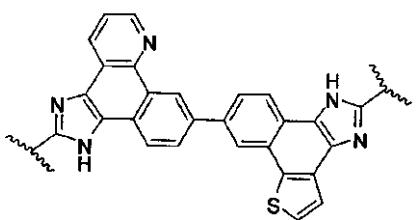
10



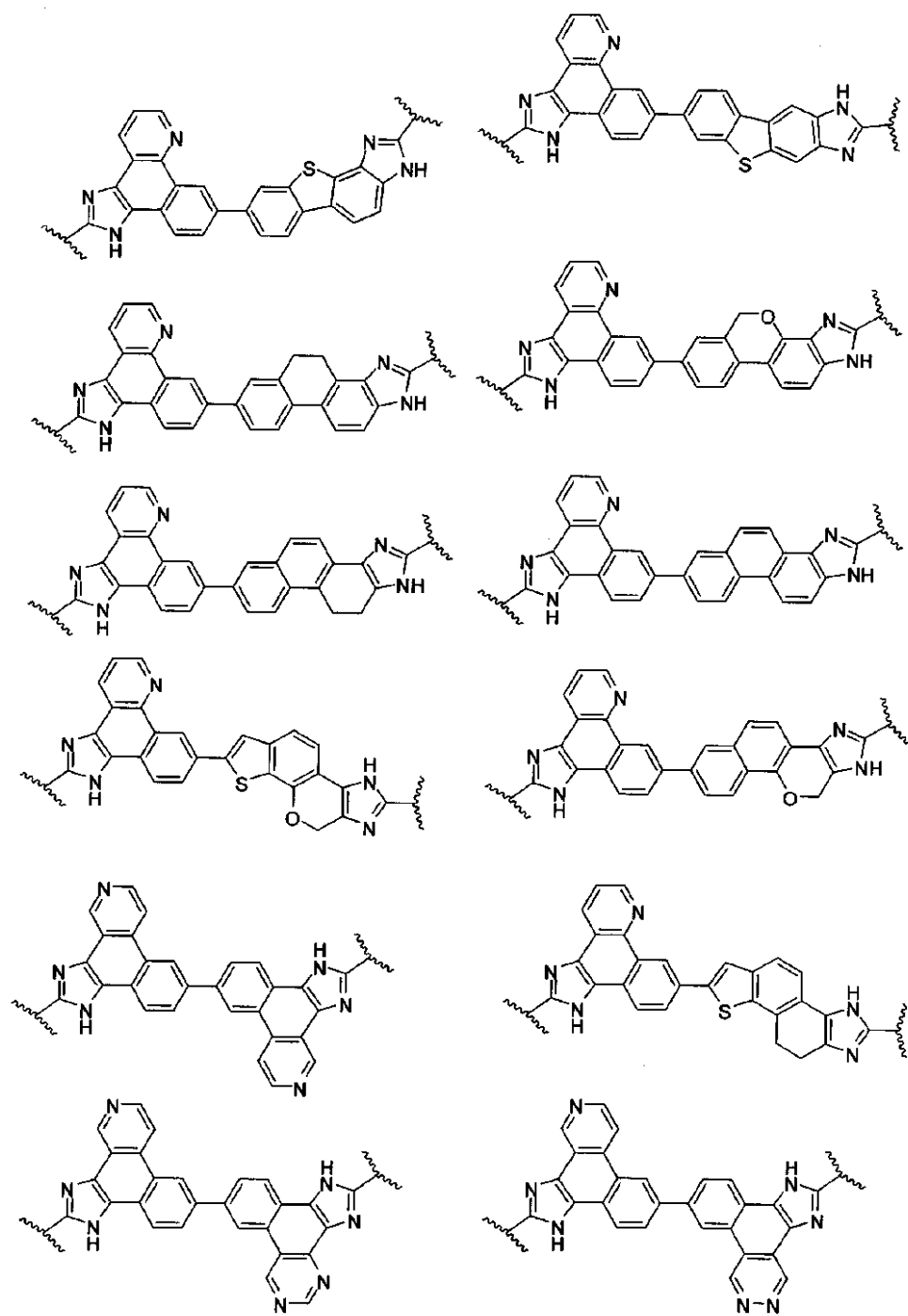
20



30



【化 1 5 7 8】



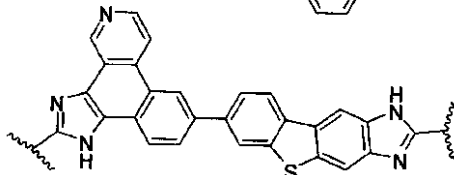
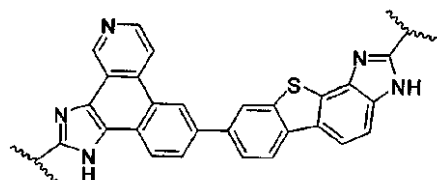
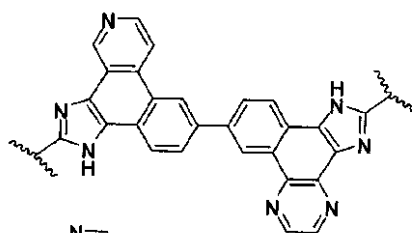
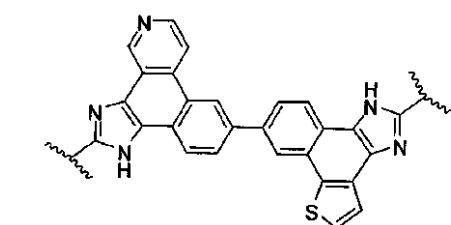
10

20

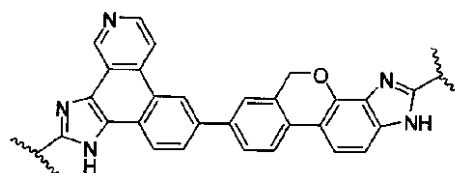
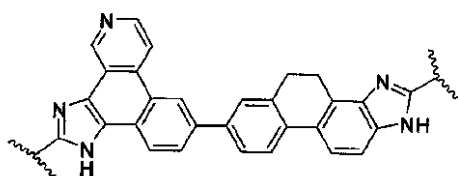
30

40

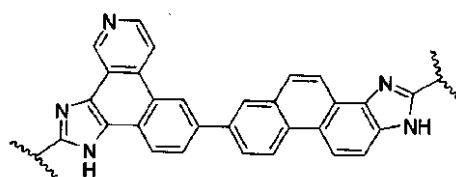
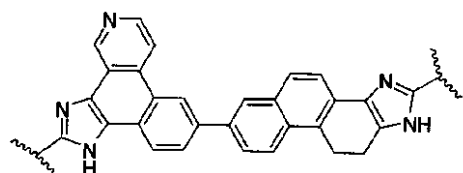
【化 1 5 7 9】



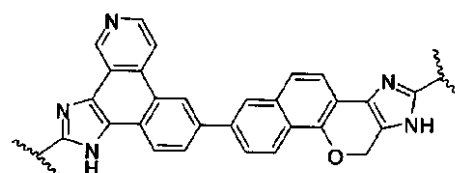
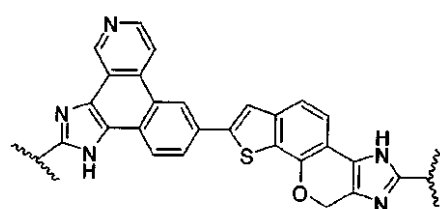
10



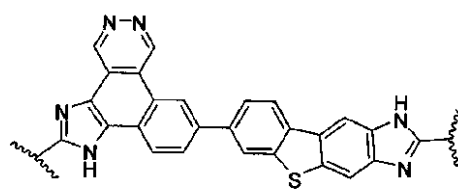
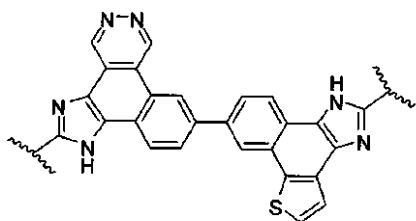
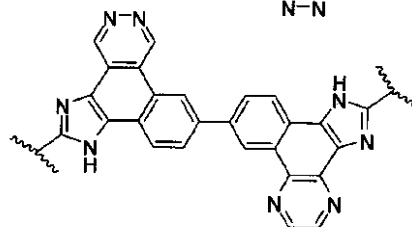
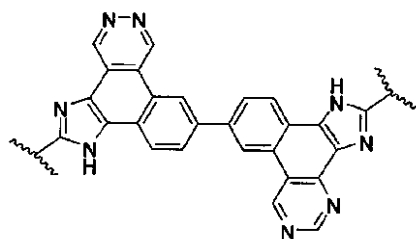
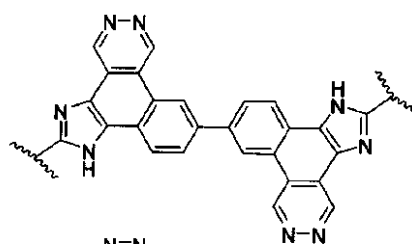
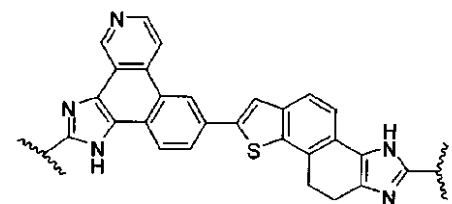
20



30

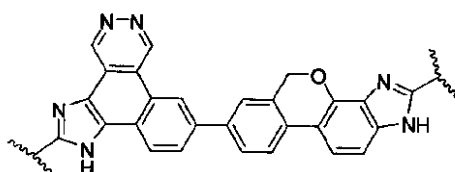
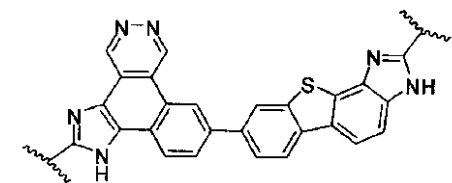


【化 1 5 8 0】

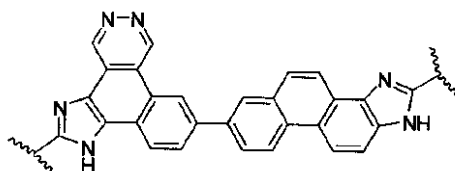
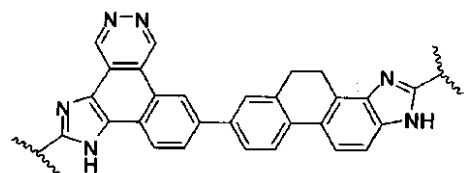


10

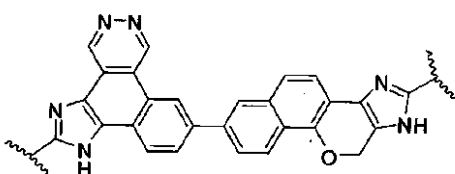
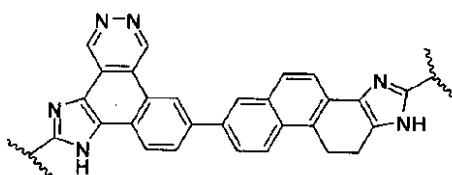
20



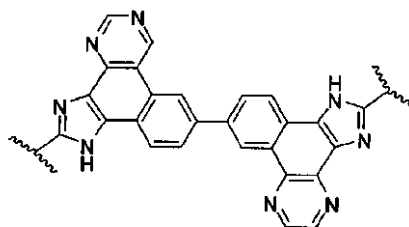
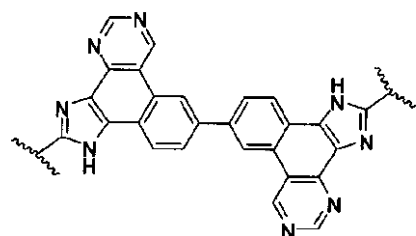
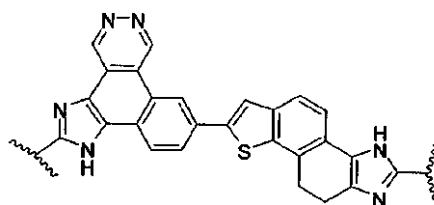
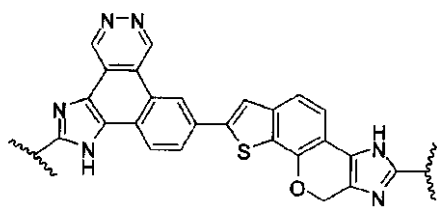
30



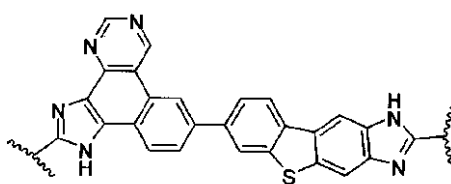
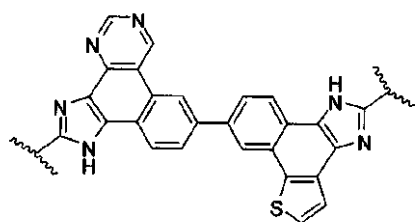
40



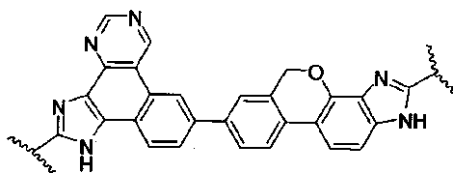
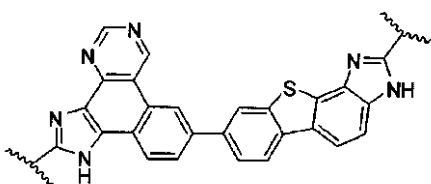
【化 1 5 8 1】



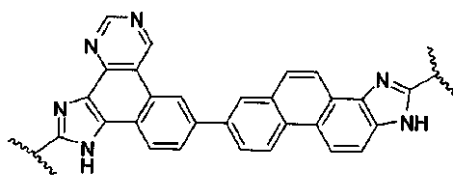
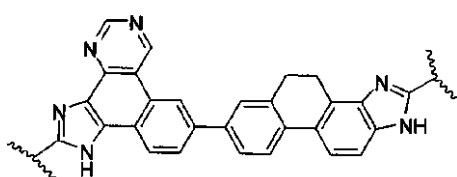
10



20

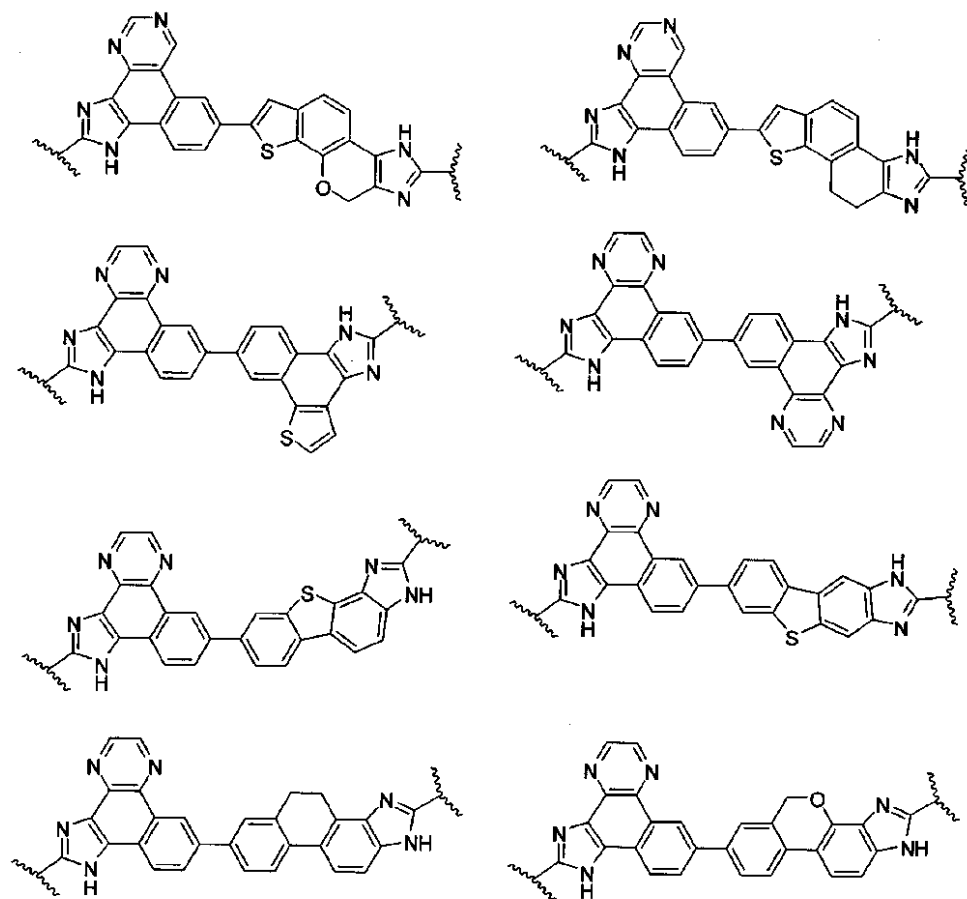


30

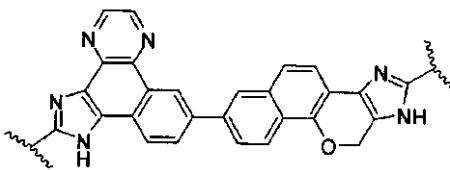
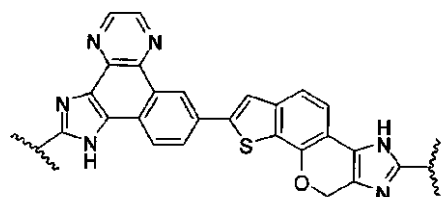
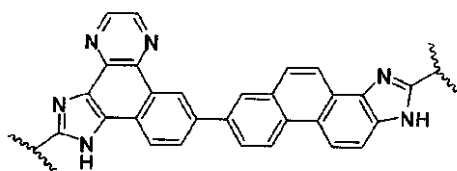
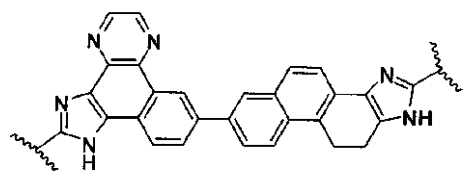


40

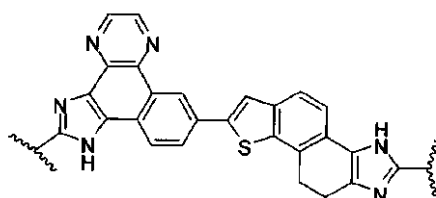
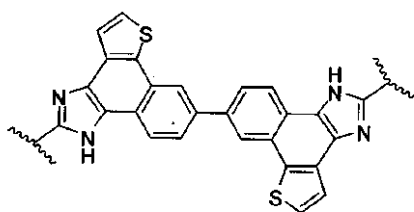
【化 1 5 8 2】



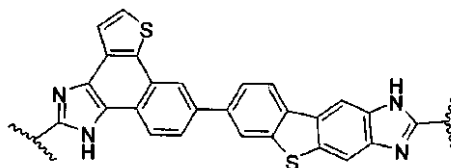
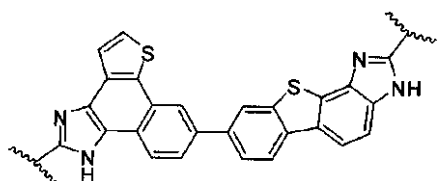
【化 1 5 8 3】



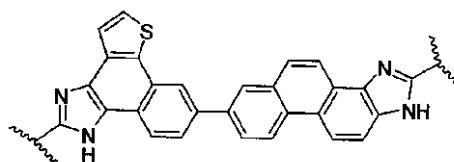
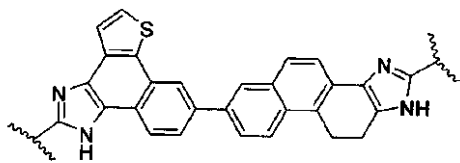
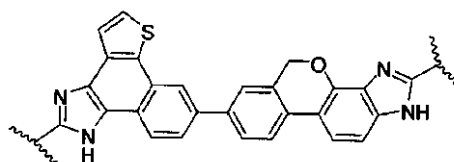
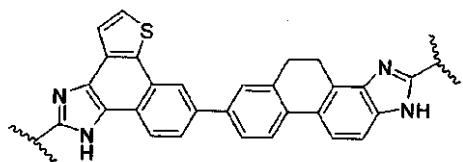
10



20

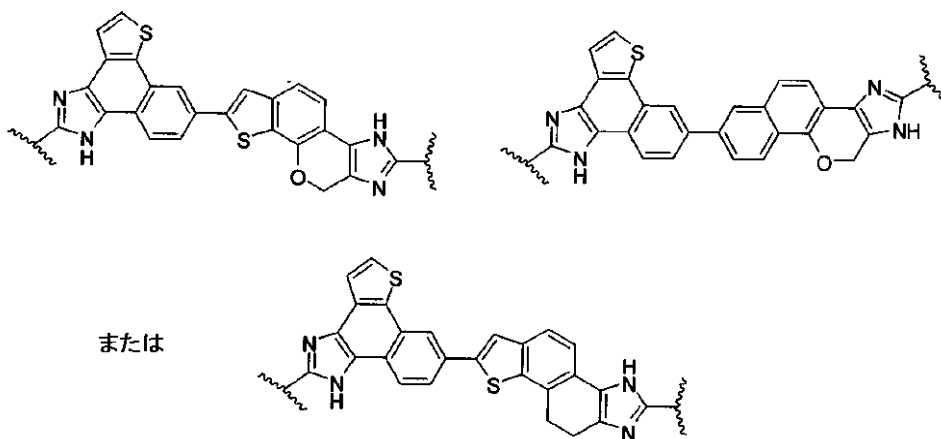


30



40

【化 1 5 8 4】



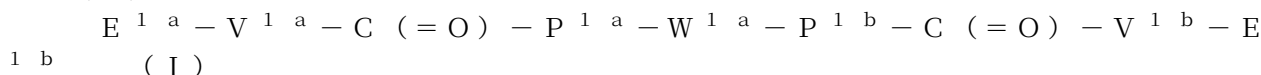
10

である、上記項 200 に記載の化合物。

(項 209)

20

式 (I) :



の化合物 ; またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグであって、式 (I) において :

E^{1a} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり ;

E^{1b} は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり ;

V^{1a} は V^0 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり ;

30

V^{1b} は V^0 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} であり ;

各 E^0 は独立して、 $-NR^e R^d$ であり、ここで R^e および R^d は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^x R^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており ; そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキ

40

50

シ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH$ ハロアルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-NHR^{E^f}$ であり、ここで R^{E^f} は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、該アルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そして該アリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換され；そしてアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、該第二のアリール基、該アリールアルキルのアリール部分、該アリールカルボニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；そして該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、該アリール、該アリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

P^{1a} および P^{1b} は各々独立して、 P^0 、 P^1 、 P^3 、 P^5 、 P^6 、 P^7 、 P^8 、 P^{10} 、 P^{12} 、 P^{15} 、 P^{18} 、 P^{19} 、および P^{30} から選択され；

各 P^0 は独立して：

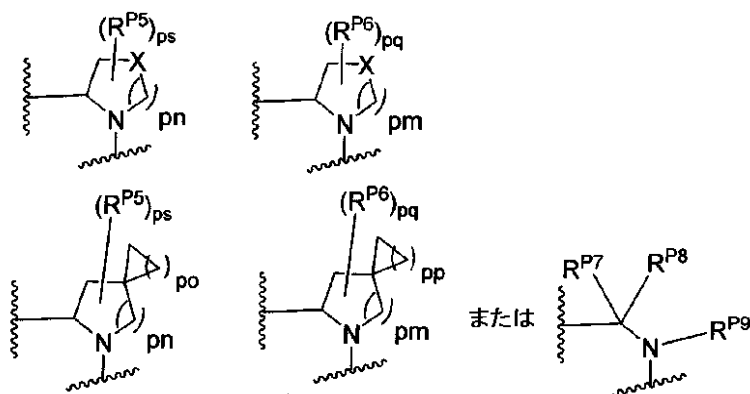
10

20

30

40

【化1585】



10

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

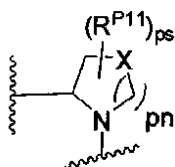
poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

R^{P7}およびR^{P8}は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および(NR^{Pa}R^{Pb})アルキルから選択されるか；またはR^{P7}およびR^{P8}は、これらが結合している炭素原子と一緒に、五員もしくは六員の飽和環を形成し、該飽和環は、NR^{Pz}、O、およびSから選択される1個もしくは2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここでR^{Pz}は、水素およびアルキルから選択され；

R^{P9}は、水素およびアルキルから選択され；

各P¹は独立して；

【化1586】



であり、ここで：

50

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

10

少なくとも1つのR^{P11}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^{hh}R^h、(NR^{hh}R^h)アルキル、(NR^{hh}R^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各R^{hh}は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂R^h、-C(=O)R^h、-C(=O)NR^hR^hであり；そして残りのR^{P11}は独立して、R^{P5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソおよびヘテロシクリルから選択され；ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

20

30

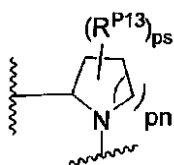
40

psは、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各P³は独立して、式：

【化1587】



50

の環であり、該環において：

該環は、1 個以上のオキシ基で置換されており；

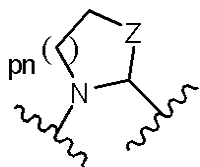
各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

p_s は、0、1、2、3、または 4 であり；

p_n は、0、1、または 2 であり；

各 P^5 は独立して、式：

【化 1588】



の環であり、該環において：

該環は、1 個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3 員～6 員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

p_n は、0、1、または 2 であり；

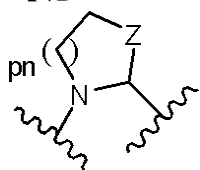
Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシ

アルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【化 1 5 8 9】



10

の環であり、該環において：

該環は、1 個以上のオキソで置換されており、そして 1 個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

pn は、0、1、または 2 であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

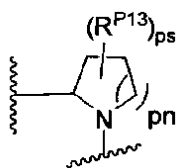
30

各 P^7 は、有橋の 5 員～15 員の二環式複素環式環であり、該二環式複素環式環は、式 I の化合物の残りの部分に、1 個の N 結合および 1 個の C 結合を介して結合しており；ここで該環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

40

各 P^8 は独立して、式：

【化 1 5 9 0】



50

の環であり、該環において：

p_s は、2、3、4、5、または6であり；

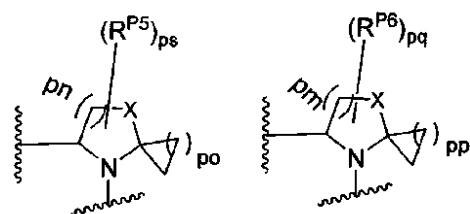
p_n は、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合、同じ炭素に結合した2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4員～6員の複素環式環を形成し；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【化1591】



10

20

であり、ここで：

X は、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；ただし、 p_n または p_m が0である場合、 X は、CH₂、CHR^{P10}、および C(R^{P10})₂ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

30

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

p_q および p_s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

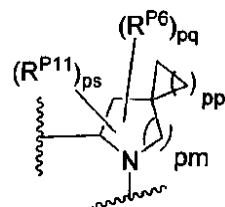
40

p_m および p_n は独立して、0、1、または2であり；

p_o および p_p は独立して、1、2、または3であり；

各 P^{12} は独立して：

【化1592】



50

であり、ここで：

各 R^{P^6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pq は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm は独立して、0、1、または2であり；

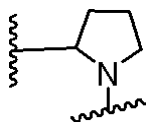
pp は独立して、1、2、または3であり；

ps は、1、2、3、または4であり；

$R^{P^{11}}$ は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^hR^h$ 、(NR^hR^h)アルキル、(NR^hR^h)カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの $R^{P^{11}}$ は独立して、 R^{P^5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

【化1593】



10

20

30

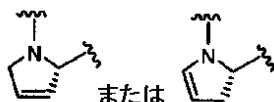
40

50

であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【化 1594】

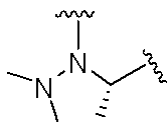


10

であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の基が必要に応じて置換されており；

各 P^{19} は：

【化 1595】



20

であり；

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリーラルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^xR^y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基が必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキ

30

40

50

シカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^g は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^c R^d$ 、 $(NR^c R^d)$ アルケニル、 $(NR^c R^d)$ アルキル、および $(NR^c R^d)$ カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ アルキル、 $(NR^e R^f)$ アルキルカルボニル、 $(NR^e R^f)$ カルボニル、 $(NR^e R^f)$ スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^X R^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^e R^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、および $-(NR^X R^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'} R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；

W^{1a} は：

10

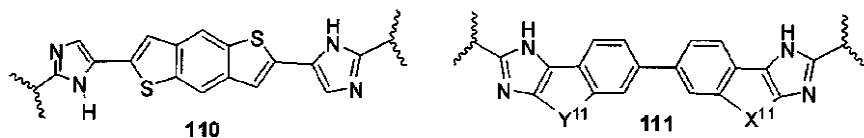
20

30

40

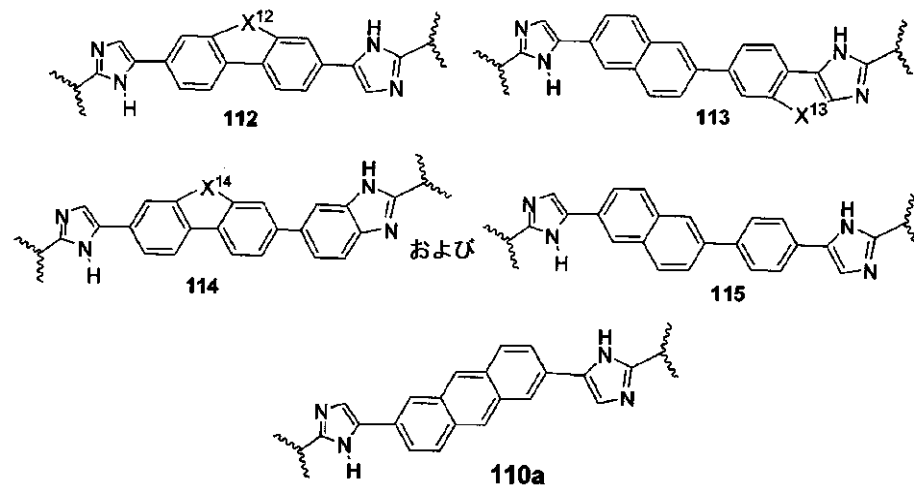
50

【化 1 5 9 6】



【化 1 5 9 7】

10

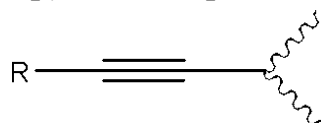


20

から選択され、ここで各 W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノから独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており、そしてここで、各 W^{1a} は、1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の：

【化 1 5 9 8】

30



；
で置換されており、ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

40

X^{11} は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-$ ；または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

Y^{11} は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-$ ；または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

X^{12} は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CF}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ ； $-\text{N}=\text{CH}-$ ；または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、

50

$S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり、

X^{13} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ であり；そして

X^{14} は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-CH_2-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S-CH_2-$ 、 $-CH_2-S-$ 、 $-O-C(O)-$ 、 $-C(O)-O-$ 、 $-CH=N-$ ；
 $-N=CH-$ ；または $-CH=CH-$ である、

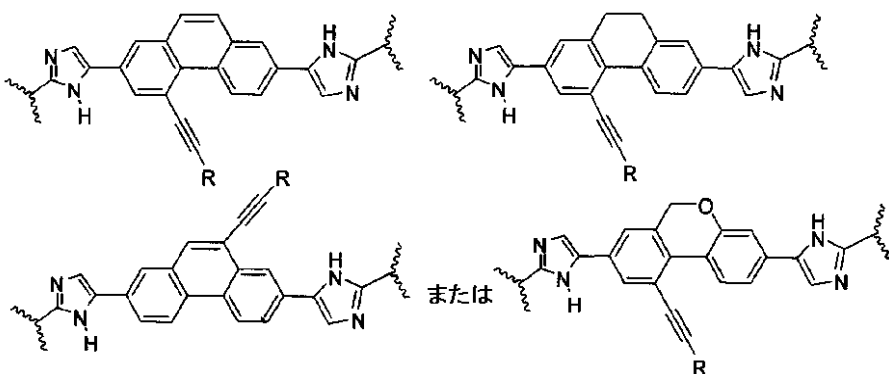
10

化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項 210)

W^{1a} が：

【化 1599】



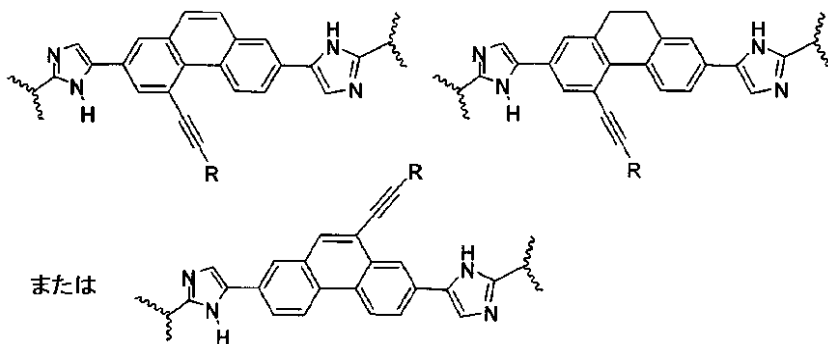
20

である、上記項 209 に記載の化合物。

(項 211)

W^{1a} が：

【化 1600】



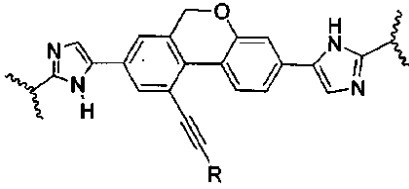
40

である、上記項 209 に記載の化合物。

(項 212)

W^{1a} が：

【化 1 6 0 1】



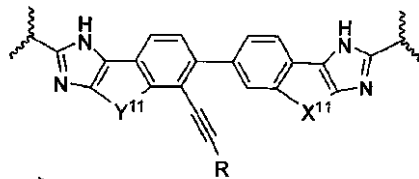
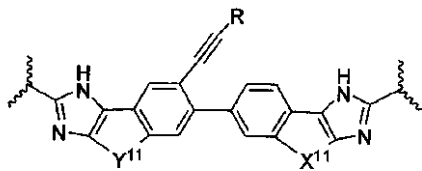
10

である、上記項 2 0 9 に記載の化合物。

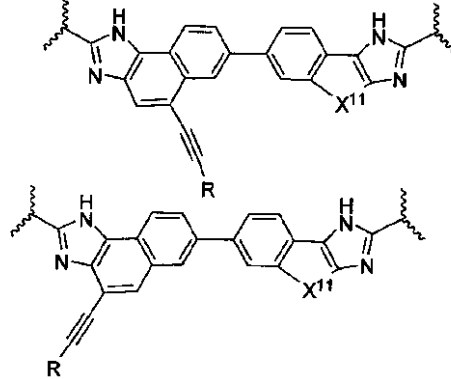
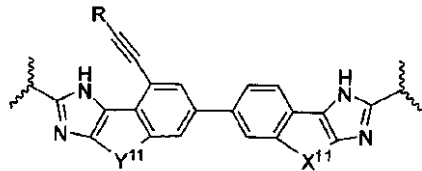
(項 2 1 3)

 W^{1a} が :

【化 1 6 0 2】



20



または

30

である、上記項 2 0 9 に記載の化合物。

(項 2 1 4)

 X^{11} が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 2 1 3 に記載の化合物。

(項 2 1 5)

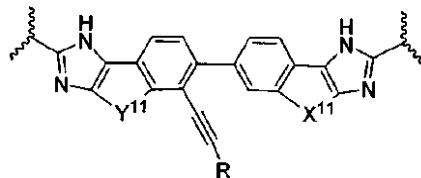
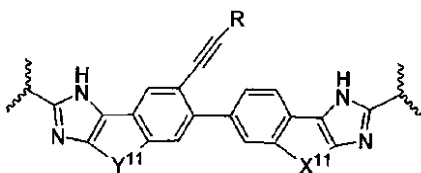
 Y^{11} が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 2 1 3 または 2 1 4 に記載の化合物。

40

(項 2 1 6)

 W^{1a} が :

【化 1 6 0 3】



50

である、上記項 209 に記載の化合物。

(項 217)

X^{11} が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 216 に記載の化合物。

(項 218)

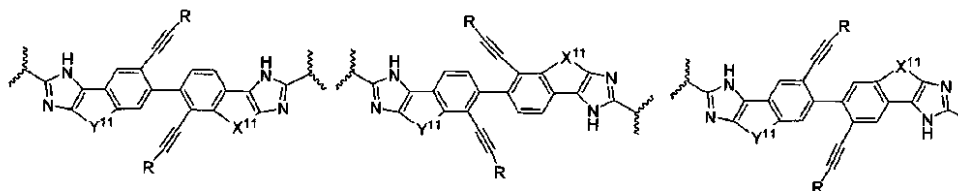
Y^{11} が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 216 または 217 に記載の化合物。

10

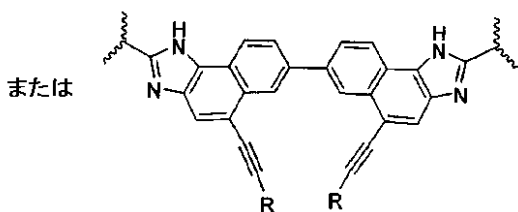
(項 219)

W^{1a} が：

【化 1604】



20



である、上記項 209 に記載の化合物。

30

(項 220)

X^{11} が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 219 に記載の化合物。

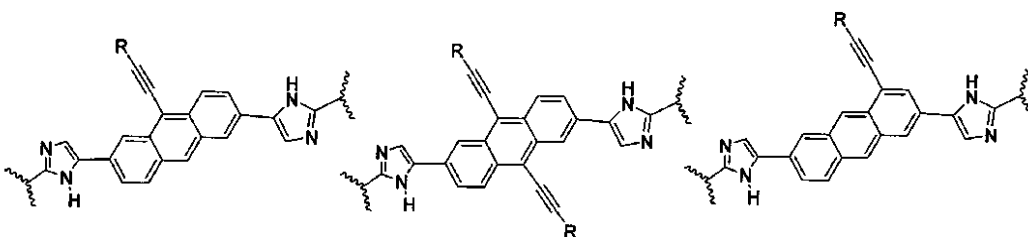
(項 221)

Y^{11} が、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ である、上記項 220 に記載の化合物。

(項 222)

W^{1a} が：

【化 1605】



40

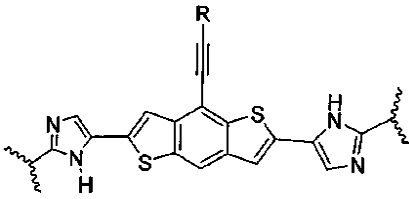
である、上記項 209 に記載の化合物。

50

(項 2 2 3)

W^{1 a} が :

【化 1 6 0 6】



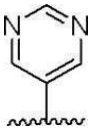
10

である、上記項 2 0 9 に記載の化合物。

(項 2 2 4)

R が、H、メチル、シクロプロピル、フェニル、または

【化 1 6 0 7】

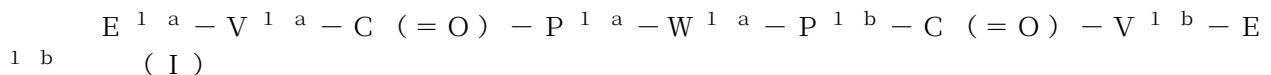


20

である、上記項 2 0 9 ~ 2 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 2 5)

式 (I) :



の化合物 ; またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグであって、式 (I) に
 おいて :

E^{1 a} は、E⁰、E¹、もしくは E² であるか、または E^{1 a} - V^{1 a} が一緒になった
 ものは、R^{9 a} であり ;

E^{1 b} は、E⁰、E¹、もしくは E² であるか、または E^{1 b} - V^{1 b} が一緒になった
 ものは、R^{9 b} であり ;

V^{1 a} は V⁰ であるか、または E^{1 a} - V^{1 a} が一緒になったものは、R^{9 a} であり ;

V^{1 b} は V⁰ であるか、または E^{1 b} - V^{1 b} が一緒になったものは、R^{9 b} であり ;

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの一方は、P^{0 a} から選択され、そして P^{1 a} および P^{1 b}
 の他方は、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P¹⁰、P¹²、P¹⁵、P¹⁸、P¹⁹、および P³⁰ から選択され ;

各 E⁰ は独立して、-NR^{E c}R^{E d} であり、ここで R^{E c} および R^{E d} は各々独立し
 て、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカル
 ボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアル
 コシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボ
 ニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキ
 ルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリル
 アルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、
 ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロシアルキルカル
 ボニル、(NR^eR^f) アルキル、(NR^eR^f) アルキルカルボニル、(NR^eR^f)
 カルボニル、(NR^eR^f) スルホニル、-C(NCN)OR'、および -C(NCN)

40

50

$\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

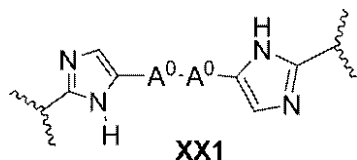
各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、およびヘテロシクリルから選択され；

各 E^2 は独立して、 $-\text{NHR}^{\text{E}^{\text{f}}}$ であり、ここで $\text{R}^{\text{E}^{\text{f}}}$ は、シクロアルキルカルボニルまたはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 NRRCO アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、該アルキルは、3 個までのアリール基で置換され得、そして該アリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される 1 個または 2 個のさらなる基で必要に応じて置換され；そしてアリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-(\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})$ アルキル、オキソ、および $-\text{P}(\text{O})\text{OR}_2$ から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、該第二のアリール基、該アリールアルキルのアリール部分、該アリールカルボニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；そして該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $(\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})$ アルキル、およびオキソから独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、該アリール、該アリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

$\text{W}^{1\text{a}}$ は：

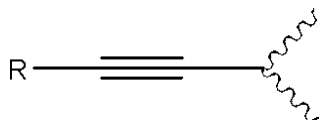
【化 1 6 0 8】



であり、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

10

【化 1 6 0 9】



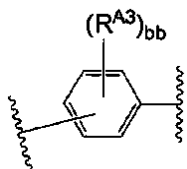
から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

20

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

各 A^0 は独立して：

【化 1 6 1 0】



30

であり、ここで：

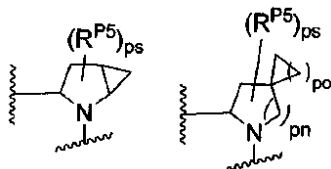
各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b が各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして各 bb は独立して、0、1、2、3、または 4 であるか；あるいは

40

各 A^0 は独立して、1 個、2 個、もしくは 3 個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、該環は、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

各 P^{0a} は独立して：

【化 1 6 1 1】



であり、ここで：

各 R^{P5} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

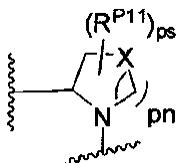
p_s は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p_n は独立して、0、1、または2であり；

p_o は独立して、1、2、または3であり；

各 P^1 は独立して：

【化 1 6 1 2】



であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、 p_n が0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

少なくとも1つの R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^{hh}R^{hh}$ 、(NR^{hh}R^{hh})アルキル、(NR^{hh}R^{hh})カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ

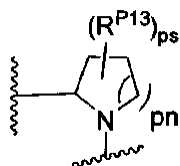
、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{P11} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

ps は、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【化1613】



の環であり、該環において：

該環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

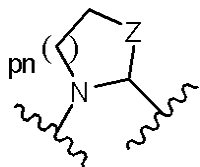
各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

ps は、0、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【化 1 6 1 4】



10

の環であり、該環において：

該環は、1 個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そしてここで、同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P15} は、これらが結合している炭素と一緒にになる場合、3 員～6 員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にになって、複素環を形成し；

20

pn は、0、1、または 2 であり；

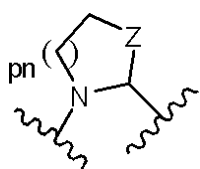
Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアニル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアニル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアニル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にになって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

30

各 P^6 は独立して、式：

【化 1 6 1 5】



40

の環であり、該環において：

該環は、1 個以上のオキソで置換されており、そして 1 個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六

50

員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

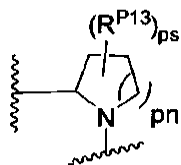
p_n は、0、1、または 2 であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

各 P^7 は、有橋の 5 員～15 員の二環式複素環式環であり、該二環式複素環式環は、式 I の化合物の残りの部分に、1 個の N 結合および 1 個の C 結合を介して結合しており；ここで該環は、 R^{P^6} および $R^{P^{11}}$ から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【化 1616】



の環であり、該環において：

p_s は、2、3、4、5、または 6 であり；

p_n は、0、1 または 2 であり；

各 $R^{P^{13}}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P^a}R^{P^b}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも 1 つの場合、同じ炭素に結合した 2 個の基 $R^{P^{13}}$ は、これらが結合している炭素と一緒にあって、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

R^{P^a} および R^{P^b} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{P^a} および R^{P^b} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

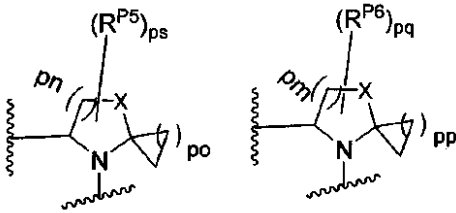
10

20

30

40

【化 1 6 1 7】



10

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

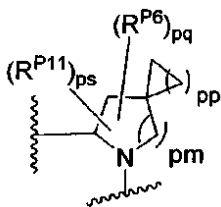
pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

各P¹²は独立して；

【化 1 6 1 8】



40

であり、ここで：

各R^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmは独立して、0、1、または2であり；

50

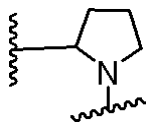
p p は独立して、1、2、または3であり；

p s は、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、($NR^h R^h$) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、($NR^h R^h$) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^h R^h$ 、($NR^h R^h$) アルキル、($NR^h R^h$) カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、($NR^h R^h$) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2 R^h$ 、 $-C(=O) R^h$ 、 $-C(=O) NR^h R^h$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、($NR^h R^h$) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、($NR^h R^h$) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{15} は：

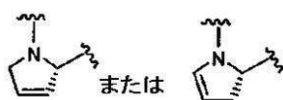
【化1619】



であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各 P^{18} は：

【化1620】



10

20

30

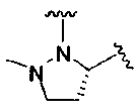
40

50

であり、これは、ハロ、アルキル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換されており；

各 P^{19} は：

【化 1621】

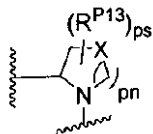


10

であり；

各 P^{30} は独立して、式：

【化 1622】



20

の環であり、

ps は 2 であり、

pn は、0、1 または 2 であり；

X は、O、S、S(O)、SO₂、または CH₂ から選択され；ただし、 pn が 0 である場合、 X は CH₂ であり、

各 R^{P13} は独立して、アルキル、アルコシアルキル、ヒドロシアルキル、アルキル-S-アルキル、スルファニルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキル-SO₂-アルキルから選択され、ここで同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒に、4 員～6 員の複素環式環を形成し；

30

各 R^9 は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルコシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロシアルキル、-NR^cR^d、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および (NR^cR^d)カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、-C(NCN)OR'、および -C(NCN)NR^xR^y から

40

50

選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1
10
個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^XR^Y)$ アルキル、および $-(NR^XR^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および $(NR^{X'}R^{Y'})$ カルボニルから選択され、ここで $R^{X'}$ および $R^{Y'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^{9b} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリー
20
ルアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、（シクロアルキル）アルケニル、（シクロアルキル）アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、 (NR^cR^d) アルケニル、 (NR^cR^d) アルキル、および (NR^cR^d) カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アル
30
キル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から
40
選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボ
50
ニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1
個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換（シクロアルキル）アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^XR^Y)$ アルキル、および $-(NR^XR^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニ

10

20

30

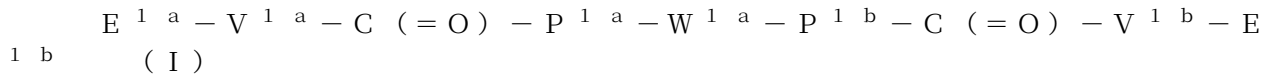
40

50

ル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および ($\text{NR}^{\text{X}'}\text{R}^{\text{Y}'}$) カルボニルから選択され、ここで $\text{R}^{\text{X}'}$ および $\text{R}^{\text{Y}'}$ は独立して、水素およびアルキルから選択される、
化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項 226)

式 (I) :



の化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグであって、式 (I) に
おいて：

$\text{E}^{1\text{a}}$ は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $\text{E}^{1\text{a}} - \text{V}^{1\text{a}}$ が一緒になったものは、 $\text{R}^{9\text{a}}$ であり；

$\text{E}^{1\text{b}}$ は、 E^0 、 E^1 、もしくは E^2 であるか、または $\text{E}^{1\text{b}} - \text{V}^{1\text{b}}$ が一緒になったものは、 $\text{R}^{9\text{b}}$ であり；

$\text{V}^{1\text{a}}$ は V^0 であるか、または $\text{E}^{1\text{a}} - \text{V}^{1\text{a}}$ が一緒になったものは、 $\text{R}^{9\text{a}}$ であり；

$\text{V}^{1\text{b}}$ は V^0 であるか、または $\text{E}^{1\text{b}} - \text{V}^{1\text{b}}$ が一緒になったものは、 $\text{R}^{9\text{b}}$ であり；

$\text{P}^{1\text{a}}$ および $\text{P}^{1\text{b}}$ のうちの一方は、 $\text{P}^{0\text{b}}$ から選択され、そして $\text{P}^{1\text{a}}$ および $\text{P}^{1\text{b}}$ のうちの他方は、 P^{21} 、 P^3 、 P^6 、 P^7 、 P^{28} 、 P^{12} 、 P^{15} および P^{38} から
選択され；

各 E^0 は独立して、 $-\text{NR}^{\text{E}^c}\text{R}^{\text{E}^d}$ であり、ここで R^{E^c} および R^{E^d} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコシアルキルカルボニル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロシアルキルカルボニル、($\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$) アルキル、($\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$) アルキルカルボニル、($\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$) カルボニル、($\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$) スルホニル、 $-\text{C}(\text{NCN})\text{OR}'$ 、および $-\text{C}(\text{NCN})\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-\text{NR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して
選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 E^1 は独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アリール、およびヘテロシクリルから
選択され；

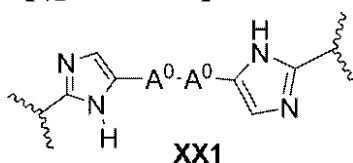
各 E^2 は独立して、 $-\text{NHR}^{\text{E}^f}$ であり、ここで R^{E^f} は、シクロアルキルカルボニル
またはシクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 V^0 は独立して、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、 CO 、シクロアルキル
アルキル、シクロアルキル、アルコシアルキル、アルコシアルキルカルボニルアルキル、
アルコシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコシ
アルキルカルボニルアルキル、カルボシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロ
シクリルカルボニルアルキル、ヒドロシアルキル、 NRRCO アルキルであり、ここで

各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、アリールアルキルにおいて、該アルキルは、3 個までのアリール基で置換され得、そして該アリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される 1 個または 2 個のさらなる基で必要に応じて置換され；そしてアリール部分は、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そしてここで、該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、該第二のアリール基、該アリールアルキルのアリール部分、該アリールカルボニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；そして該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そしてここで、該アリール、該アリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており；

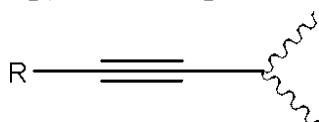
W^{1a} は：

【化 1 6 2 3】



であり、ここで W^{1a} は、ハロ、アルキル、ハロアルキル、シアノ、および

【化 1 6 2 4】

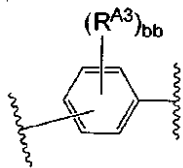


から独立して選択される 1 個以上（例えば、1 個、2 個、3 個、もしくは 4 個）の基で必要に応じて置換されており；

ここで各 R は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり；

各 A^0 は独立して：

【化 1 6 2 5】



10

であり、ここで：

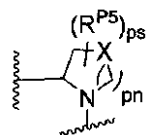
各 R^{A^3} は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから選択され； R^a および R^b が各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；そして各 bb は独立して、0、1、2、3、または 4 であるか；あるいは

20

各 A^0 は独立して、1個、2個、もしくは3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、該環は、1個、2個、3個、もしくは4個の R^{A^3} 基で必要に応じて置換されており；

各 P^{0b} は独立して：

【化 1 6 2 6】



30

であり、

X は、O、S、S(O)、 SO_2 、 CH_2 、 CHR^{P10} 、および $C(R^{P10})_2$ から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、

各 R^{P5} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

40

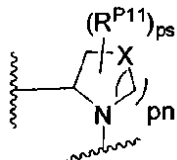
R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

ps は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pn は独立して、0、1、または2であり；

各 P^{21} は独立して：

【化 1 6 2 7】



であり、ここで：

10

Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；またはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

少なくとも1つのR^{P11}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、-NR^hR^h、(NR^hR^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；ここで各R^hは独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂R^h、-C(=O)R^h、-C(=O)NR^hR^hであり；そして残りのR^{P11}は独立して、R^{P5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；

30

40

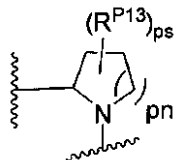
psは、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各P³は独立して、式：

50

【化 1 6 2 8】



の環であり、該環において：

10

該環は、1 個以上のオキシ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして 2 個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4 員～15 員の複素環式環を形成し得；

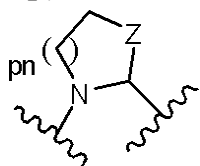
20

ps は、0、1、2、3、または 4 であり；

pn は、0、1、または 2 であり；

各 P^6 は独立して、式：

【化 1 6 2 9】



30

の環であり、該環において：

該環は、1 個以上のオキシで置換されており、そして 1 個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

40

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリールアルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒にあって、複素環を形成し；

Z は、 O 、 S 、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

pn は、0、1、または 2 であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキ

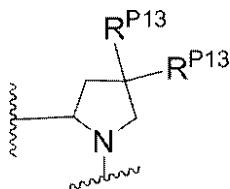
50

ル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^hR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリーラルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^7 は、有橋の5員～15員の二環式複素環式環であり、該二環式複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここで該環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^{28} は独立して、式：

【化1630】



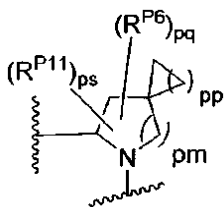
の環であり、該環において：

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで2個の R^{P13} 基は、これらが結合している炭素と一緒に、4員～6員の複素環式環を形成し；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリーラルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

各 P^{12} は独立して：

【化1631】



であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と三員～六員の縮合環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、もしくはアリーラルキルであるか；または R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒に、複素環を形成し；

pq は独立して、0、1、2、3、または4であり；

p mは独立して、0、1、または2であり；

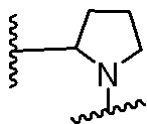
p pは独立して、1、2、または3であり；

p sは、1、2、3、または4であり；

R^{P 1 1}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^h R^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^h R^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^{h h} R^h、(NR^{h h} R^h) アルキル、(NR^{h h} R^h) カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各R^{h h}は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、(NR^h R^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、-S(=O)₂ R^h、-C(=O) R^h、-C(=O) NR^h R^hであり；そして残りのR^{P 1 1}は独立して、R^{P 5}、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^h R^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルキルオキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^h R^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個のR^h基が存在する場合、これらは、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各P^{1 5}は：

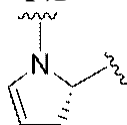
【化1632】



であり、これは、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されており；

各P^{3 8}は：

【化1633】



10

20

30

40

50

であり、これは、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換されており；

各 R^{9a} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および(NR^cR^d)カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1 個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される 1 個、2 個、または 3 個の置換基で必要に応じて置換されており； R^e および R^f は独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、 $-(NR^XR^Y)$ アルキル、および $-(NR^XR^Y)$ カルボニルから選択され； R^X および R^Y は独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および($NR^X'R^Y'$)カルボニルから選択され、ここで R^X' および R^Y' は独立して、水素およびアルキルから選択され；

各 R^{9b} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキル、アルキルカルボニルアルキル、アリール、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールオキシアルキル、シクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルキル、シクロアルキルオキシアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルケニル、ヘテロシクリルアルコキシ、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルオキシアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^cR^d$ 、(NR^cR^d)アルケニル、(NR^cR^d)アルキル、および(NR^cR^d)カルボニルから選択され； R^c および R^d は独立して、水素、アル

10

20

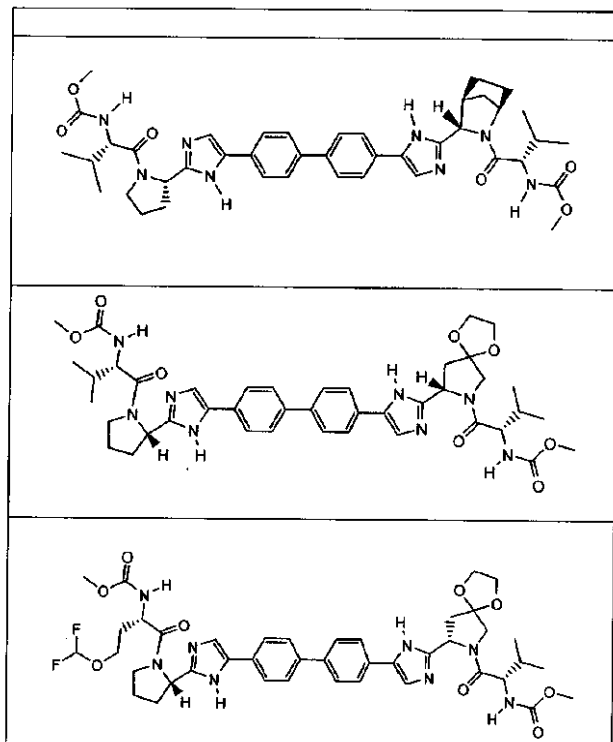
30

40

50

ケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^eR^f)アルキル、(NR^eR^f)アルキルカルボニル、(NR^eR^f)カルボニル、(NR^eR^f)スルホニル、-C(NCN)OR'、および-C(NCN)NR^xR^yから選択され、ここでR'は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてここで、
 10 該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分はさらに、1個の-NR^eR^f基で必要に応じて置換されており；そしてここで該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分はさらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1
 20 個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；R^eおよびR^fは独立して、水素、アルキル、非置換アリール、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換(シクロアルキル)アルキル、非置換ヘテロシクリル、非置換ヘテロシクリルアルキル、-(NR^xR^y)アルキル、および-(NR^xR^y)カルボニルから選択され；R^xおよびR^yは独立して、水素、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、非置換アリール、非置換アリールアルコキシカルボニル、非置換アリールアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクリル、および(NR^{x'}R^{y'})カルボニルから選択され、ここでR^{x'}およびR^{y'}は独立して、水素およびアルキルから選択され；ただし、式(I)の化合物は：

【化1634】



10

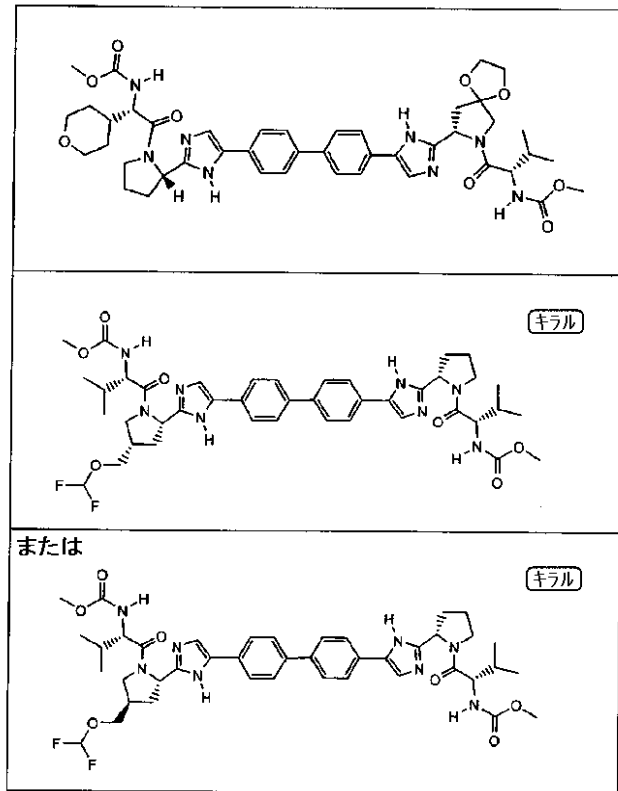
20

30

40

50

【化 1 6 3 5】



10

20

ではない、化合物；またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項 2 2 7)

E^{1a} が E^0 である、上記項 2 0 3 ~ 2 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

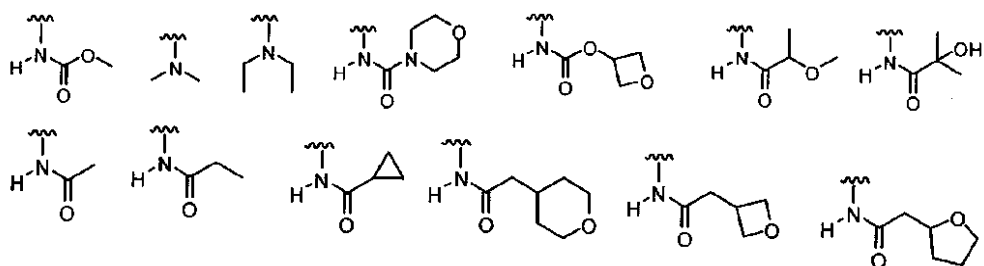
(項 2 2 8)

E^{1a} が E^1 である、上記項 2 0 3 ~ 2 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 2 9)

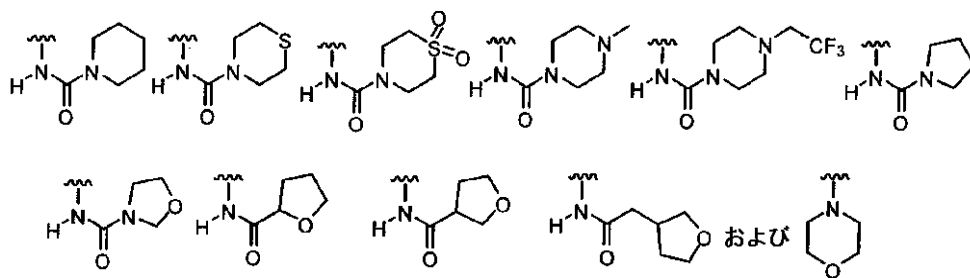
E^{1a} が：

【化 1 6 3 6】



40

【化 1 6 3 7】



10

から選択される、上記項 203～226 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 230)

E^{1a} が -N(H) アルコキシカルボニルである、上記項 203～226 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 231)

E^{1a} が -N(H) C(=O) OMe である、上記項 203～226 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 232)

20

E^{1b} が E⁰ である、上記項 203～231 のいずれか 1 項に記載の化合物。

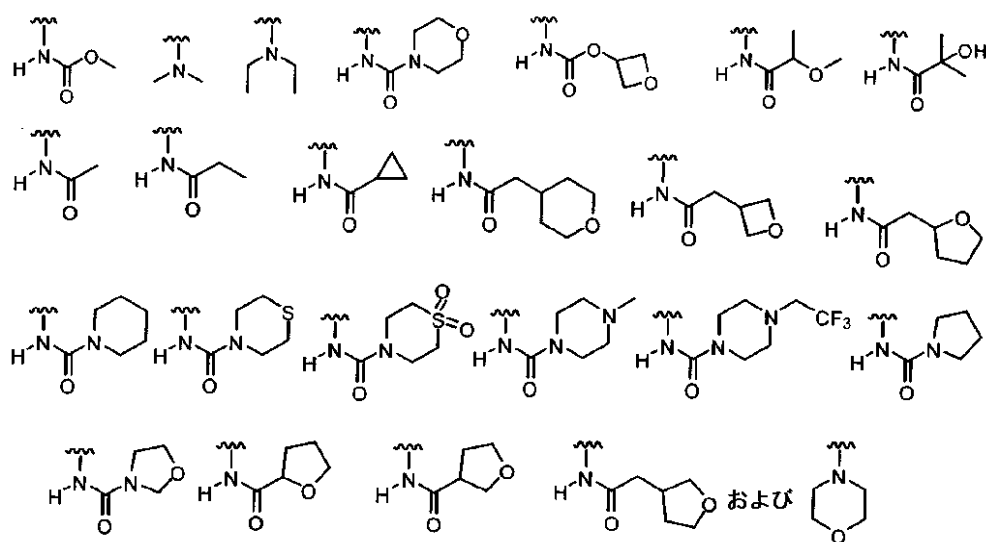
(項 233)

E^{1b} が E¹ である、上記項 203～231 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 234)

E^{1b} が：

【化 1 6 3 8】



30

40

から選択される、上記項 203～231 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 235)

E^{1b} が -N(H) アルコキシカルボニルである、上記項 203～231 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 236)

E^{1b} が -N(H) C(=O) OMe である、上記項 203～231 のいずれか 1 項に

50

記載の化合物。

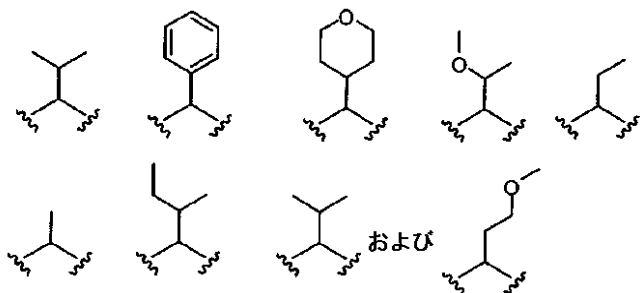
(項 2 3 7)

V^{1a} が V^0 である、上記項 203～236 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 3 8)

V l b が :

【化 1 6 3 9】



10

から選択される、上記項 203～237 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 3 9)

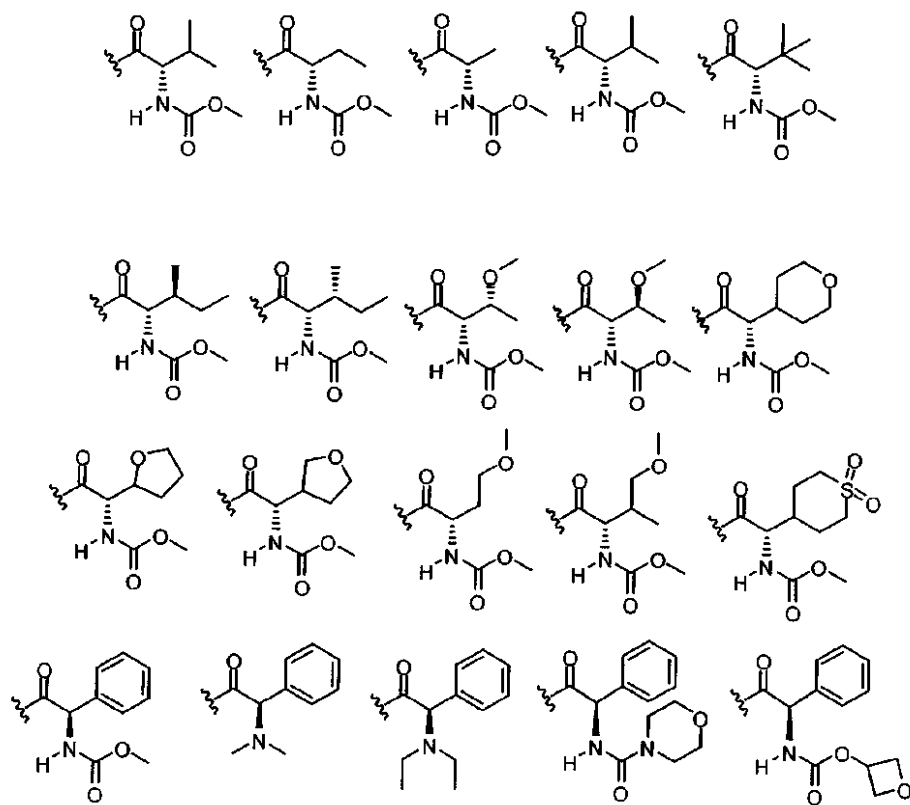
E^{1 a} - V^{1 a} が一緒になったものが R^{9 a} である、上記項 203 ~ 236 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項 2 4 0)

R⁹ a が :

【化 1 6 4 0】

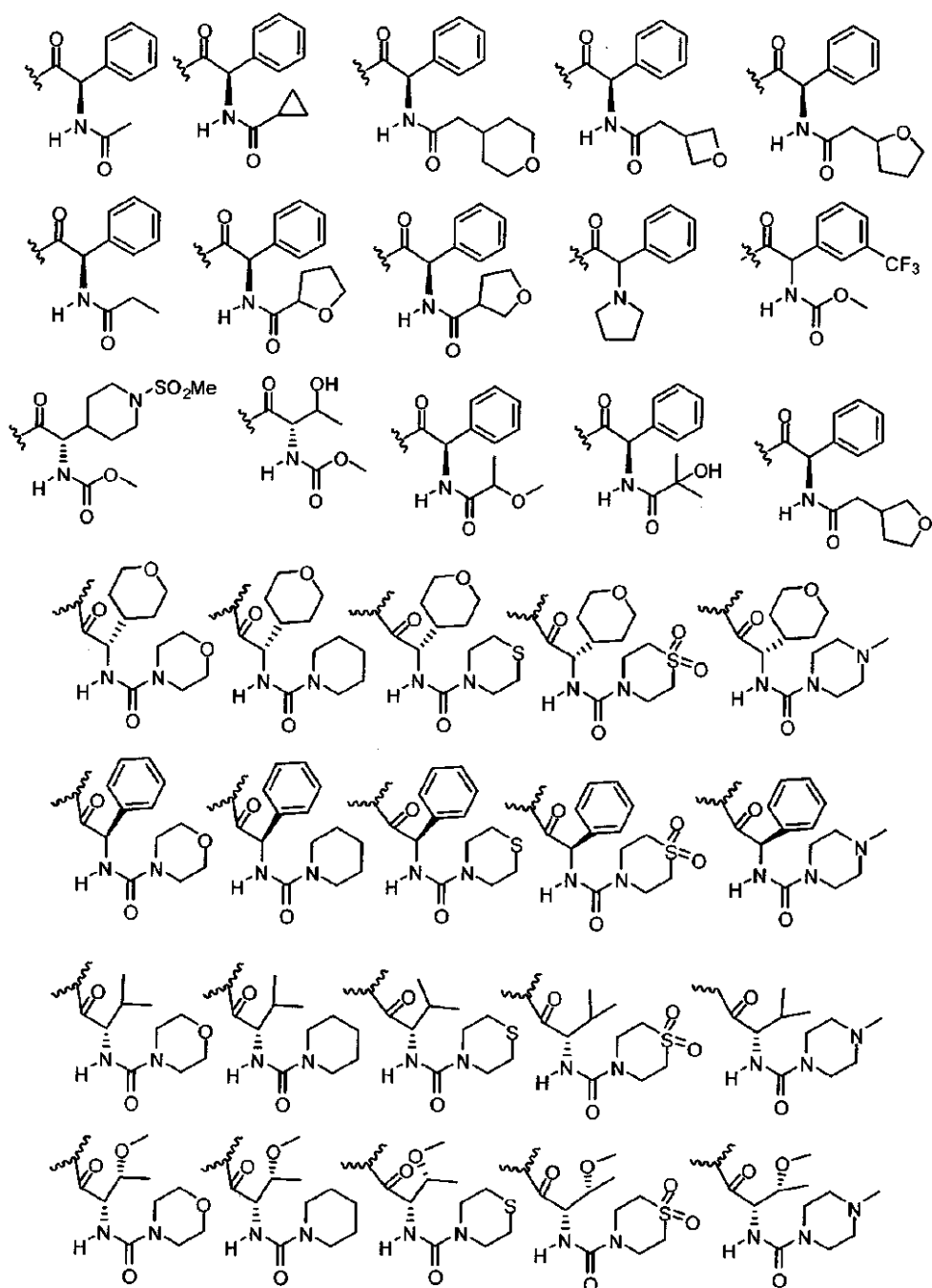


30

40

50

【化 1 6 4 1】



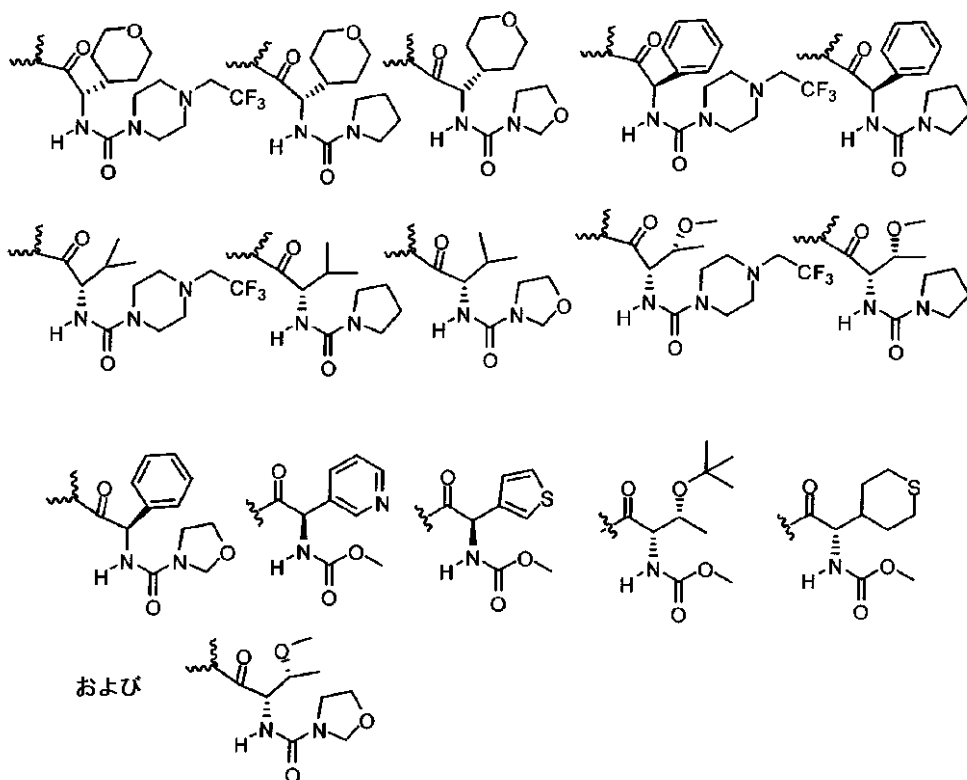
10

20

30

40

【化 1 6 4 2】



10

20

から選択される、上記項 2 3 9 に記載の化合物。

(項 2 4 1)

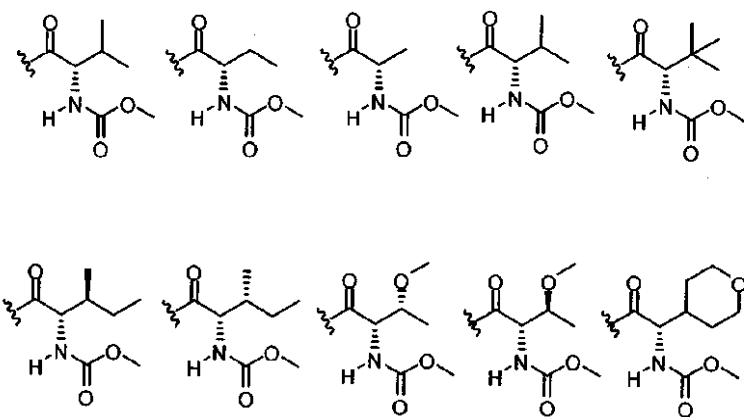
$E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものが R^{9a} である、上記項 2 0 3 ~ 2 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項 2 4 2)

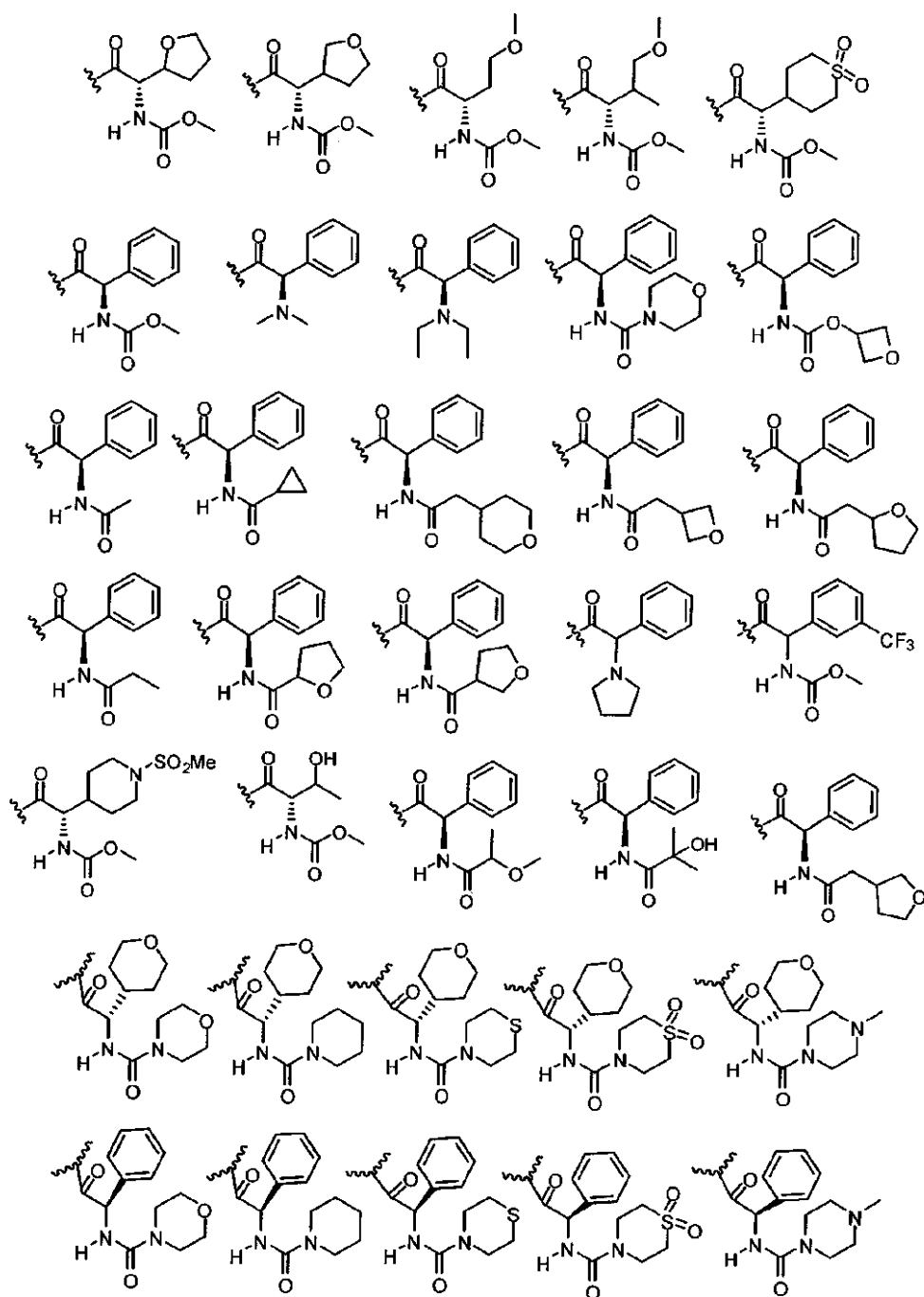
R^{9a} が：

【化 1 6 4 3】



40

【化 1 6 4 4】



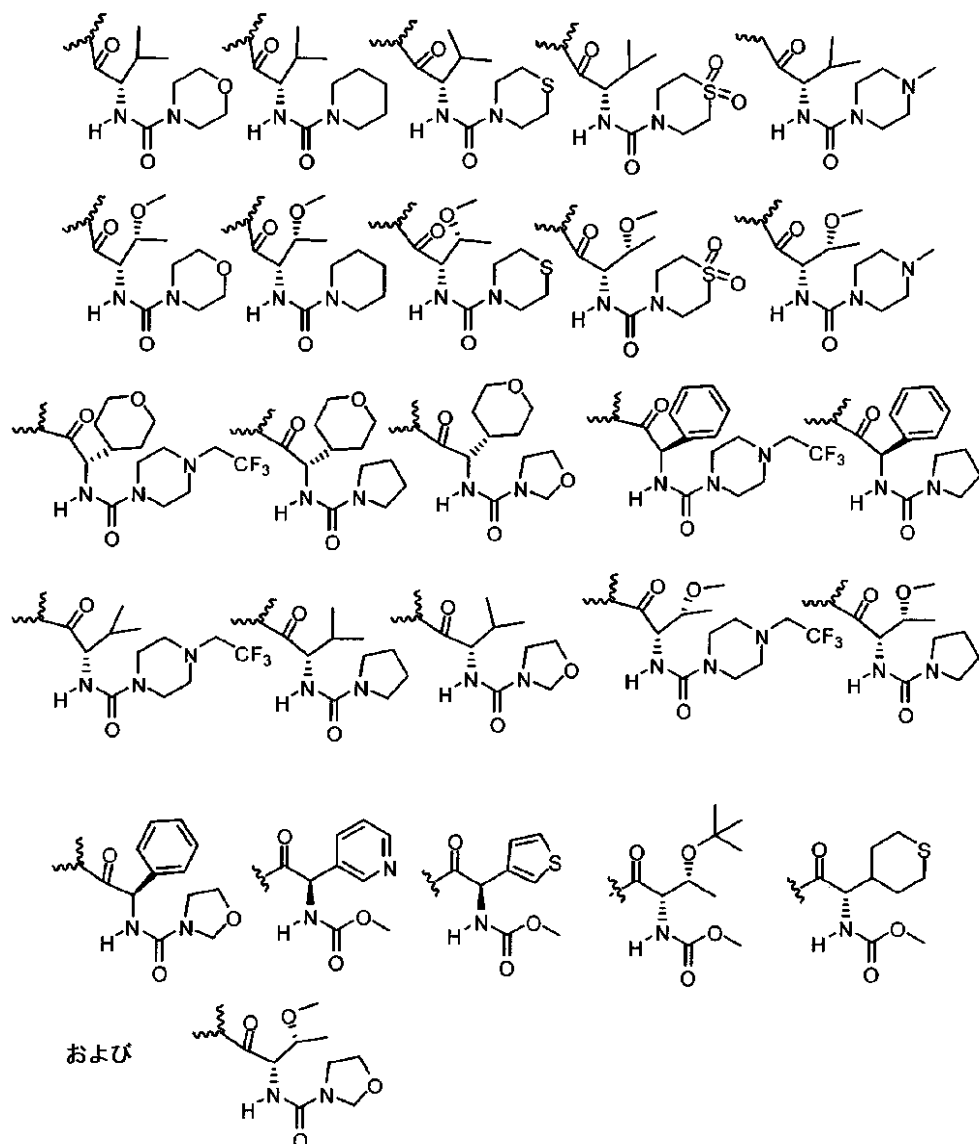
10

20

30

40

【化 1 6 4 5】



10

20

30

から選択される、上記項 2 4 1 に記載の化合物。

(項 2 4 3)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの一方は、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 0}、P^{1 2}、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択され；そして P^{1 a} および P^{1 b} の他方は、P⁰、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 0}、P^{1 2}、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択される、上記項 2 0 3 ~ 2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項 2 4 4)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの一方は、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 0}、P^{1 2}、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択され；そして P^{1 a} および P^{1 b} の他方は、P⁰、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 0}、P^{1 2}、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択される、上記項 2 0 3 ~ 2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 4 5)

50

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの一方は、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 2}、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択され；そして P^{1 a} および P^{1 b} の他方は、P⁰、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 0}、P^{1 2}、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択される、上記項 2 0 3～2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 4 6)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの一方は、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択され；そして P^{1 a} および P^{1 b} の他方は、P⁰、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 0}、P^{1 2}、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択される、上記項 2 0 3～2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 4 7)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの一方は、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択され；そして P^{1 a} および P^{1 b} の他方は、P⁰、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 0}、P^{1 2}、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択される、上記項 2 0 3～2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 4 8)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの一方は、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 5}、P^{1 8}、および P^{3 0} から選択され；そして P^{1 a} および P^{1 b} の他方は、P⁰、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 0}、P^{1 2}、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択される、上記項 2 0 3～2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 4 9)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの一方は、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 5}、および P^{1 8} から選択され；そして P^{1 a} および P^{1 b} の他方は、P⁰、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 0}、P^{1 2}、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択される、上記項 2 0 3～2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 5 0)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの一方は、P⁷ から選択され；そして P^{1 a} および P^{1 b} の他方は、P⁰、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 0}、P^{1 2}、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択される、上記項 2 0 3～2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 5 1)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの一方は、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P^{1 8}、および P^{1 9} から選択され；そして P^{1 a} および P^{1 b} の他方は、P⁰、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 0}、P^{1 2}、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択される、上記項 2 0 3～2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 5 2)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの一方は、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 0}、P^{1 2}、P^{1 8}、および P^{3 0} から選択され；そして P^{1 a} および P^{1 b} の他方は、P⁰、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 0}、P^{1 2}、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択される、上記項 2 0 3～2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 5 3)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの一方は、P³、P⁶、P⁷、P^{1 0}、および P^{1 8} から選択され；そして P^{1 a} および P^{1 b} の他方は、P⁰、P¹、P³、P⁵、P⁶、P⁷、P⁸、P^{1 0}、P^{1 2}、P^{1 5}、P^{1 8}、P^{1 9} および P^{3 0} から選択される、上記項 2 0 3～2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 5 4)

P^{1 a} が P⁰ である、上記項 2 0 3～2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 5 5)

P^{1 a} が：

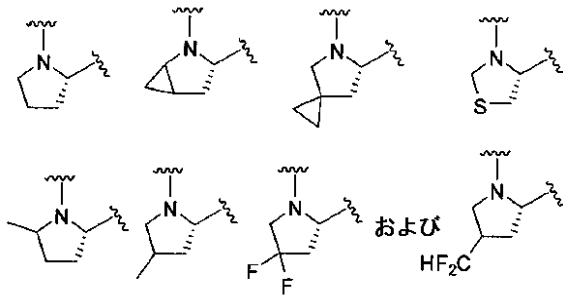
10

20

30

40

【化 1 6 4 6】



10

から選択される、上記項 2 0 3 ~ 2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

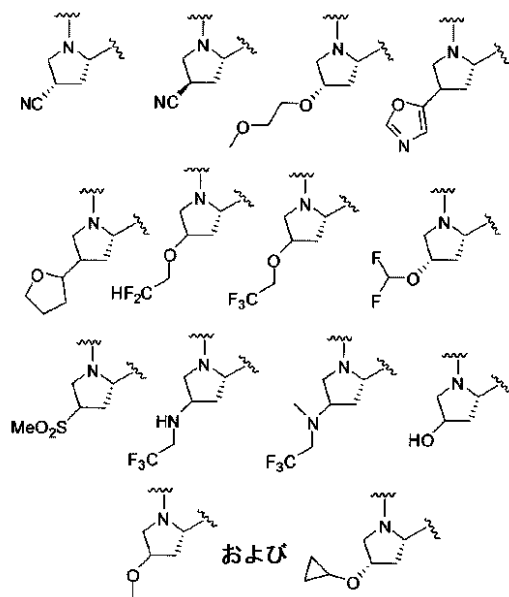
(項 2 5 6)

P^{1 a} が P¹ である、上記項 2 0 3 ~ 2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 5 7)

P^{1 a} が：

【化 1 6 4 7】



20

30

から選択される、上記項 2 0 3 ~ 2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

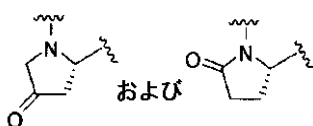
(項 2 5 8)

P^{1 a} が P³ である、上記項 2 0 3 ~ 2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 5 9)

P^{1 a} が：

【化 1 6 4 8】



50

から選択される、上記項 203～242 のいずれか 1 項に記載の化合物。

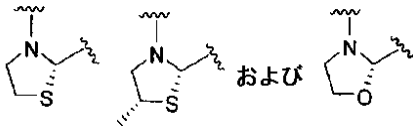
(項 260)

P^{1a} が P⁵ である、上記項 203～242 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 261)

P^{1a} が：

【化 1649】



10

から選択される、上記項 260 に記載の化合物。

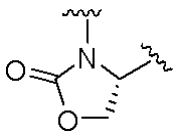
(項 262)

P^{1a} が P⁶ である、上記項 203～242 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 263)

P^{1a} が：

【化 1650】



20

である、上記項 262 に記載の化合物。

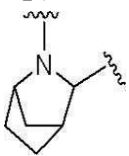
(項 264)

P^{1a} が P⁷ である、上記項 203～242 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 265)

P^{1a} が：

【化 1651】



30

である、上記項 264 に記載の化合物。

(項 266)

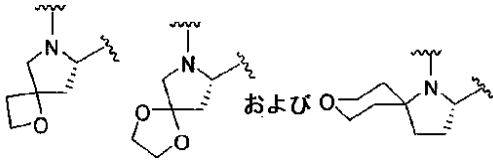
P^{1a} が P⁸ である、上記項 203～242 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 267)

P^{1a} が：

40

【化 1 6 5 2】



から選択される、上記項 2 6 6 に記載の化合物。

10

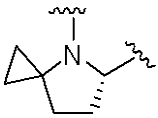
(項 2 6 8)

P^{1 a} が P^{1 0} である、上記項 2 0 3 ~ 2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 6 9)

P^{1 a} が：

【化 1 6 5 3】



20

である、上記項 2 6 8 に記載の化合物。

(項 2 7 0)

P^{1 a} が P^{1 2} である、上記項 2 0 3 ~ 2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

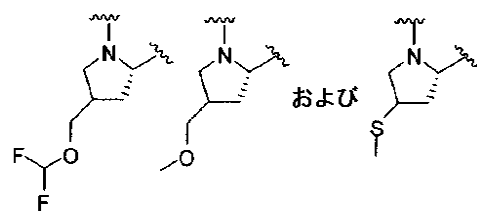
(項 2 7 1)

P^{1 a} が P^{1 5} である、上記項 2 0 3 ~ 2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 7 2)

P^{1 a} が：

【化 1 6 5 4】



30

から選択される、上記項 2 7 1 に記載の化合物。

40

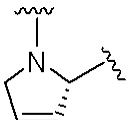
(項 2 7 3)

P^{1 a} が P^{1 8} である、上記項 2 0 3 ~ 2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 7 4)

P^{1 a} が：

【化 1 6 5 5】



50

である、上記項 273 に記載の化合物。

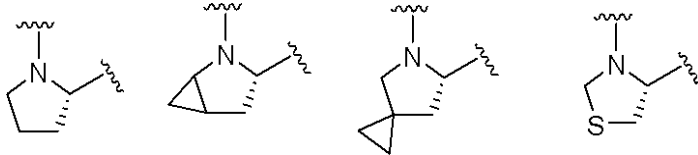
(項 275)

P^{1b} が P^0 である、上記項 203 ~ 242 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 276)

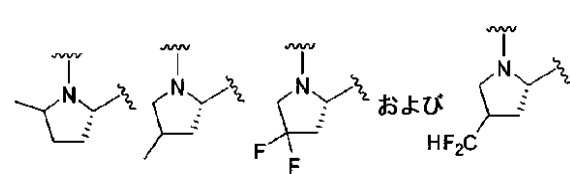
P^{1b} のうちの少なくとも 1 つが：

【化 1656】



10

【化 1657】



20

から選択される、上記項 275 に記載の化合物。

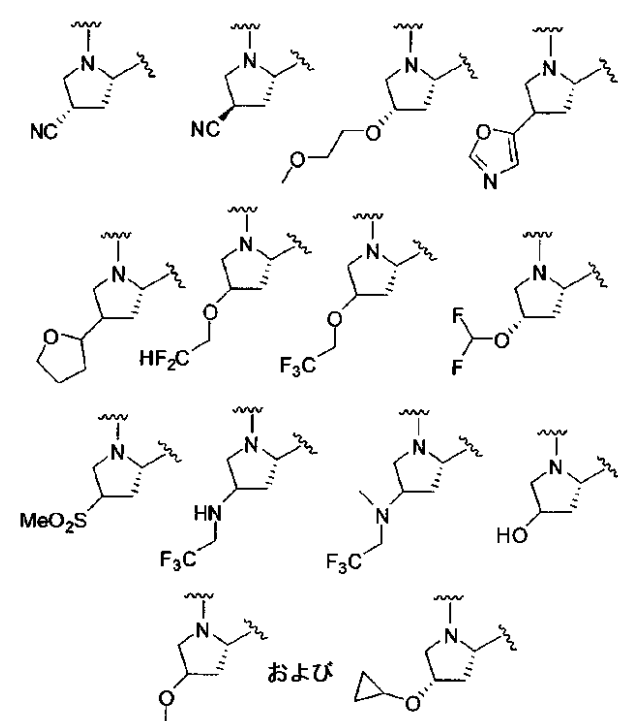
(項 277)

P^{1b} が P^1 である、上記項 203 ~ 274 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 278)

P^{1b} が：

【化 1658】



40

50

から選択される、上記項 277 に記載の化合物。

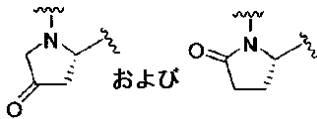
(項 279)

P^{1b} が P³ である、上記項 203 ~ 274 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 280)

P^{1b} が：

【化 1659】



10

から選択される、上記項 279 に記載の化合物。

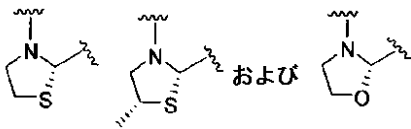
(項 281)

P^{1b} が P⁵ である、上記項 203 ~ 274 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 282)

P^{1b} が：

【化 1660】



20

から選択される、上記項 281 に記載の化合物。

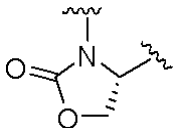
(項 283)

P^{1b} が P⁶ である、上記項 203 ~ 274 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 284)

P^{1b} が：

【化 1661】



30

である、上記項 283 に記載の化合物。

(項 285)

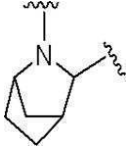
P^{1b} が P⁷ である、上記項 203 ~ 274 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 286)

P^{1b} が：

40

【化 1 6 6 2】



である、上記項 2 8 5 に記載の化合物。

10

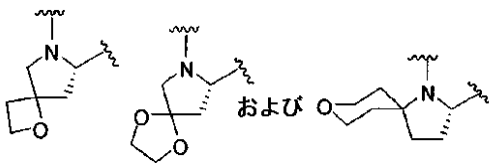
(項 2 8 7)

P^{1 b} が P⁸ である、上記項 2 0 3 ~ 2 7 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 8 8)

P^{1 b} が :

【化 1 6 6 3】



20

から選択される、上記項 2 8 7 に記載の化合物。

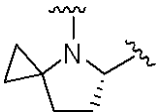
(項 2 8 9)

P^{1 b} が P^{1 0} である、上記項 2 0 3 ~ 2 7 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 9 0)

P^{1 b} が :

【化 1 6 6 4】



30

である、上記項 2 8 9 に記載の化合物。

(項 2 9 1)

P^{1 b} が P^{1 2} である、上記項 2 0 3 ~ 2 7 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 9 2)

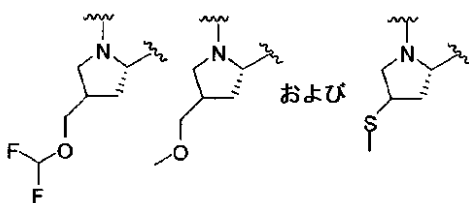
40

P^{1 b} が P^{1 5} である、上記項 2 0 3 ~ 2 7 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 9 3)

P^{1 a} が :

【化 1 6 6 5】



50

から選択される、上記項 2 9 2 に記載の化合物。

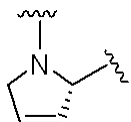
(項 2 9 4)

P^{1 b} が P^{1 8} である、上記項 2 0 3 ～ 2 7 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 9 5)

P^{1 b} が：

【化 1 6 6 6】



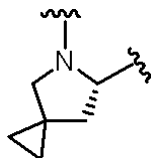
10

である、上記項 2 9 4 に記載の化合物。

(項 2 9 6)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 6 6 7】



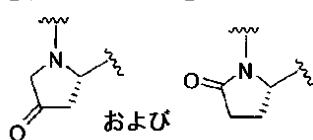
20

である、上記項 2 0 3 ～ 2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 9 7)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 6 6 8】



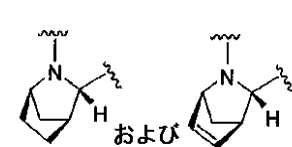
30

から選択される、上記項 2 0 3 ～ 2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 2 9 8)

P^{1 a} および P^{1 b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1 6 6 9】



40

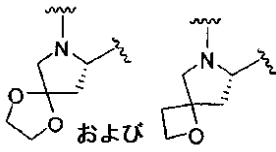
50

から選択される、上記項 203～242 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 299)

P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1670】



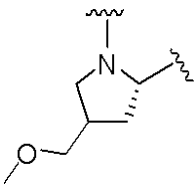
10

から選択される、上記項 203～242 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 300)

P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1671】



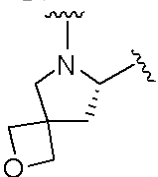
20

である、上記項 203～242 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 301)

P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1672】



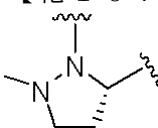
30

である、上記項 203～242 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 302)

P^{1a} および P^{1b} のうちの少なくとも一方が：

【化 1673】



40

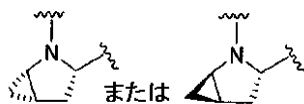
である、上記項 203～242 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項 3 0 3)

P^{1 a}が

【化 1 6 7 4】



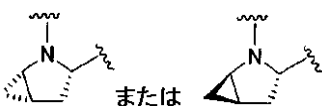
である、上記項 2 0 3 ～ 2 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項 3 0 4)

P^{1 b}が

【化 1 6 7 5】



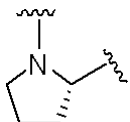
である、上記項 2 0 3 ～ 2 4 2 および 3 0 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項 3 0 5)

P^{1 a}が

【化 1 6 7 6】



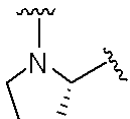
である、上記項 2 0 3 ～ 2 4 2 および 3 0 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項 3 0 6)

P^{1 b}が

【化 1 6 7 7】



である、上記項 2 0 3 ～ 2 4 2 および 3 0 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項 3 0 7)

本明細書中上記表 2 に示されるような、式 2 6 ～ 1 0 2 のうちのいずれか 1 つである化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項 3 0 8)

本明細書中上記表 3 に示されるような、式 1 0 3 ～ 2 8 9 のうちのいずれか 1 つである化合物、またはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項 3 0 9)

本明細書中上記に示されるような、式 2 9 0 ～ 5 3 9 のいずれか 1 つである化合物、ま

50

たはその薬学的に受容可能な塩もしくはプロドラッグ。

(項 3 1 0)

E^{1a} が E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1a} - V^{1a}$ が一緒になったものは、 R^{9a} であり；そして

E^{1b} が E^0 もしくは E^1 であるか、または $E^{1b} - V^{1b}$ が一緒になったものは、 R^{9b} である、

上記項 1 ～ 3 0 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 1 1)

プロドラッグまたはその薬学的に受容可能な塩である、上記項 1 ～ 3 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 3 1 2)

上記項 1 ～ 3 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、またはそのプロドラッグ；および少なくとも 1 種の薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

(項 3 1 3)

H C V に関連する障害を処置する際に使用するための、上記項 3 1 2 に記載の薬学的組成物。

(項 3 1 4)

少なくとも 1 種のさらなる治療剤をさらに含有する、上記項 3 1 3 に記載の薬学的組成物。

(項 3 1 5)

前記さらなる治療剤が、インターフェロン、リバビリンアナログ、N S 3 プロテアーゼインヒビター、N S 5 b ポリメラーゼインヒビター、 α -グルコシダーゼ 1 インヒビター、ヘパトプロテクタント、H C V の非ヌクレオシドインヒビター、および H C V を処置するための他の薬物からなる群より選択される、上記項 3 1 4 に記載の薬学的組成物。

(項 3 1 6)

ヌクレオシドアナログをさらに含有する、上記項 3 1 2 に記載の薬学的組成物。

(項 3 1 7)

インターフェロンまたは P E G 化インターフェロンをさらに含有する、上記項 3 1 6 に記載の薬学的組成物。

(項 3 1 8)

前記ヌクレオシドアナログが、リバビリン、ビラミジン、レボビリン、L-ヌクレオシド、およびイサトリビンから選択され、そして前記インターフェロンが、 α -インターフェロンまたは P E G 化インターフェロンである、上記項 3 1 6 に記載の薬学的組成物。

(項 3 1 9)

C 型肝炎に関連する障害を処置する方法であって、該方法は、個体に、治療有効量の請求項 1 ～ 3 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、またはそのプロドラッグを含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

(項 3 2 0)

医学的治療において使用するための、上記項 1 ～ 3 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、またはそのプロドラッグ。

(項 3 2 1)

C 型肝炎または C 型肝炎関連障害を哺乳動物において処置するための医薬の調製のための、上記項 1 ～ 3 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、またはそのプロドラッグの使用。

(項 3 2 2)

C 型肝炎または C 型肝炎関連障害の予防処置または治療処置において使用するための、上記項 1 ～ 3 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩、またはそのプロドラッグ。

(項 3 2 3)

10

20

30

40

50

本明細書中に記載されるような新規化合物。

(項 3 2 4)

本明細書中に記載されるような新規合成方法。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 4
C 0 7 D 491/113 (2006.01)	C 0 7 D 491/113	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
C 0 7 D 417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 0 1	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 513/04 3 0 1	
A 6 1 K 31/429 (2006.01)	A 6 1 K 31/429	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/7056 (2006.01)	A 6 1 K 31/7056	
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/706	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 38/21 (2006.01)	A 6 1 K 38/21	
A 6 1 K 47/60 (2017.01)	A 6 1 K 47/60	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	

- (72)発明者 エリザベス エム. ベーコン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ジェロミー ジェイ. コテル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 アシュリー アンネ カタナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ダリル カト
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 エバン エス. クリゴウスキー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ジョン オー. リンク
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ジェイムズ テイラー

- アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 チン ヴィエット トラン
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 テレサ アレハンドラ トレホ マーティン
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ツェンユー ヤン
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 シェイラ ジップフェル
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンシーズ, インコーポレイテッド 気付
- F ターム(参考) 4C050 AA01 AA04 AA07 AA08 BB04 BB05 CC17 CC18 DD10 EE01
 EE02 FF01 FF05 GG01 HH02 HH04
 4C063 AA05 BB01 BB04 BB09 CC25 CC26 CC34 CC54 CC62 CC73
 CC78 CC79 CC81 CC95 DD03 DD04 DD08 DD25 EE01
 4C071 AA01 AA07 AA08 BB01 BB05 BB06 CC12 CC22 EE07 EE13
 FF17 FF23 JJ05 JJ06 LL01
 4C072 AA01 AA07 BB02 CC02 CC06 CC17 EE13 FF13 GG01 HH07
 UU01
 4C076 CC29 CC41 EE23 EE59
 4C084 AA02 AA19 BA44 DA21 DA22 MA02 NA05 ZA751 ZB331 ZC202
 ZC412 ZC751
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 BC39 BC48 BC51 BC73 BC75 BC82
 CA01 CA04 CB22 CB27 EA16 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09
 GA10 GA12 GA16 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZA75 ZB33
 ZC75

【要約の続き】

【選択図】 なし