

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6814304号
(P6814304)

(45) 発行日 令和3年1月13日 (2021.1.13)

(24) 登録日 令和2年12月22日 (2020.12.22)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 231/12 (2006.01)

C O 7 D 231/12 Z

C O 7 D 401/12 (2006.01)

C O 7 D 401/12

C O 7 D 405/04 (2006.01)

C O 7 D 405/04

C O 7 D 405/14 (2006.01)

C O 7 D 405/14

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 1 1

請求項の数 97 (全 438 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-542392 (P2019-542392)
 (86) (22) 出願日 平成30年2月5日 (2018.2.5)
 (65) 公表番号 特表2020-506941 (P2020-506941A)
 (43) 公表日 令和2年3月5日 (2020.3.5)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2018/016893
 (87) 国際公開番号 W02018/145021
 (87) 国際公開日 平成30年8月9日 (2018.8.9)
 審査請求日 令和1年10月2日 (2019.10.2)
 (31) 優先権主張番号 62/455,348
 (32) 優先日 平成29年2月6日 (2017.2.6)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 500029420
 ギリアード サイエンスーズ, インコー
 ポレイテッド
 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
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

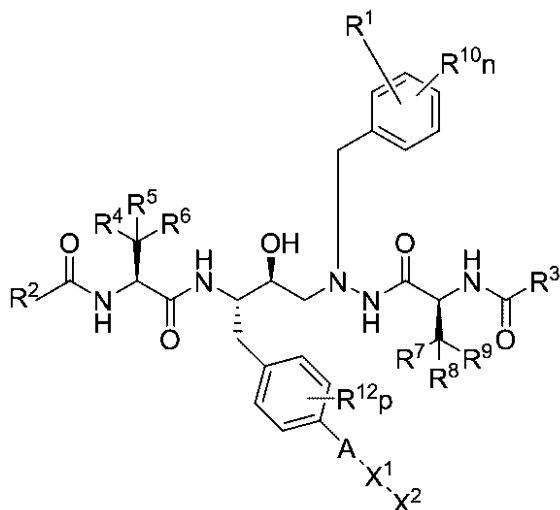
(54) 【発明の名称】 H I V 阻害剤化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 4 3 7】



(I)

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式 (I) において：

R^1 は、N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 5 員～10 員の複素環、または N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 5 員～10 員のヘテロアリアルであり、ここで該 5 員～10 員の複素環または 5 員～10 員のヘテロアリアルは、1 個～5 個の R^a 基で必要に応じて置換されており；

R^2 および R^3 は各々独立して、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $O-R^{2A}$ 、 $C_{1\sim2}$ アルキル- $O-R^{2A}$ 、 $N-(R^{3A})_2$ 、または $C_{1\sim2}$ アルキル- $N-(R^{3A})_2$ であり、

ここで各 R^{2A} は独立して、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリルであり、

ここで各 R^{3A} は独立して、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、または $COO(R^e)$ であり、

そして各 $C_{3\sim6}$ シクロアルキルまたは 4 員～10 員のヘテロシクリルは、1 個～3 個の R^f 基によって必要に応じて置換されており、ここで各 R^f は独立して、 $C_{1\sim2}$ アルキルまたはハロゲンであり；

R^4 は、水素、ハロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、または $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシであり；

R^7 は、水素、ハロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、または $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシであり；

R^5 、 R^6 、 R^8 、および R^9 は各々独立して、水素、ハロ、 $C_{1\sim2}$ アルキル、 $C_{1\sim2}$ ハロアルキル、または $C_{3\sim6}$ シクロアルキルであり；

そして R^4 、 R^5 および R^6 のうちの 2 個もしくはそれより多く、または R^7 、 R^8 、および R^9 のうちの 2 個もしくはそれより多くは、必要に応じて一緒になって、1 個またはそれより多くの $C_{3\sim6}$ シクロアルキル基を形成し、該 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル基は、ハロゲン、 $C_{1\sim2}$ アルキル、および $C_{1\sim2}$ ハロアルキルから選択される 1 個～4 個の基で必要に応じて置換されており；

各 R^{10} は独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{3\sim6}$ シクロアルキルであり；

n は、0～4 であり；

各 R^a は独立して、ハロゲン、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ヒドロキシルおよび $C_{1\sim4}$ アルコキシから選択される 1 個～2 個の基を有する $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有し R^{a1} で必要に応じて置換された 4 員～10 員のヘテロシクリル、または $O-R^{3B}$ であり、

ここで R^{3B} は、 R^{a1} で必要に応じて置換された $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有し R^{a1} で必要に応じて置換された 4 員～10 員のヘテロシクリルであり、

ここで各 R^{a1} は独立して、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員のヘテロシクリルであり；

A は、エチニルまたは結合であり；

X^1 は、6 員～10 員のアリアル、または N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 5 員～10 員のヘテロアリアルであり、ここで 6 員～10 員のアリアルまたは 5 員～10 員のヘテロアリアルの各々は、1 個～4 個の R^b 基で必要に応じて置換されており；

X^2 は、水素、または N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリルであり、ここで該 4 員～10 員のヘテロシクリルは、1 個の R^{11} で必要に応じて置換されており、そして 1 個～5 個の R^b 基で必要に応じて置換されており；

10

20

30

40

50

R^{11} は、 $C=O$ (R^c)、 CH_2 (R^d)、 $S(O)_{1\sim 2}$ ($C_{1\sim 4}$ アルキル)、 $S(O)_{1\sim 2}C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、 N 、 O 、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリル、または N 、 O 、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 5 員～9 員のヘテロアリールであり、ここで 4 員～10 員のヘテロシクリルまたは 5 員～9 員のヘテロアリールの各々は、1 個～5 個の R^b 基で必要に応じて置換されており；

各 R^b は独立して、ハロゲン、オキソ、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、ヒドロキシルおよび $C_{1\sim 4}$ アルコキシから選択される 1 個～2 個の基を有する $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、または $COO(R^e)$ であり；

R^c は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{1\sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 4}$ アルコキシ、 $N(R^e)_2$ 、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、または N 、 O 、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～6 員のヘテロシクリルであり、ここで該 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルおよび該 4 員～6 員のヘテロシクリルは、1 個～5 個の R^b 基によって必要に応じて置換されており；

R^d は、 $COO(R^e)$ 、 $N(R^e)_2$ 、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、または N 、 O 、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～6 員のヘテロシクリルであり、ここで該 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルおよび該 4 員～6 員のヘテロシクリルは、1 個～5 個の R^b 基によって必要に応じて置換されており；

各 R^{12} は、 $C_{1\sim 2}$ アルキル、ハロ、 $-OC_{1\sim 2}$ アルキル、またはシアノであり；

各 p は、0～4 であり；

そして各 R^e は独立して、水素または $C_{1\sim 4}$ アルキルである、

ただし、 A が結合である場合、 X^2 は、水素ではない、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

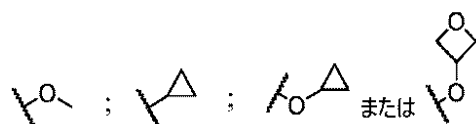
【請求項 2】

R^2 および R^3 は各々独立して、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、または $O-R^{2A}$ であり、ここで R^{2A} は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、または N 、 O 、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^2 および R^3 が各々独立して：

【化 438】



である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R^2 および R^3 は、各々がメトキシである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R^4 が、水素、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルである、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^4 が $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルである、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^4 が CF_3 である、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^7 が、水素、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

10

20

30

40

50

R⁷がC₁～₄ハロアルキルである、請求項1～8のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁷がCF₃である、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R⁵ および R⁶ が C₁ ~ C₂ アルキルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R⁵ および R⁶ がメチルである、請求項 1 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

R⁸ および R⁹ が C₁ ~ C₂ アルキルである、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の化合物。 10

【請求項 14】

R⁸ および R⁹ がメチルである、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

nが2である、請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 16】

各 R¹⁻¹⁰ がハロゲンである、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

各 R¹⁰ がフルオロである、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

Aがエチニルである、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 19】

R¹が、N、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員の複素環、またはN、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリールであり、ここで該5員～6員の複素環または5員～6員のヘテロアリールは、1個～3個のR^a基で必要に応じて置換されている、請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物。

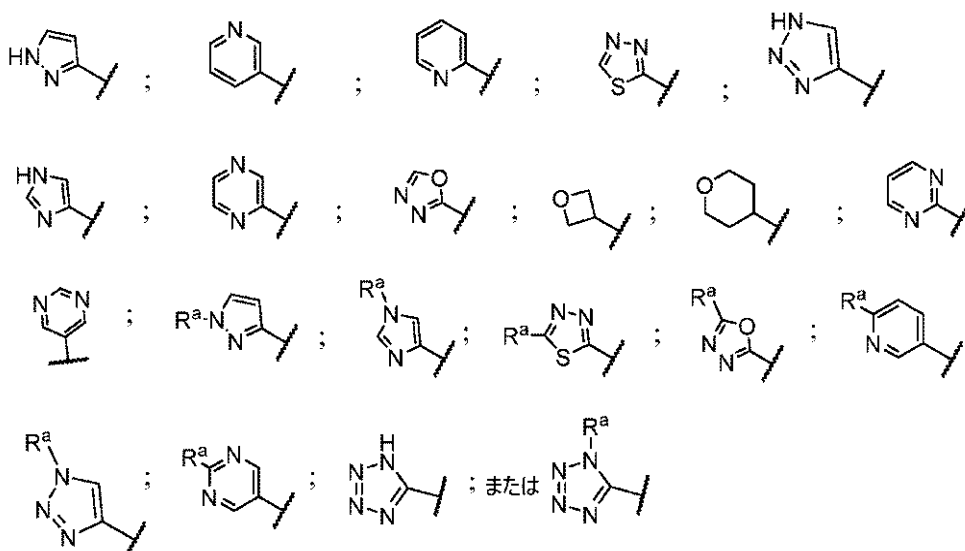
【請求項 20】

R¹が、N、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員の複素環であり、そして1個～3個のR^a基で必要に応じて置換されている、請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 21】

 R^1 が独立して：

【化 4 3 9】

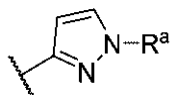


である、請求項 1 ～ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。 50

【請求項 2 2】

R¹ が：

【化 4 4 0】



である、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

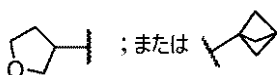
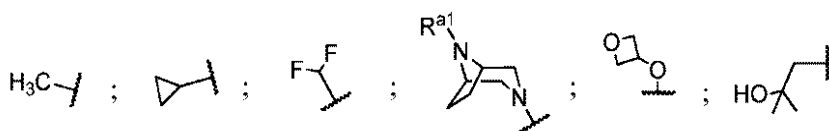
【請求項 2 3】

R^a が独立して、C₁ ～ 4 アルキル、ヒドロキシルおよび C₁ ～ 4 アルコキシから選択される 1 個～2 個の基を有する C₁ ～ 4 アルキル、または C₁ ～ 4 ハロアルキルである、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R^a が：

【化 4 4 1】



である、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R^a が C₁ ～ 4 ハロアルキルである、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R^a が：

【化 4 4 2】



である、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

X¹ が、6 員アリアル、または N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリアルであり、ここで 6 員アリアルまたは 5 員～6 員のヘテロアリアルは、1 個～4 個の R^b 基で必要に応じて置換されている、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

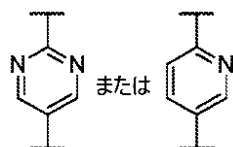
【請求項 2 8】

X¹ がピリミジンまたはピリジンである、請求項 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 9】

X¹ が：

【化 4 4 3】



10

20

30

40

50

である、請求項 1 ～ 28 のいずれか 1 項に記載の化合物。

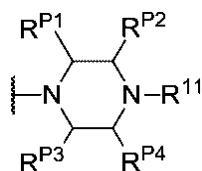
【請求項 30】

X^2 が、N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリルであり、そして 1 個の R^{11} で必要に応じて置換されており、そして 1 個～5 個の R^b 基で必要に応じて置換されている、請求項 1 ～ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 31】

X^2 が

【化 444】



10

であり、ここで：

- a) R^{P1} 、 R^{P2} 、 R^{P3} 、および R^{P4} は、各々が水素であるか；
- b) R^{P1} と R^{P3} とは一緒になって、 $-CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P2} および R^{P4} は、各々が水素であるか；
- c) R^{P2} と R^{P4} とは一緒になって、 $-CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P1} および R^{P3} は、各々が水素である、
- d) R^{P1} と R^{P4} とは一緒になって、 $-CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P2} および R^{P3} は、各々が水素であるか；または
- e) R^{P2} と R^{P3} とは一緒になって、 $-CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P1} および R^{P4} は、各々が水素である、

20

請求項 1 ～ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 32】

R^{P1} と R^{P3} とは一緒になって、 $-CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P2} および R^{P4} は、各々が水素であるか；または

R^{P2} と R^{P4} とは一緒になって、 $-CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P1} および R^{P3} は、各々が水素である。

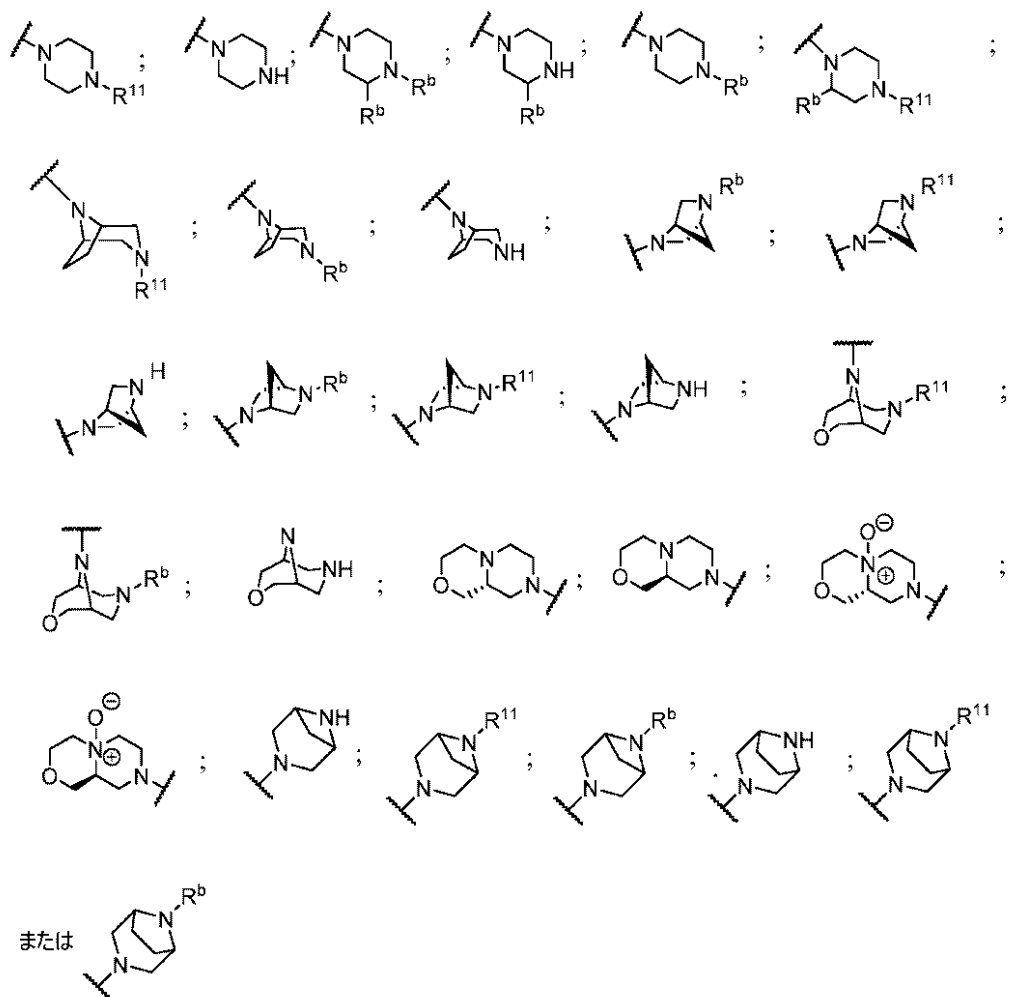
30

請求項 31 に記載の化合物。

【請求項 33】

X^2 が：

【化 4 4 5】



10

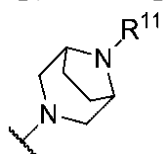
20

である、請求項 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 4】

X^2 が：

【化 4 4 6】



である、請求項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 5】

R^{11} が、N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリルである、請求項 1 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 3 6】

R^{11} が、1 個の酸素を有する 4 員～6 員の複素環である、請求項 1 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 7】

R^{11} が、オキセタン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、またはテトラヒドロピラン-4-イルである、請求項 1 ～ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

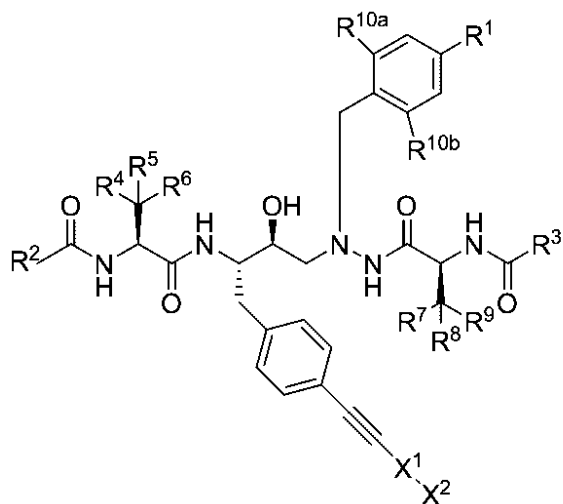
【請求項 3 8】

p が 0 である、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 9】

50

前記式 (I) の化合物が、式 (I a) :
【化 4 4 7】

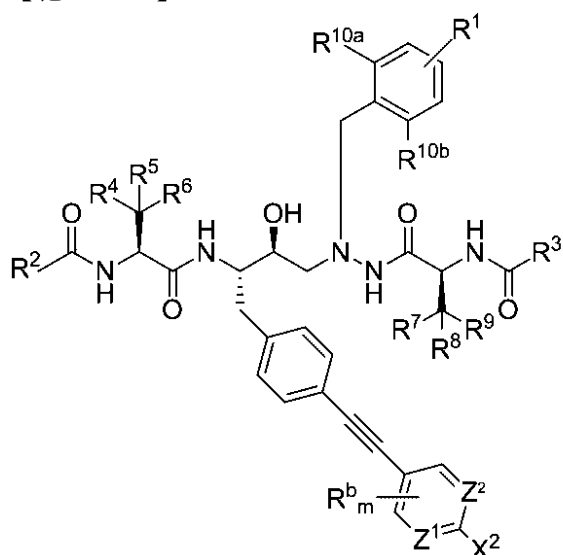


(Ia)

の化合物であり、式 (I a) において、 R^{10a} および R^{10b} は独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルである、請求項 1 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 40】

前記式 (I) の化合物が、式 (I b) :
【化 4 4 8】



(Ib)

の化合物であり、式 (I b) において：

Z^1 および Z^2 は独立して、N または CH であり；そして

m は、0 ~ 2 である、

請求項 1 ~ 39 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 41】

前記式 (I) の化合物が、式：

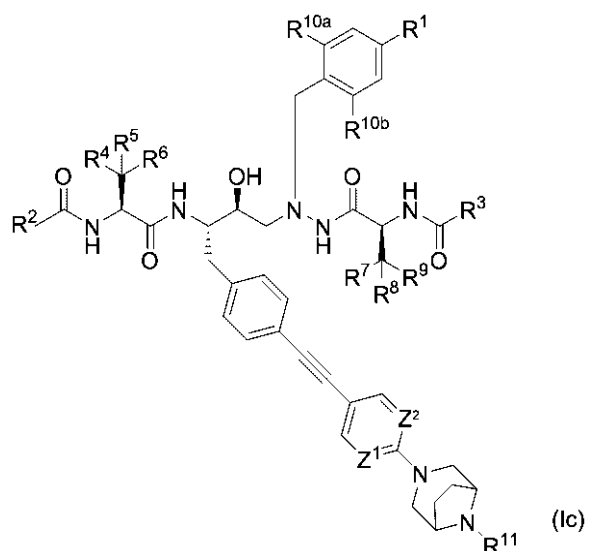
10

20

30

40

【化 4 4 9】



10

の化合物であり、ここで：

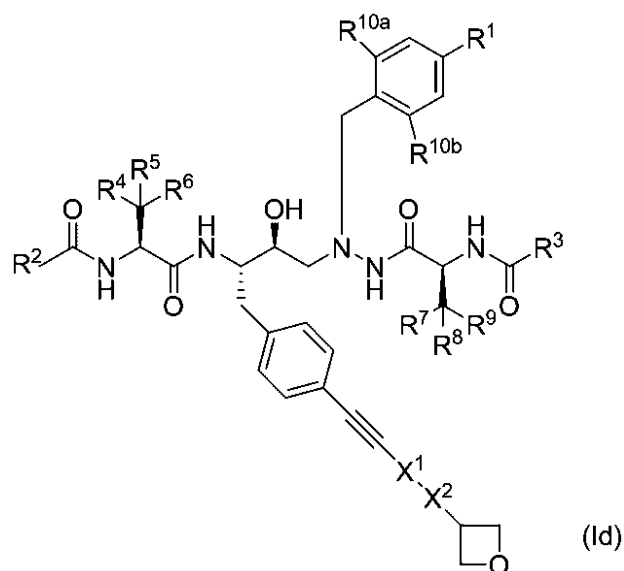
Z^1 および Z^2 は独立して、N または CH である、
請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4 2】

20

前記式 (I) の化合物が、式 (I d)：

【化 4 5 0】



30

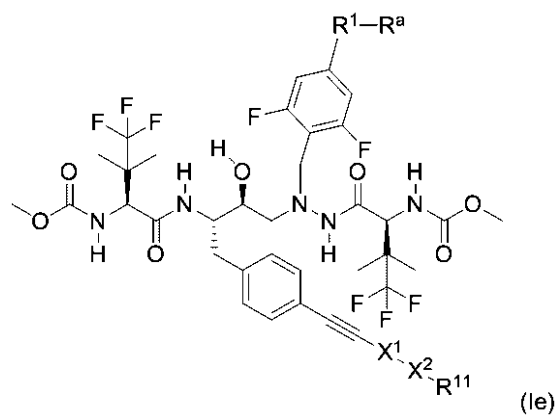
の化合物である、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4 3】

40

前記式 (I) の化合物が、式 (I e)：

【化 4 5 1】



10

の化合物である、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

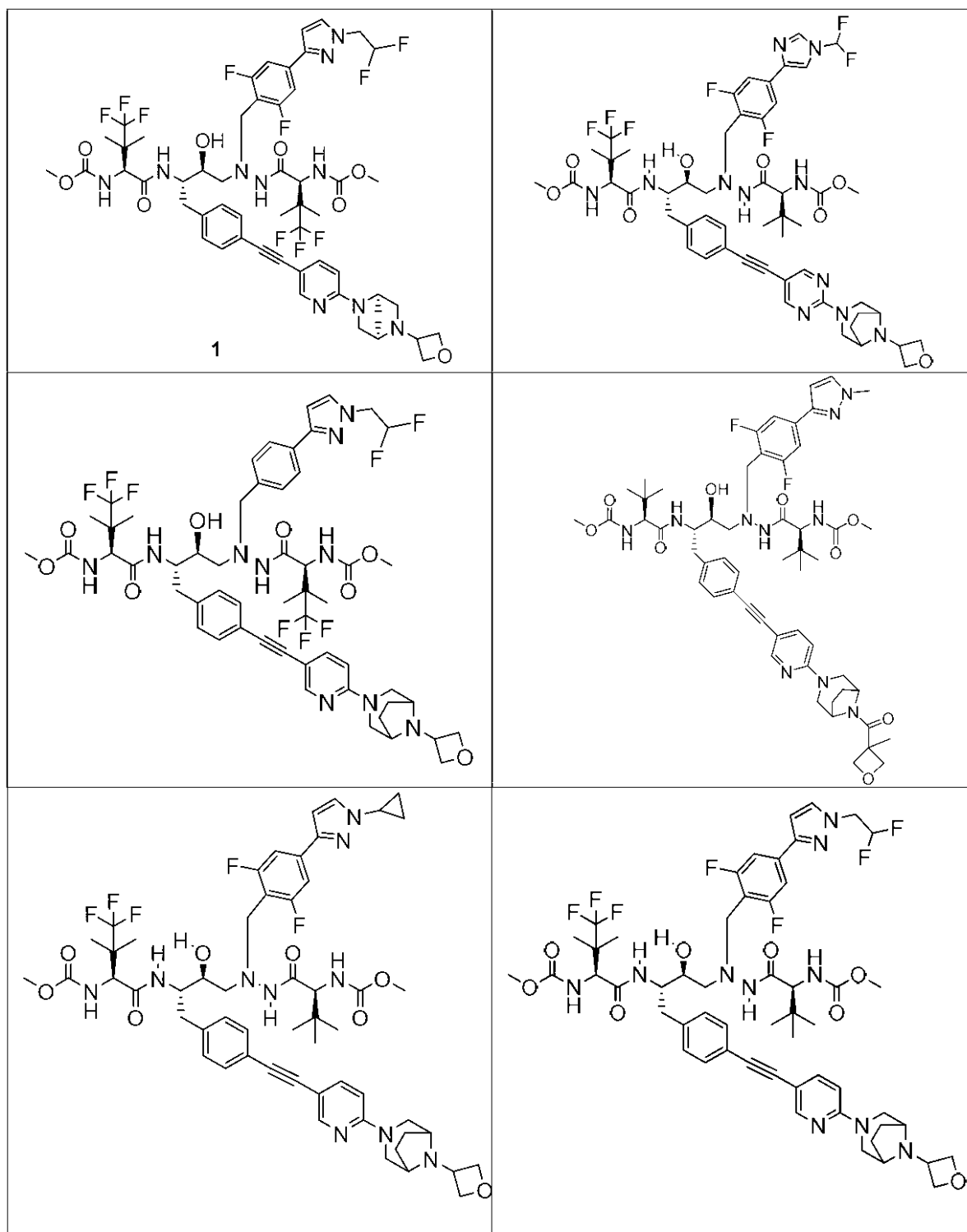
【請求項 4 4】

A が結合である、請求項 1 ～ 1 7 または 1 9 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

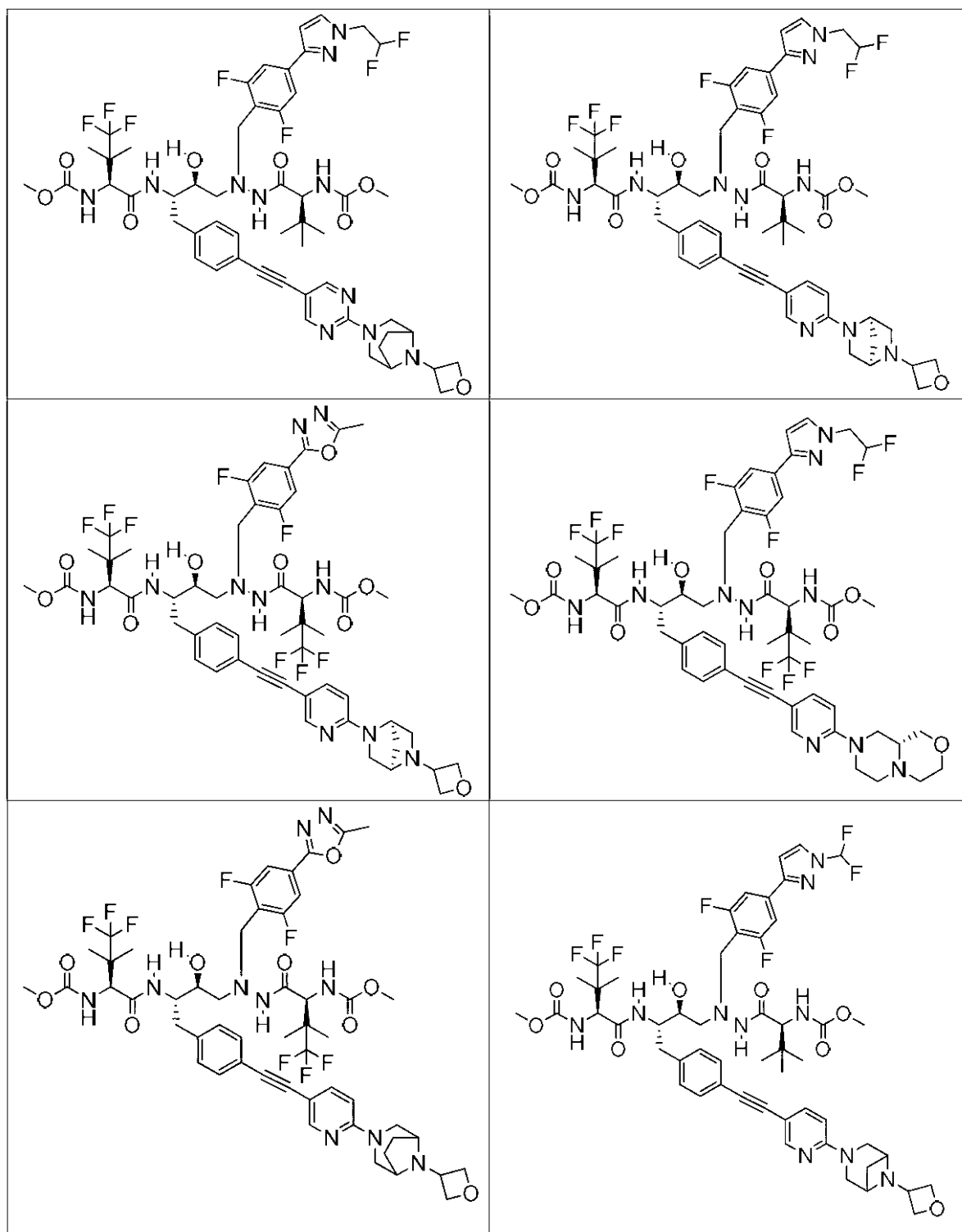
【請求項 4 5】

以下：

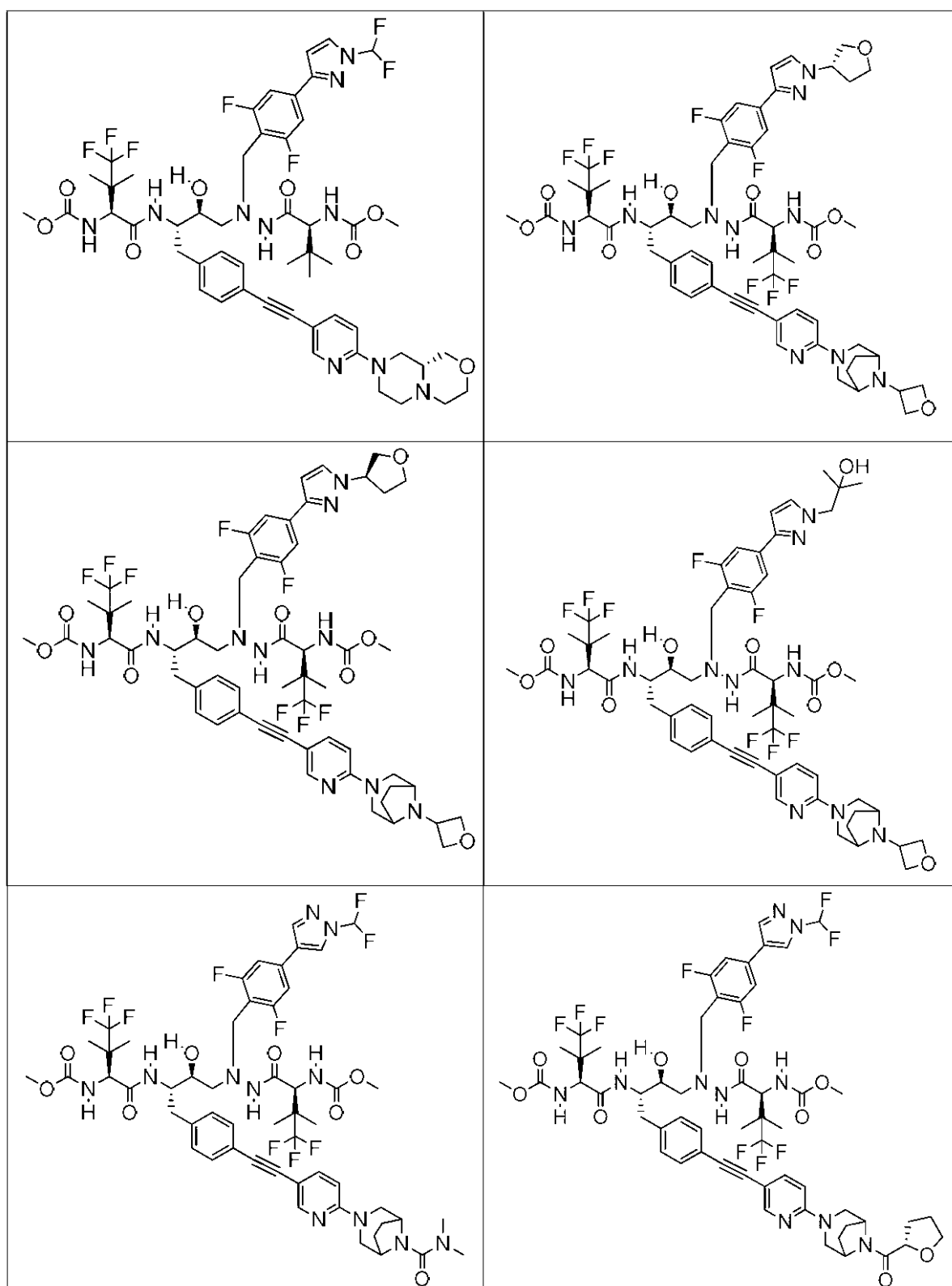
【化 1 2】



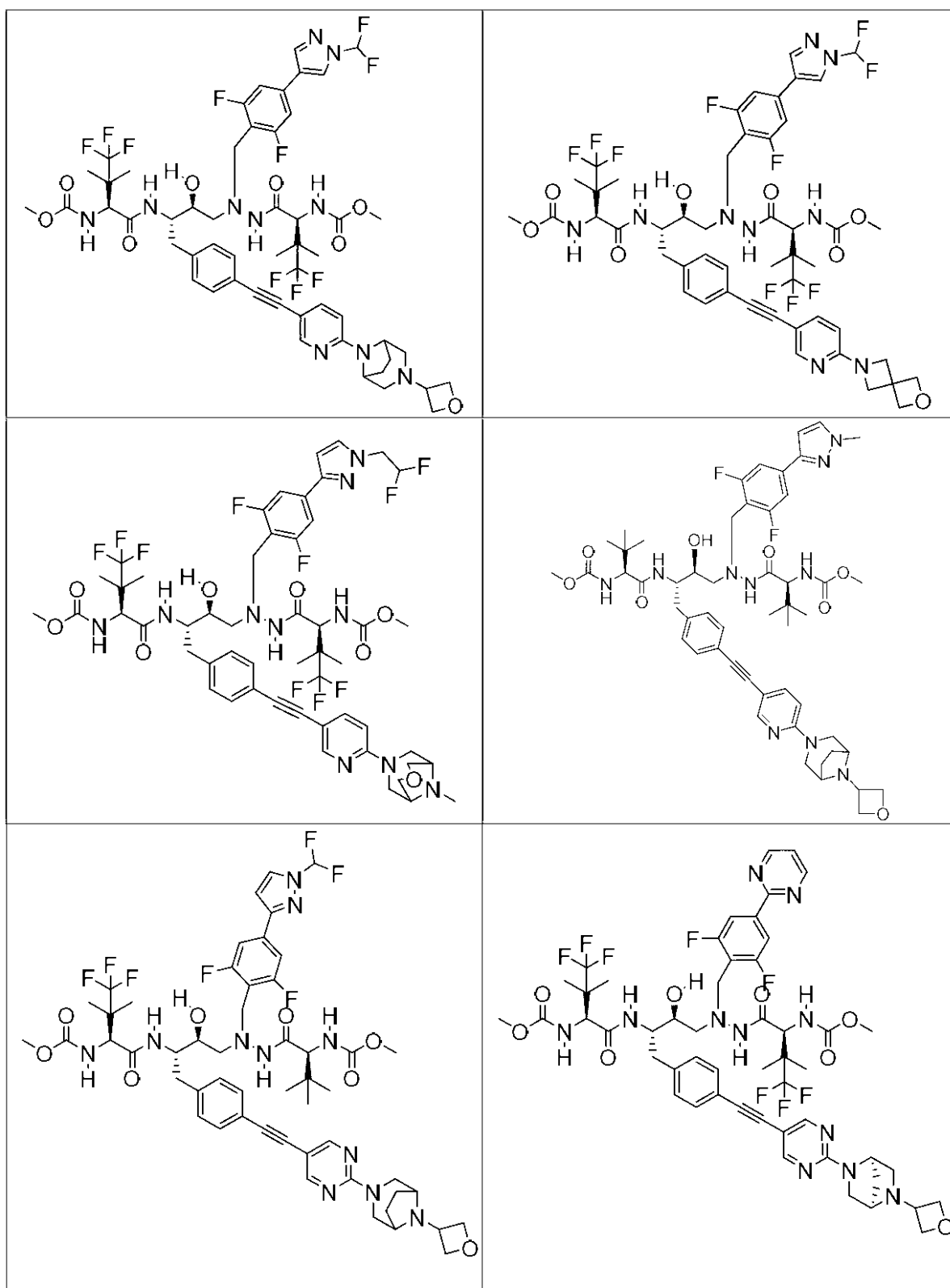
【化 1 3】



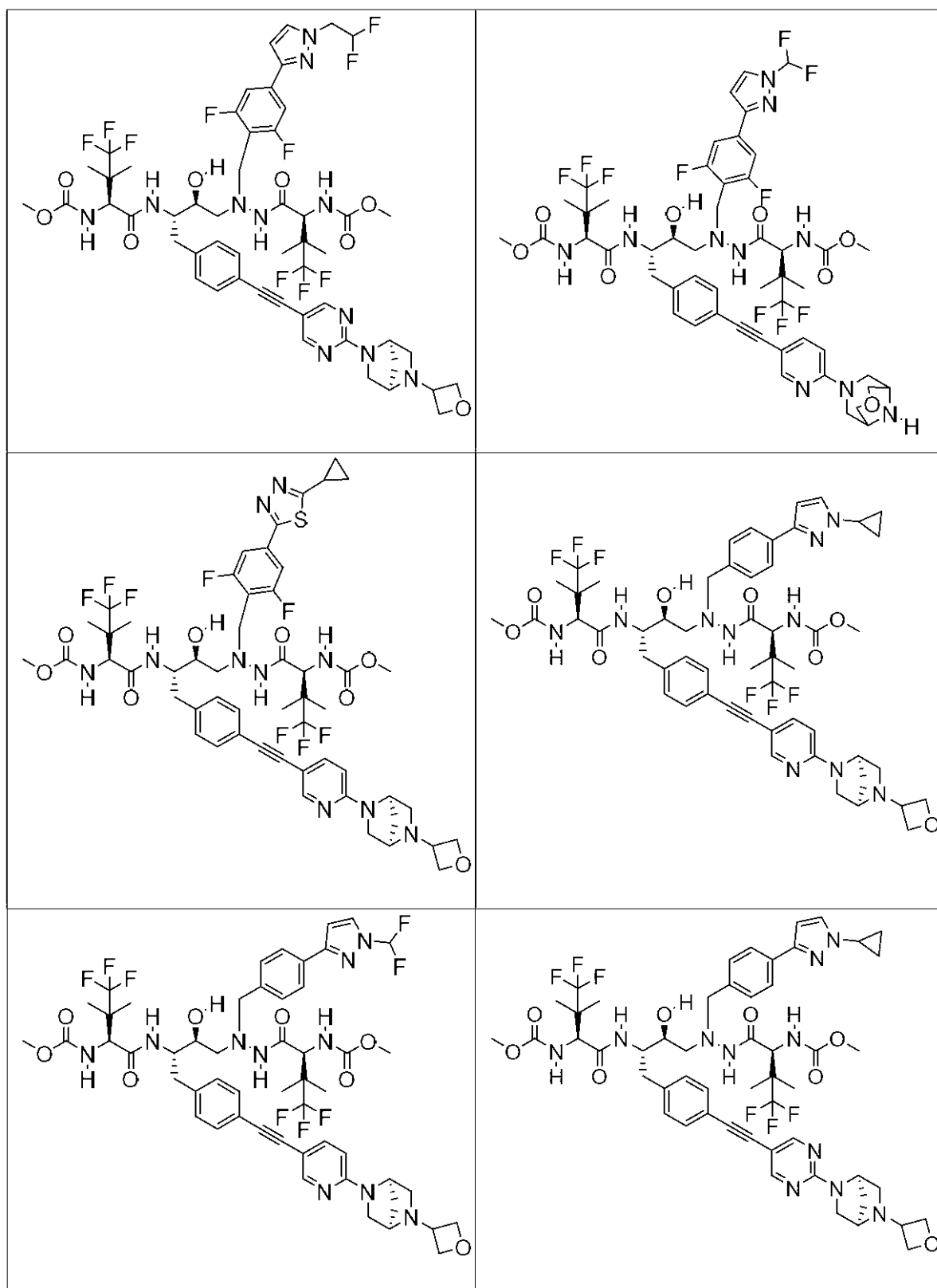
【化 1 4】



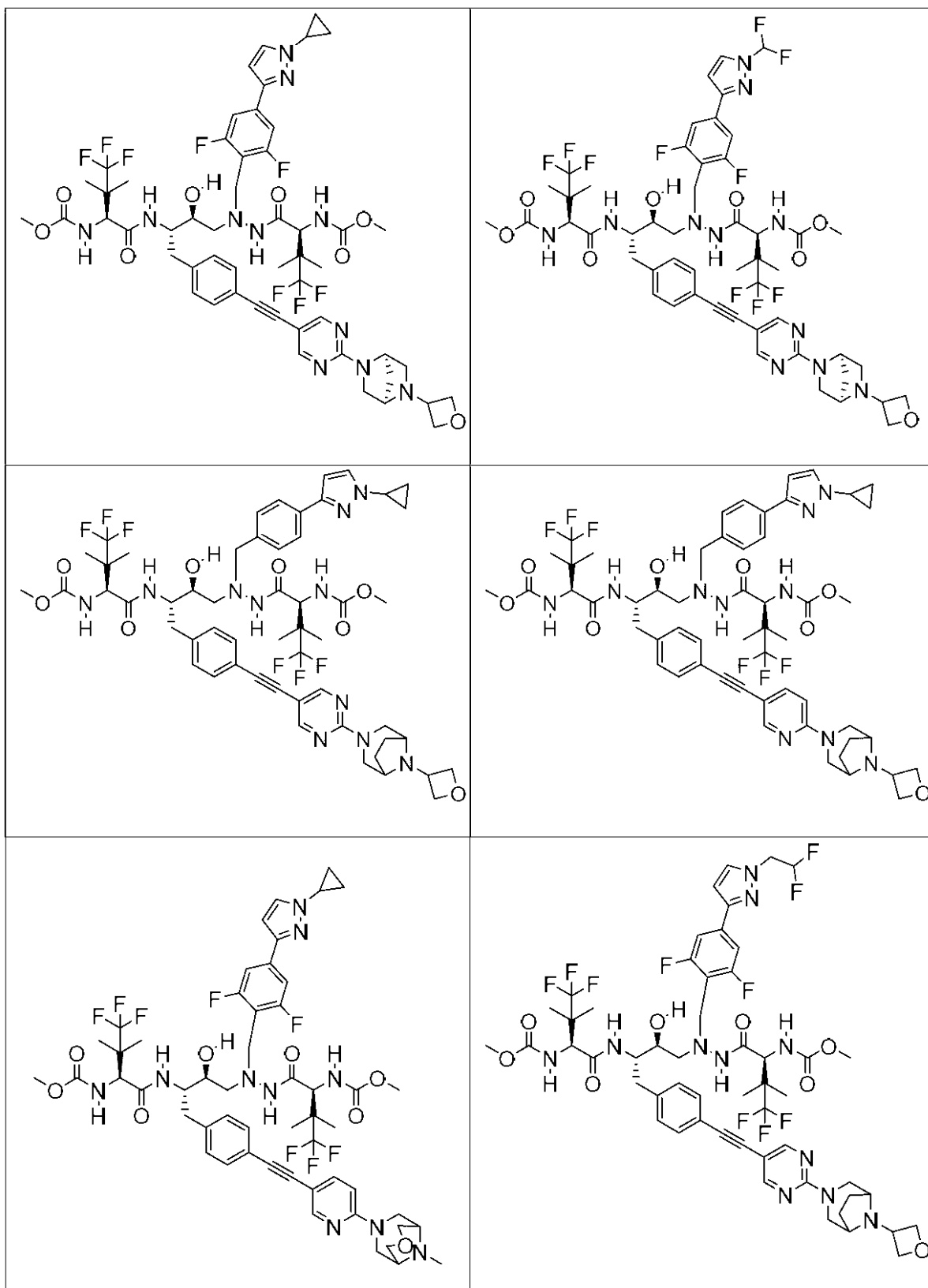
【化 1 5】



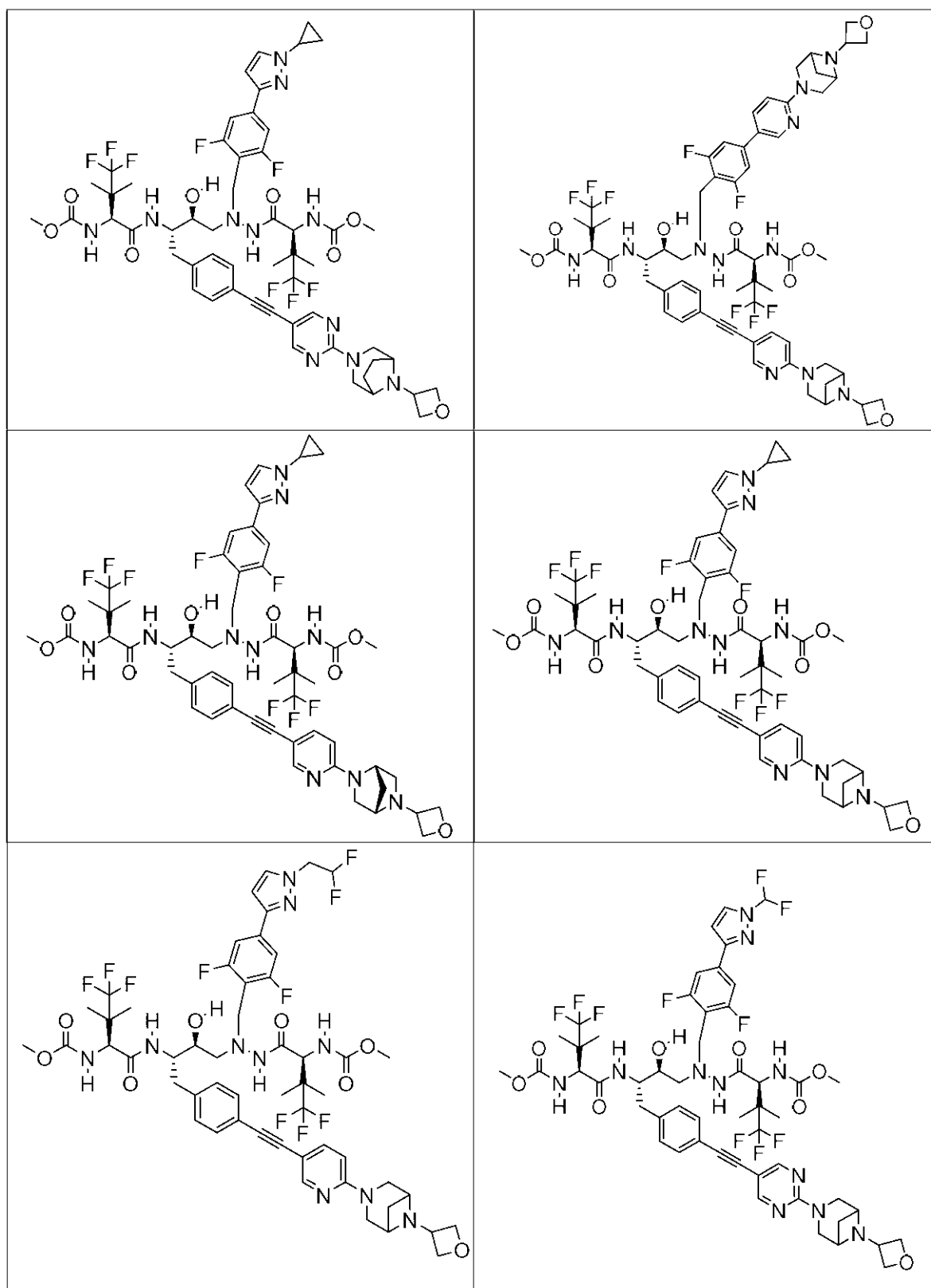
【化 1 6】



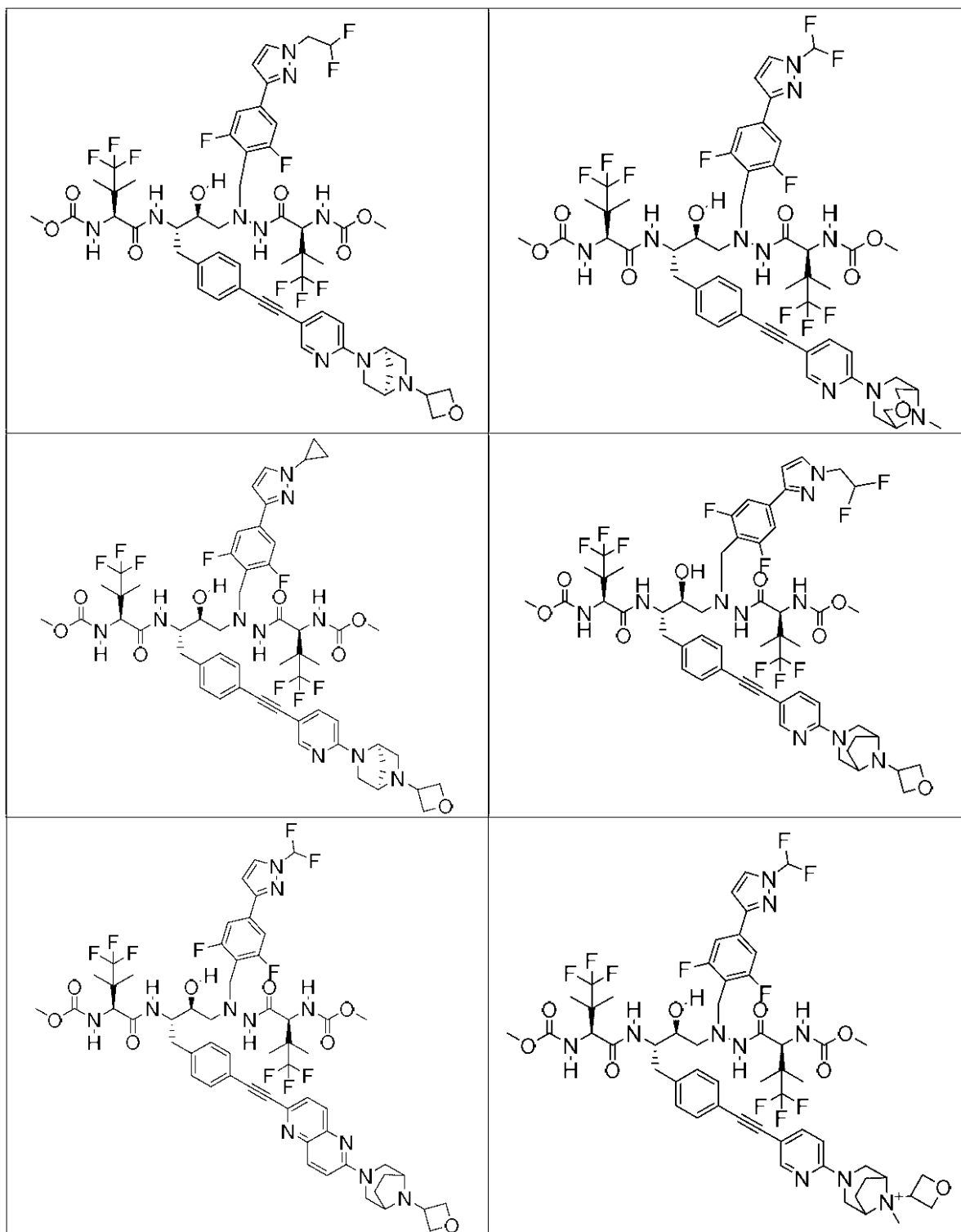
【化 17】



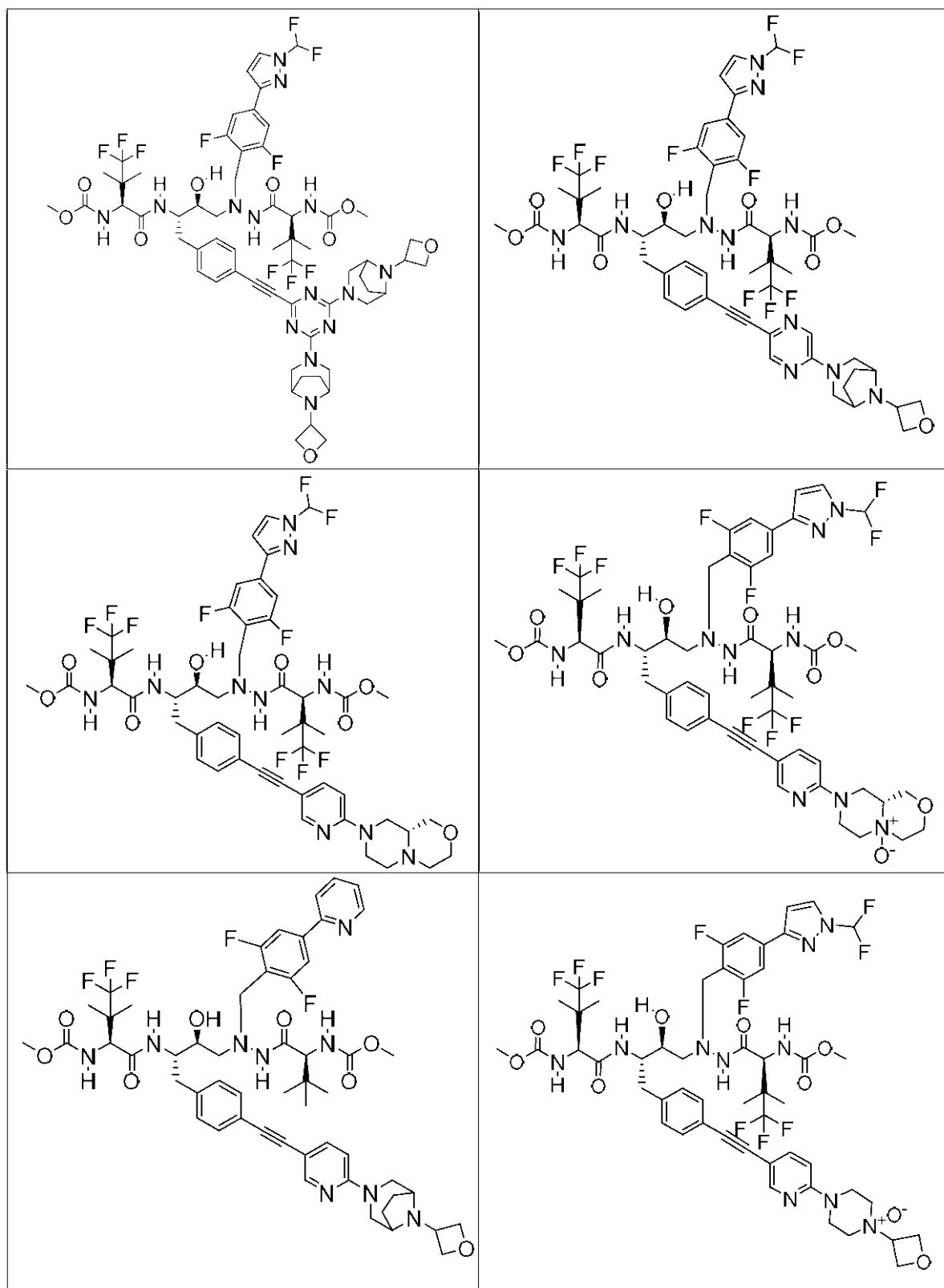
【化 1 8】



【化 19】

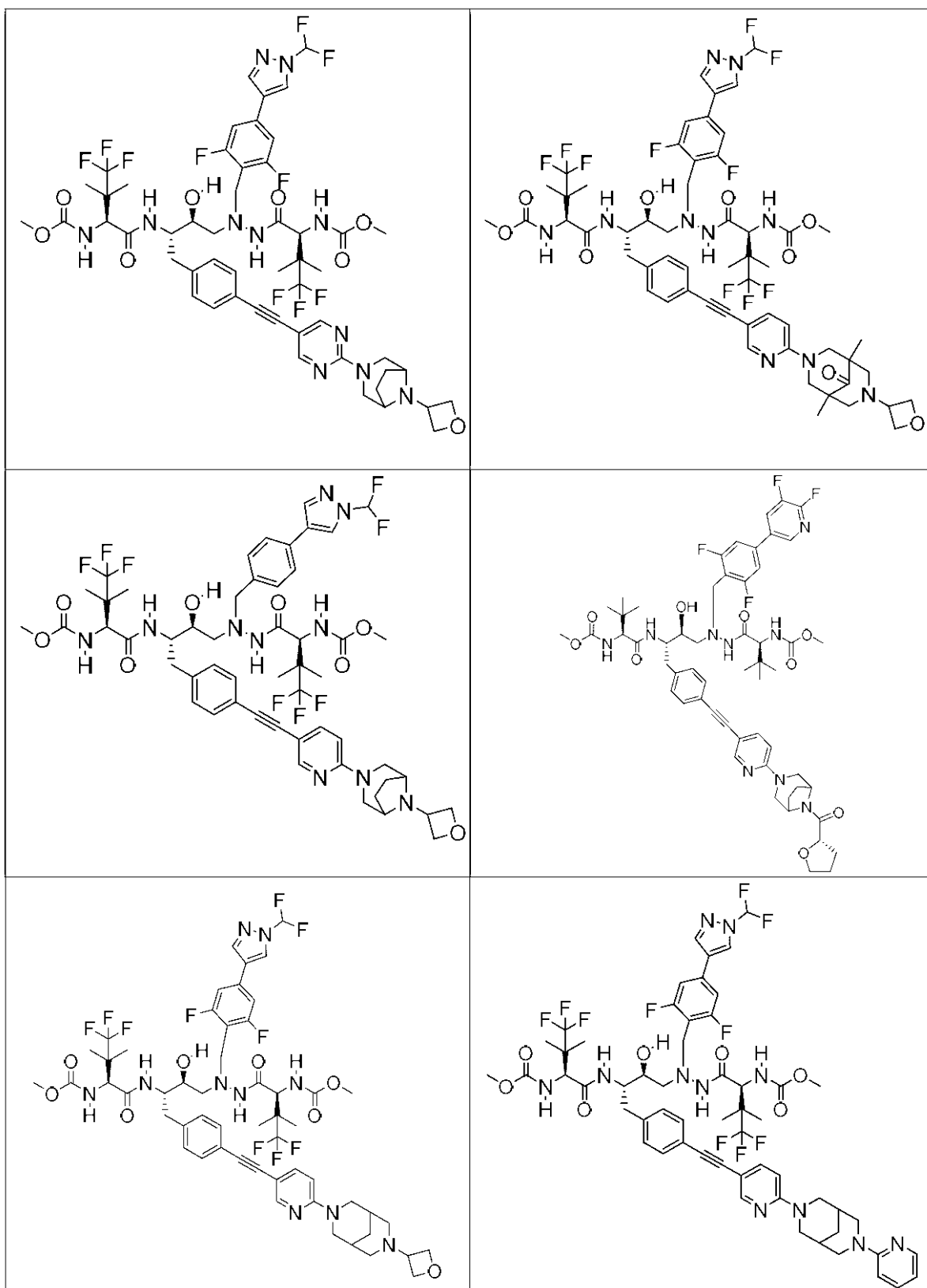


【化 20】

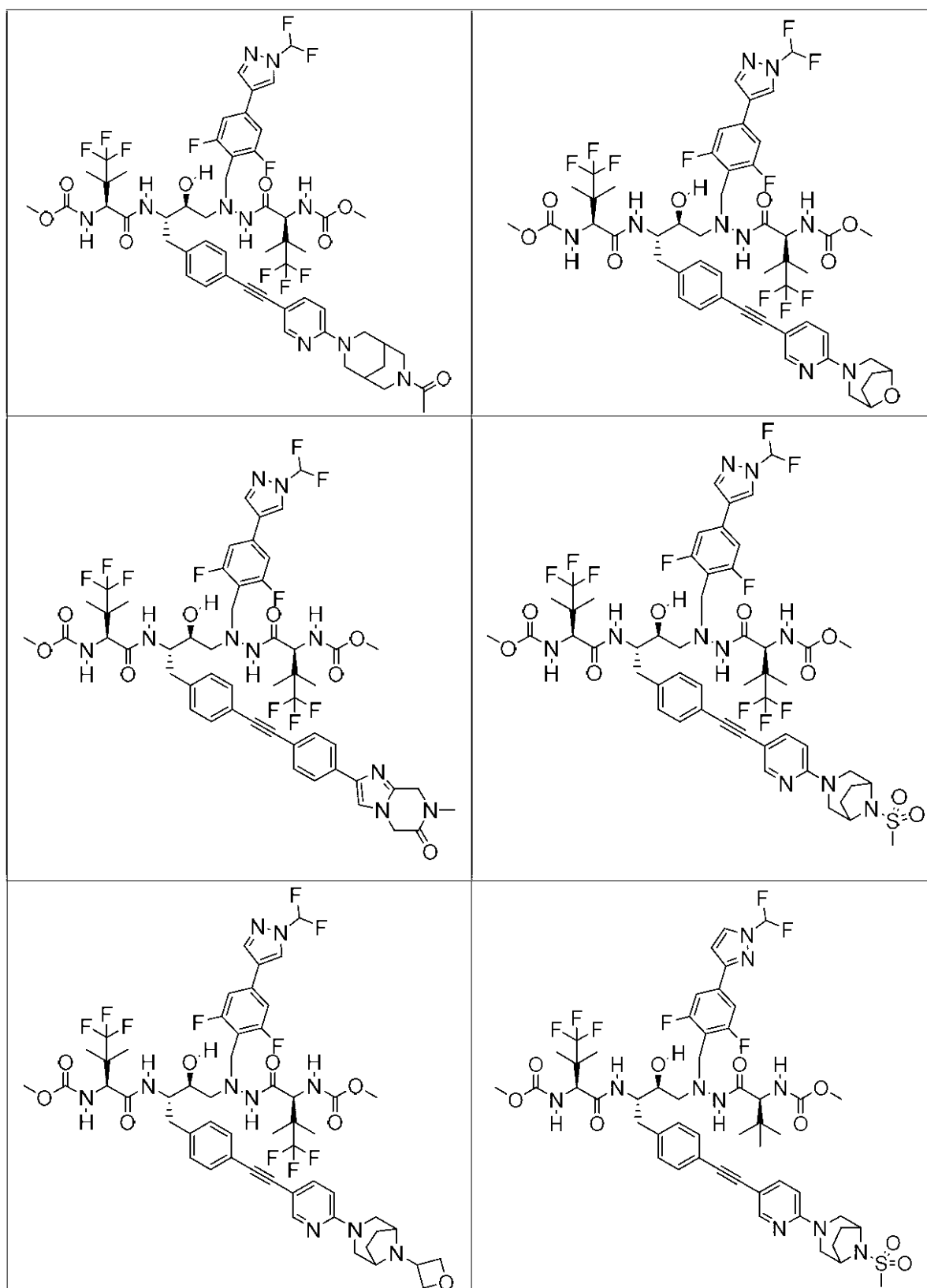


40

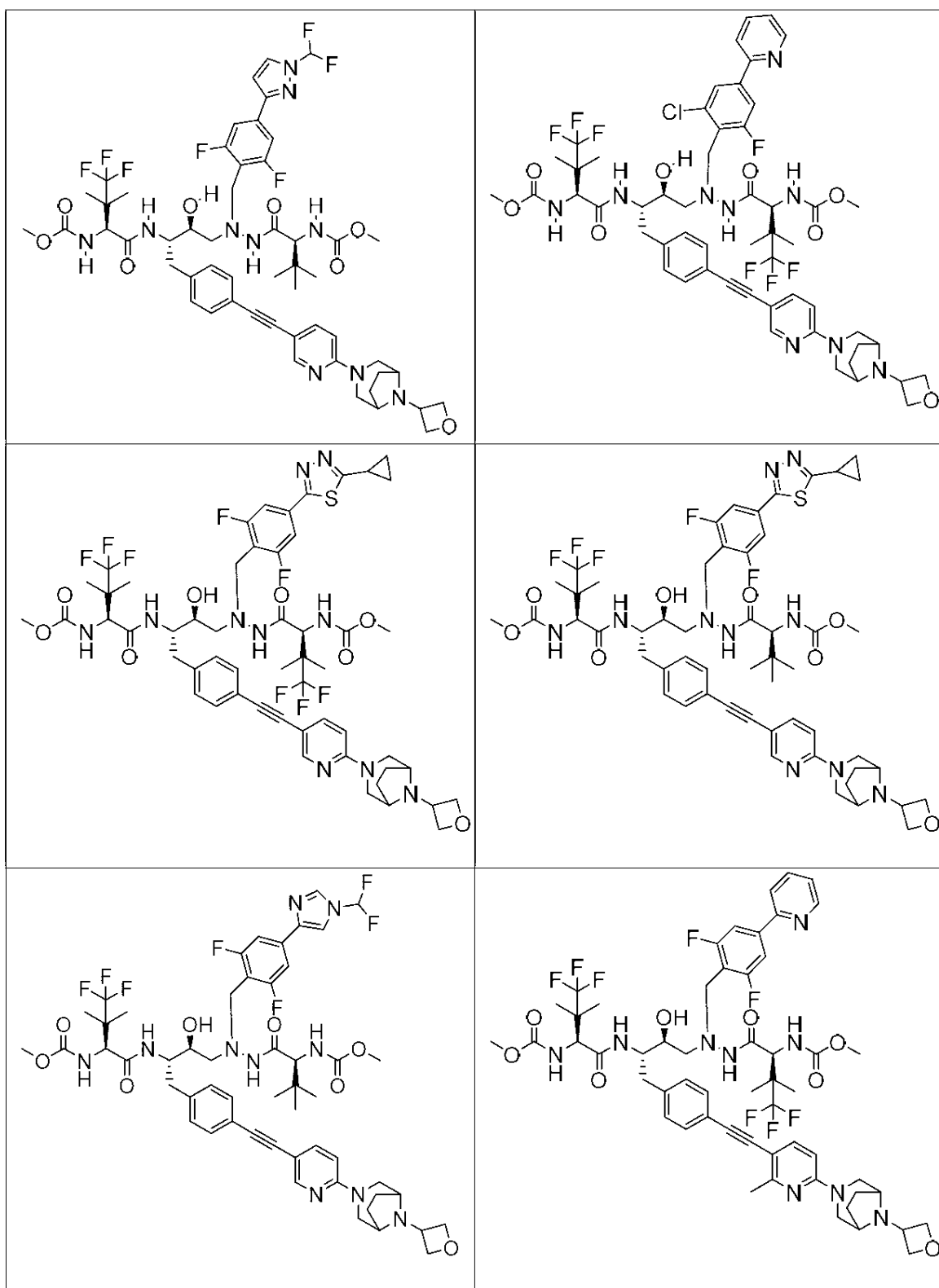
【化 2 2】



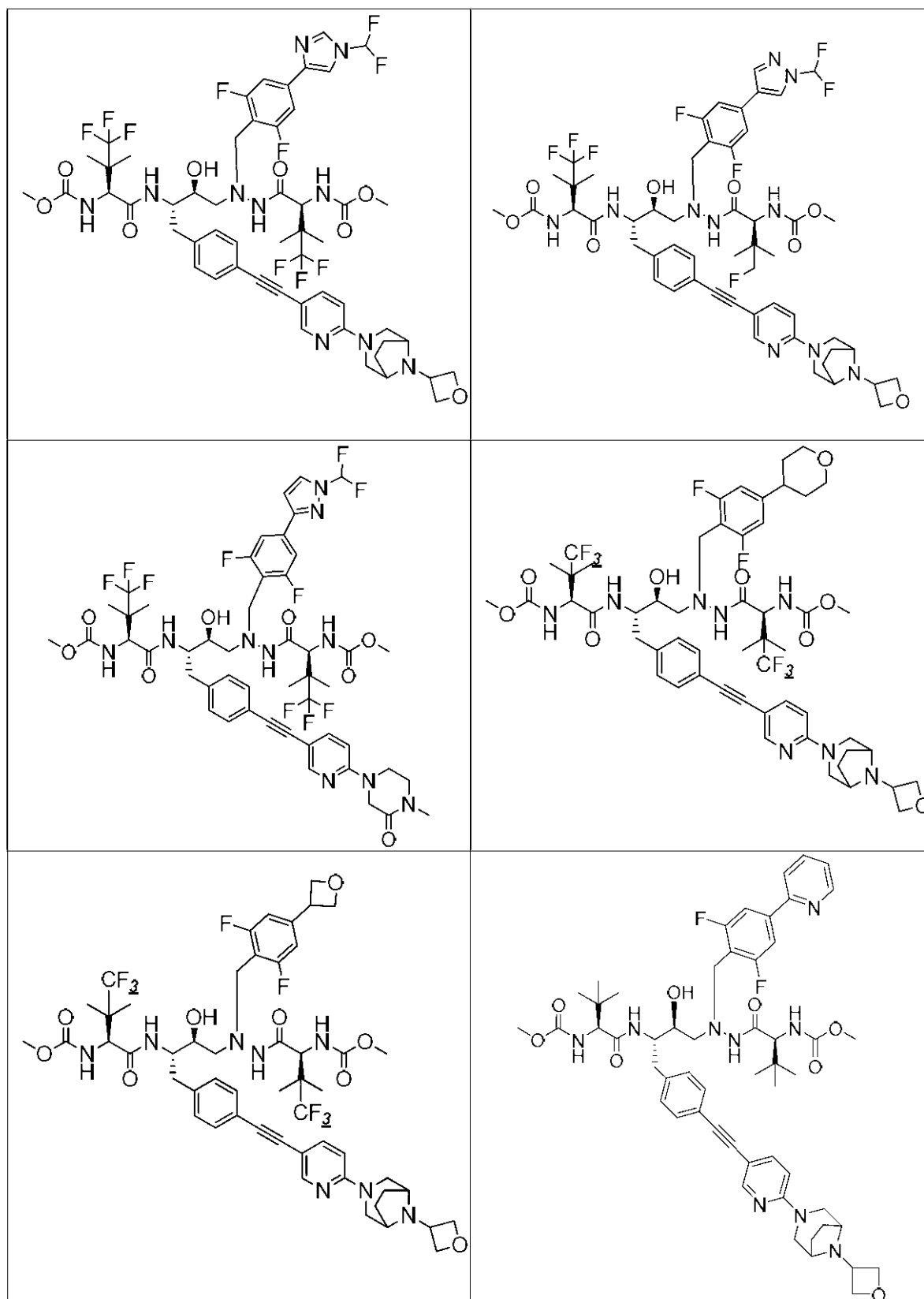
【化 2 3】



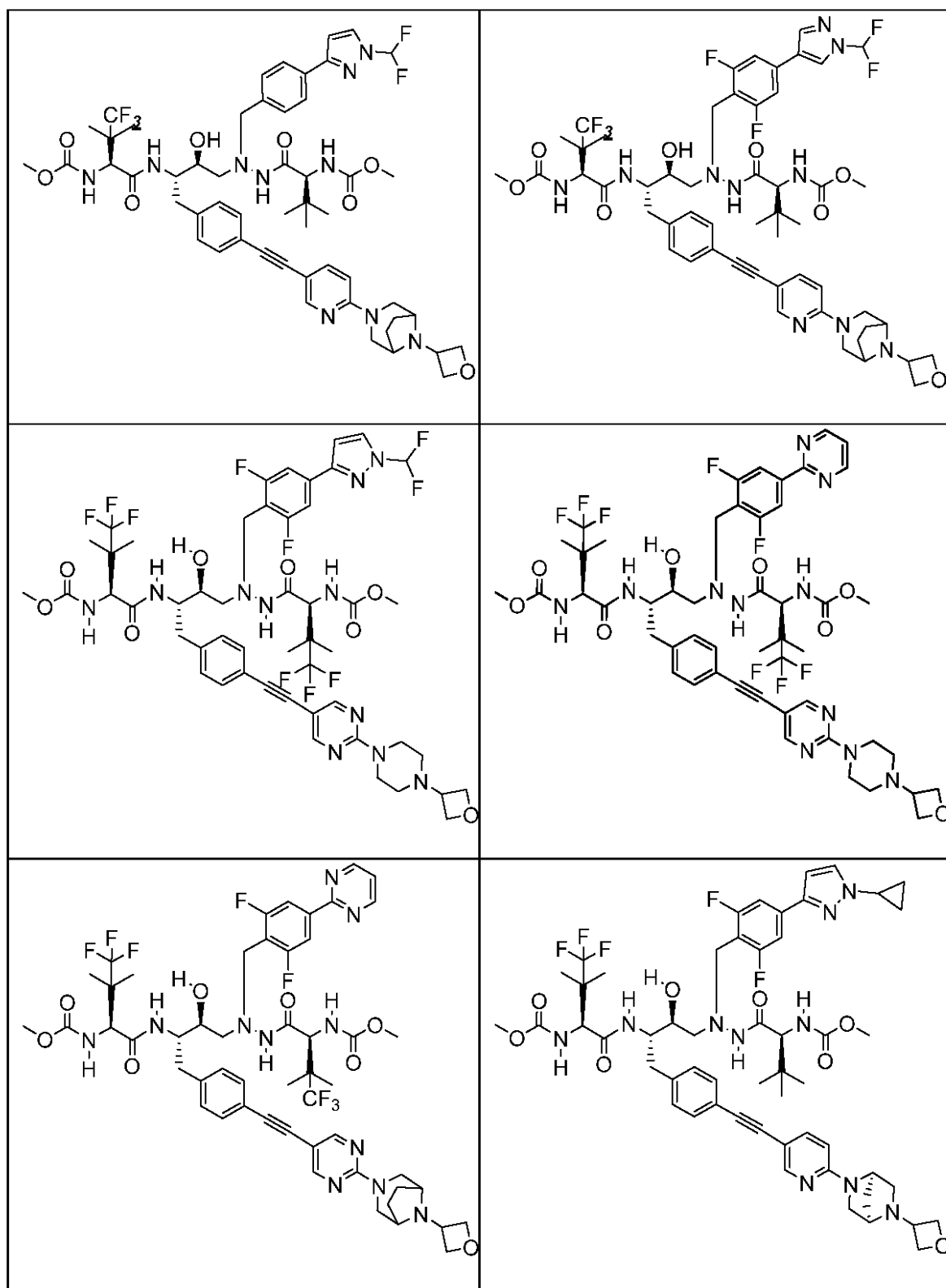
【化 2 4】



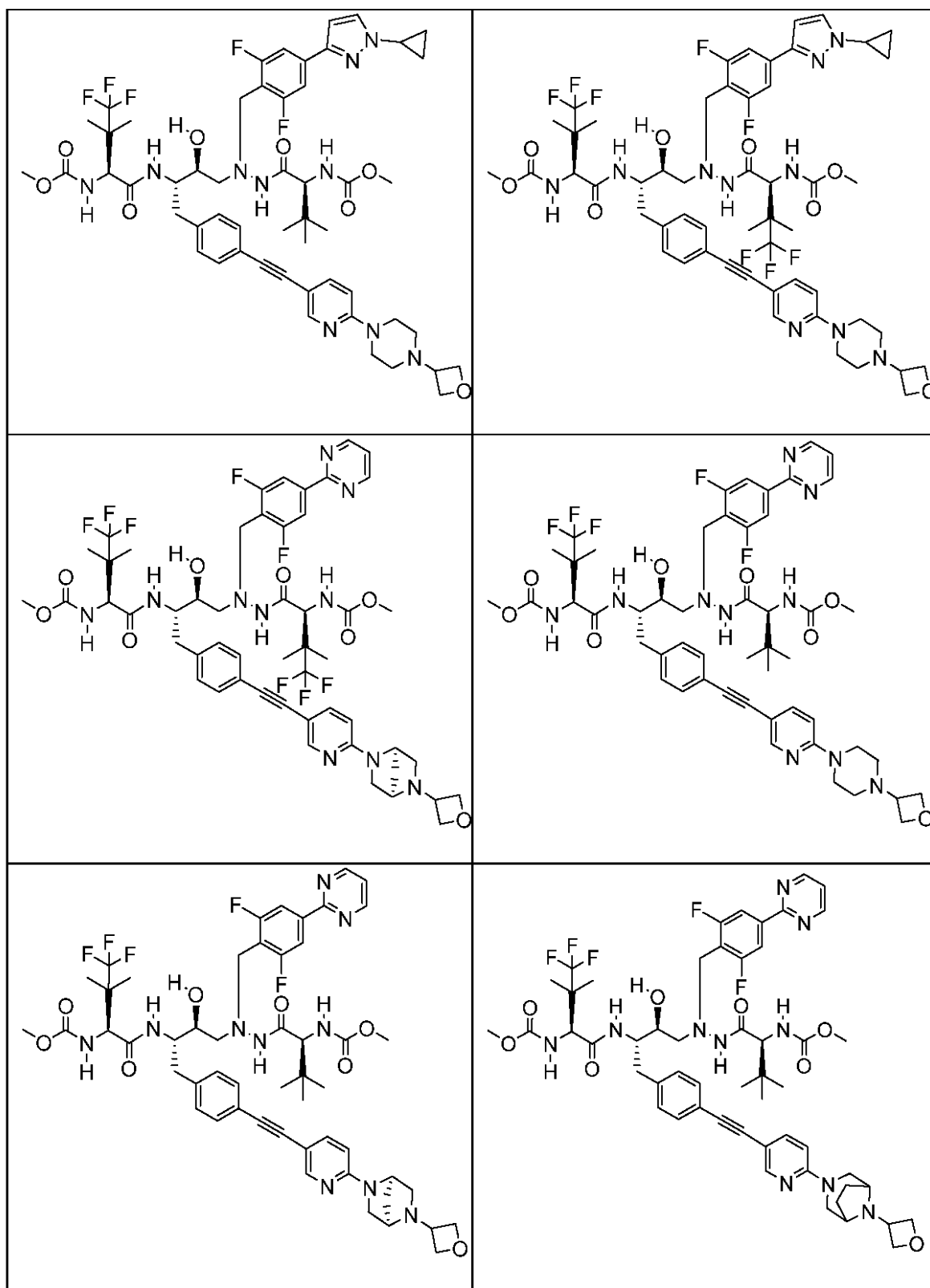
【化 2 5】

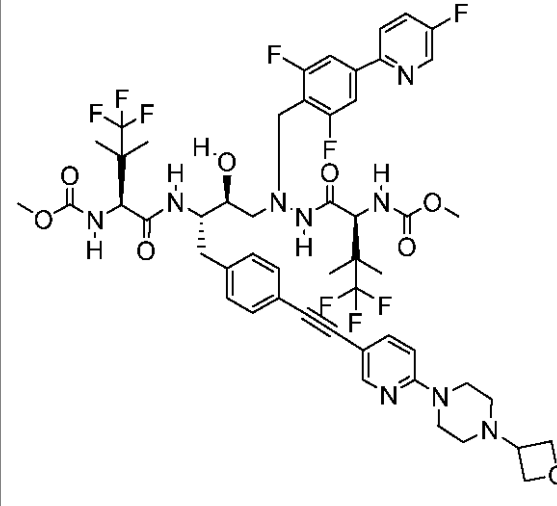
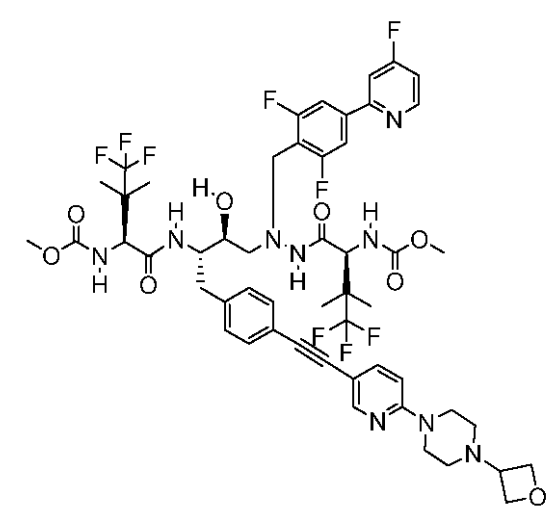
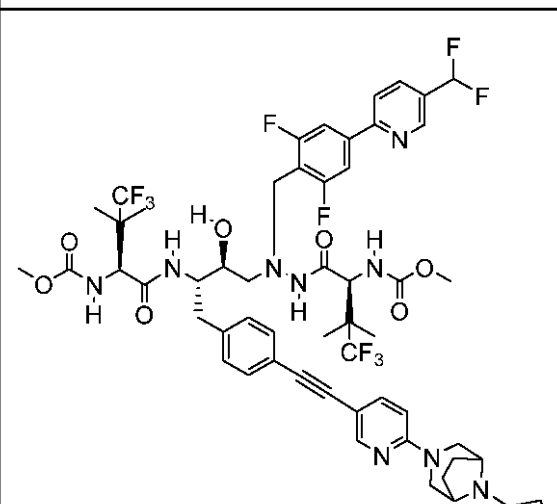
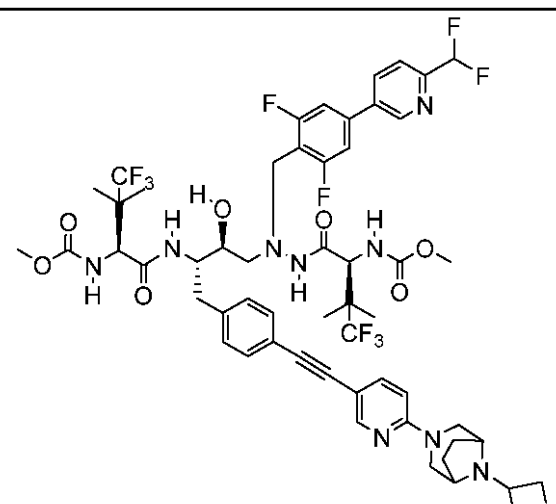
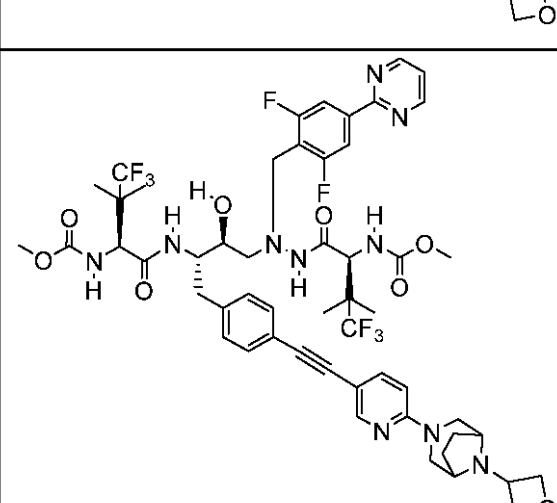
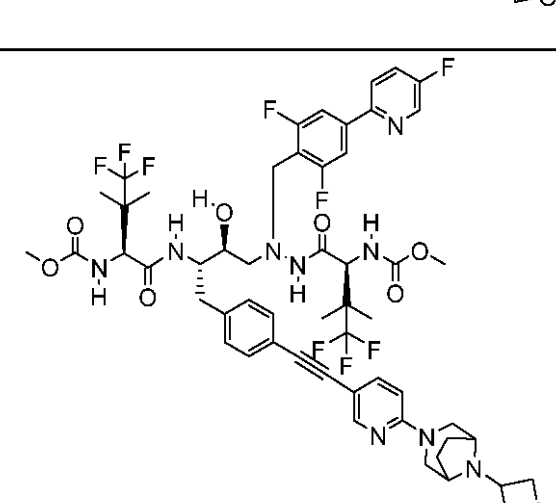


【化 2 6】



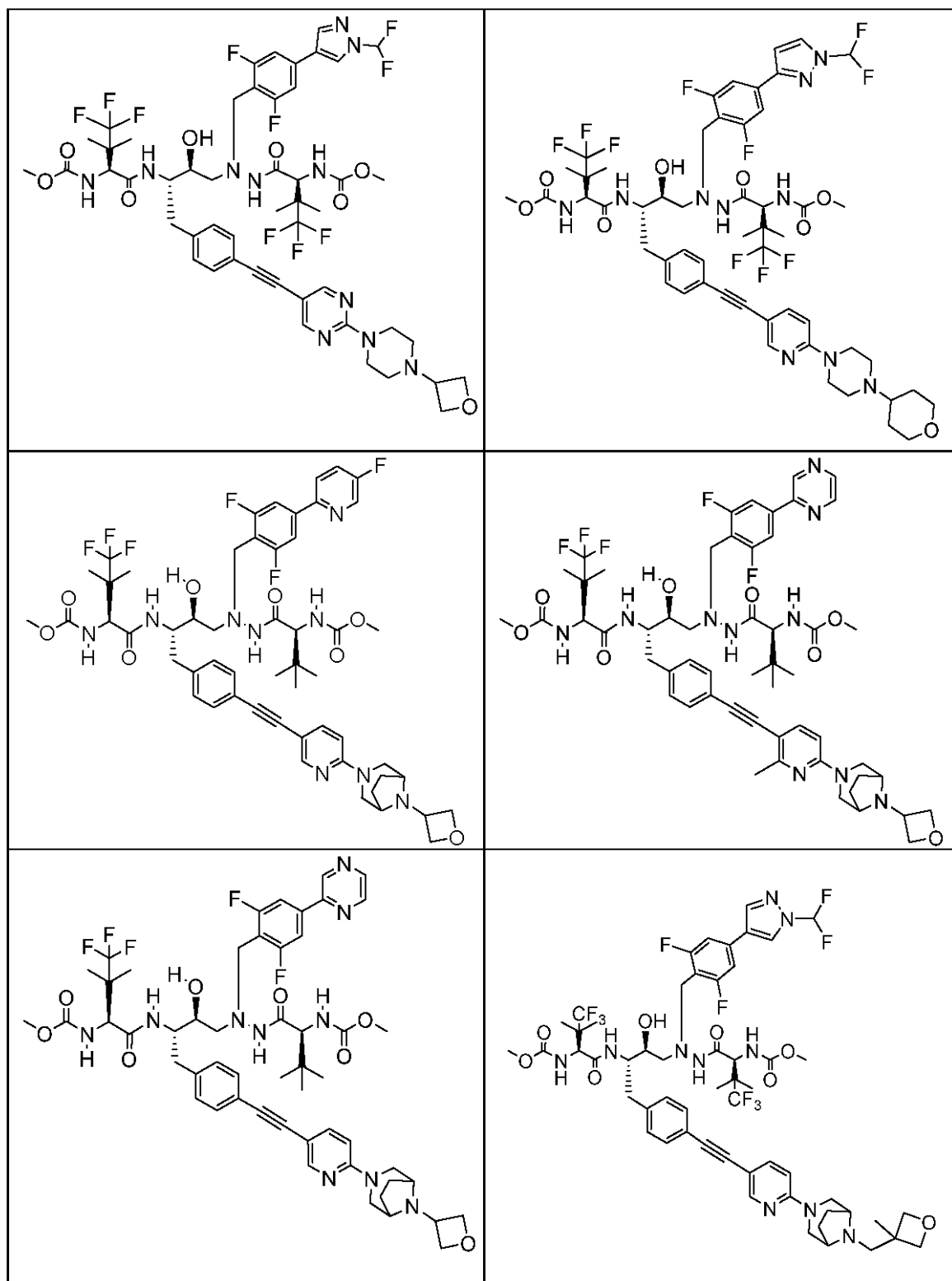
【化 2 7】



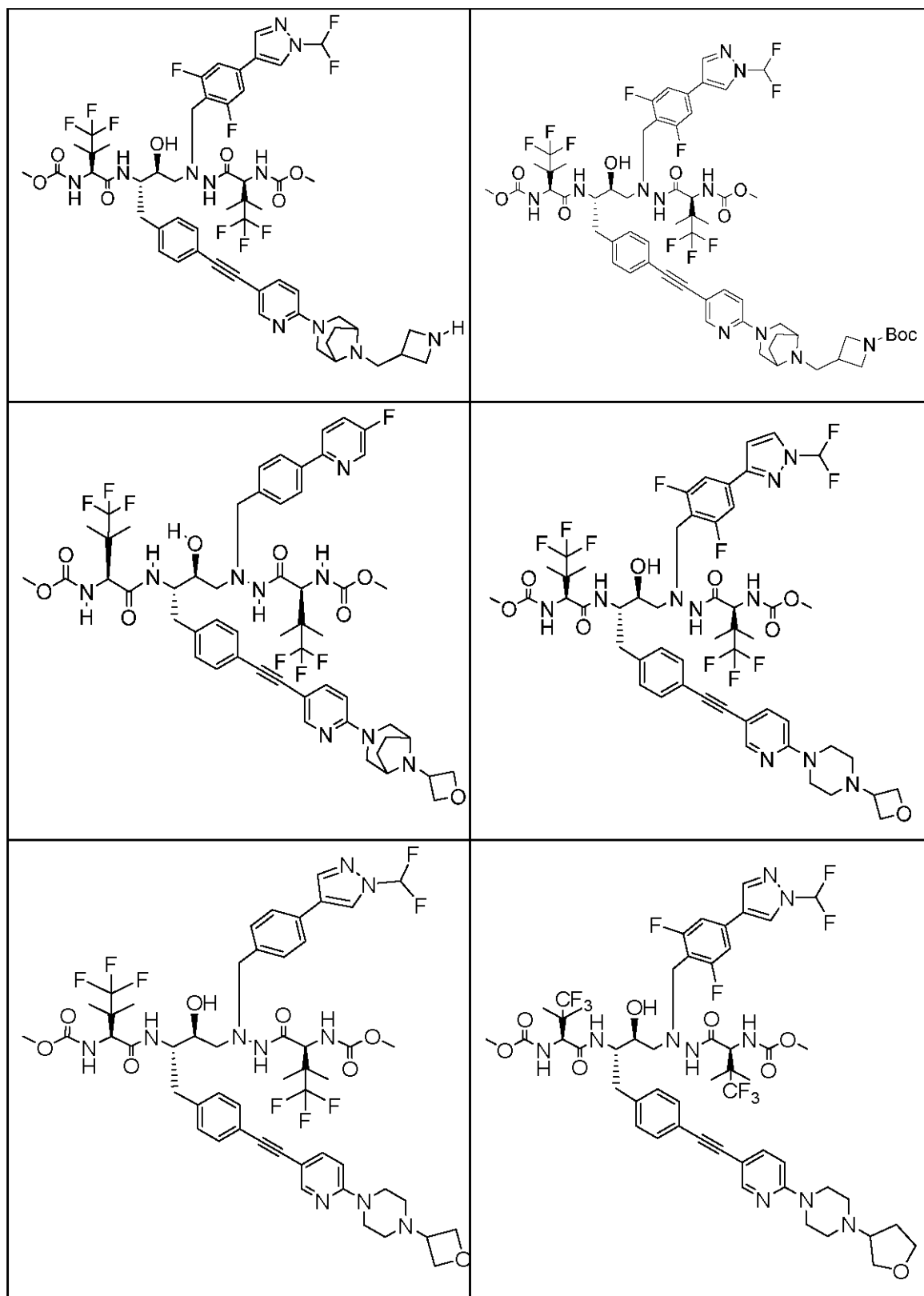
	
	
	

40

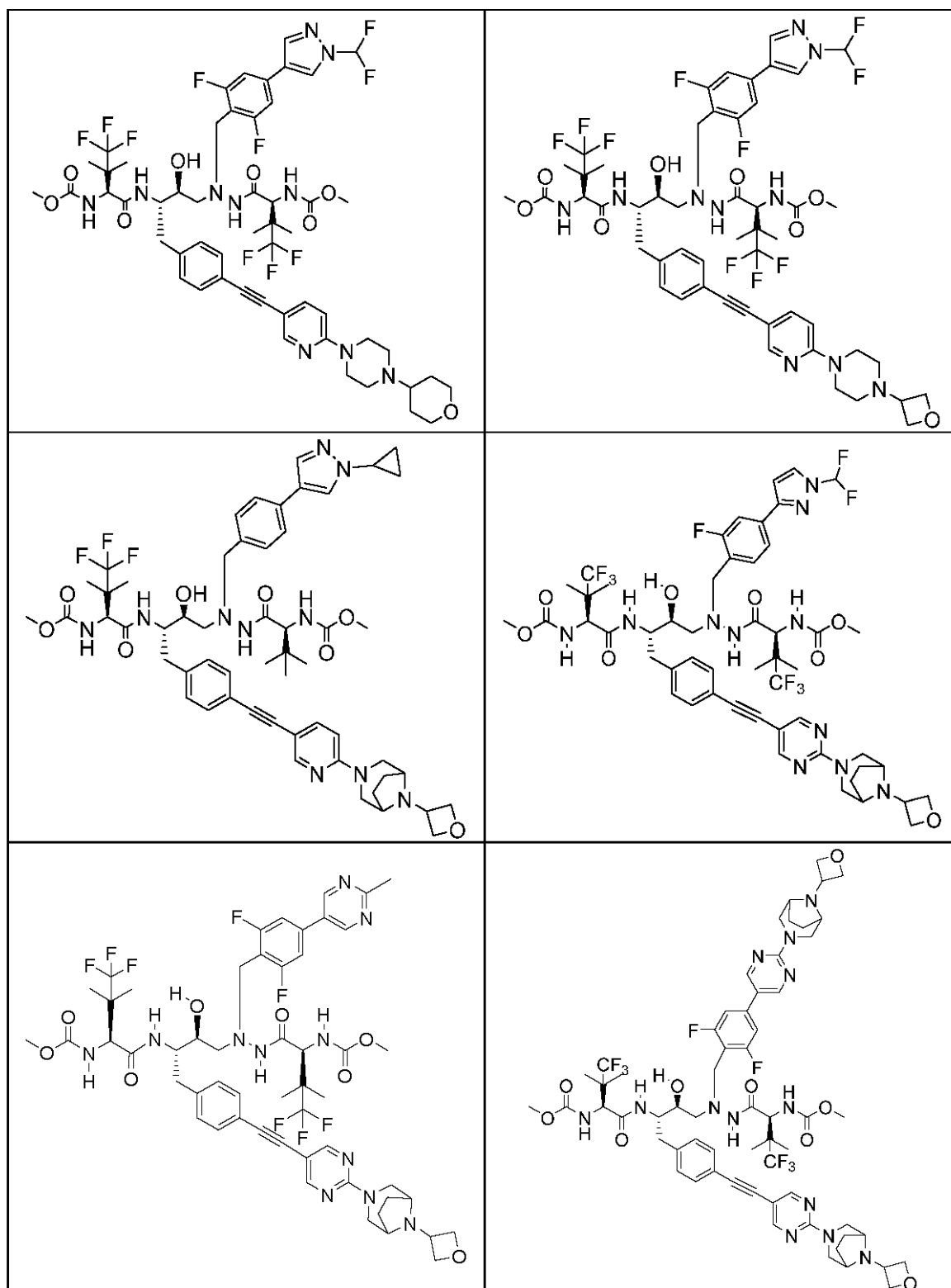
【化 29】

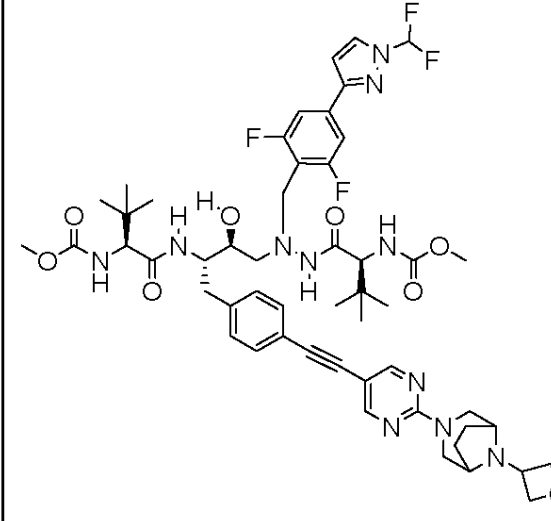
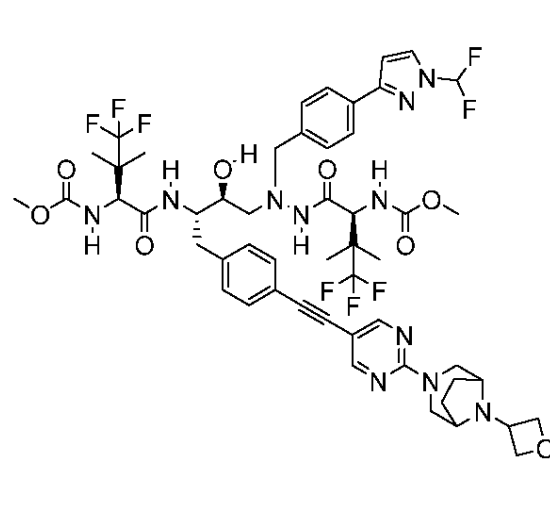
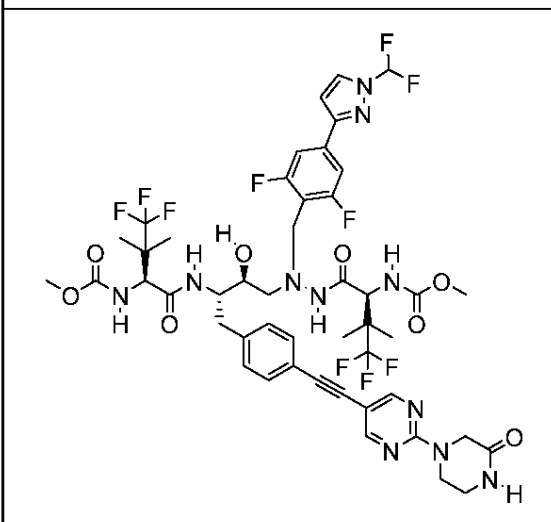
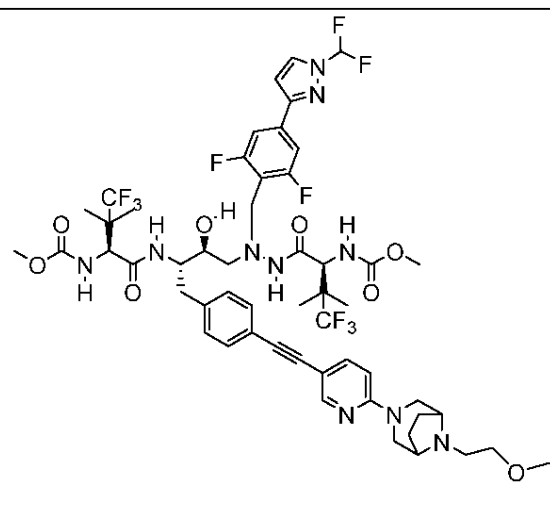
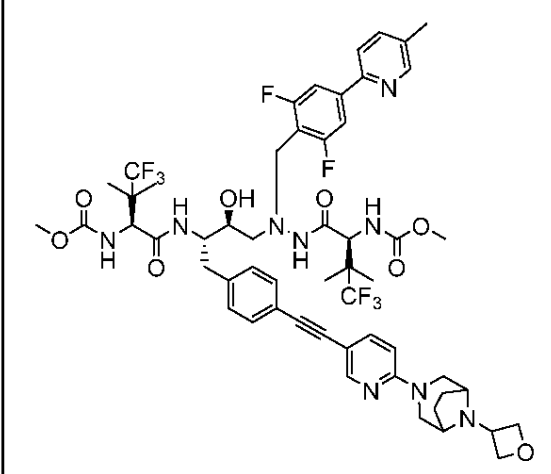
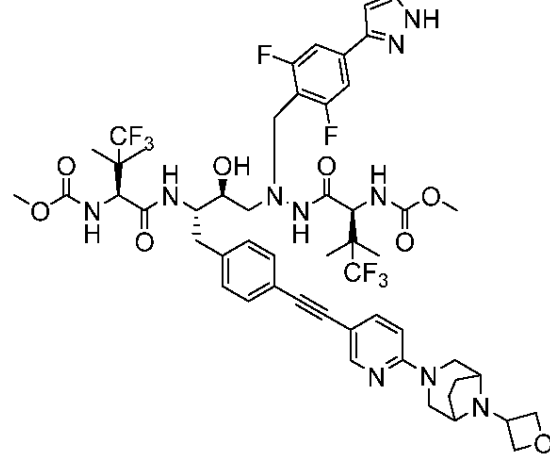


【化 3 0】



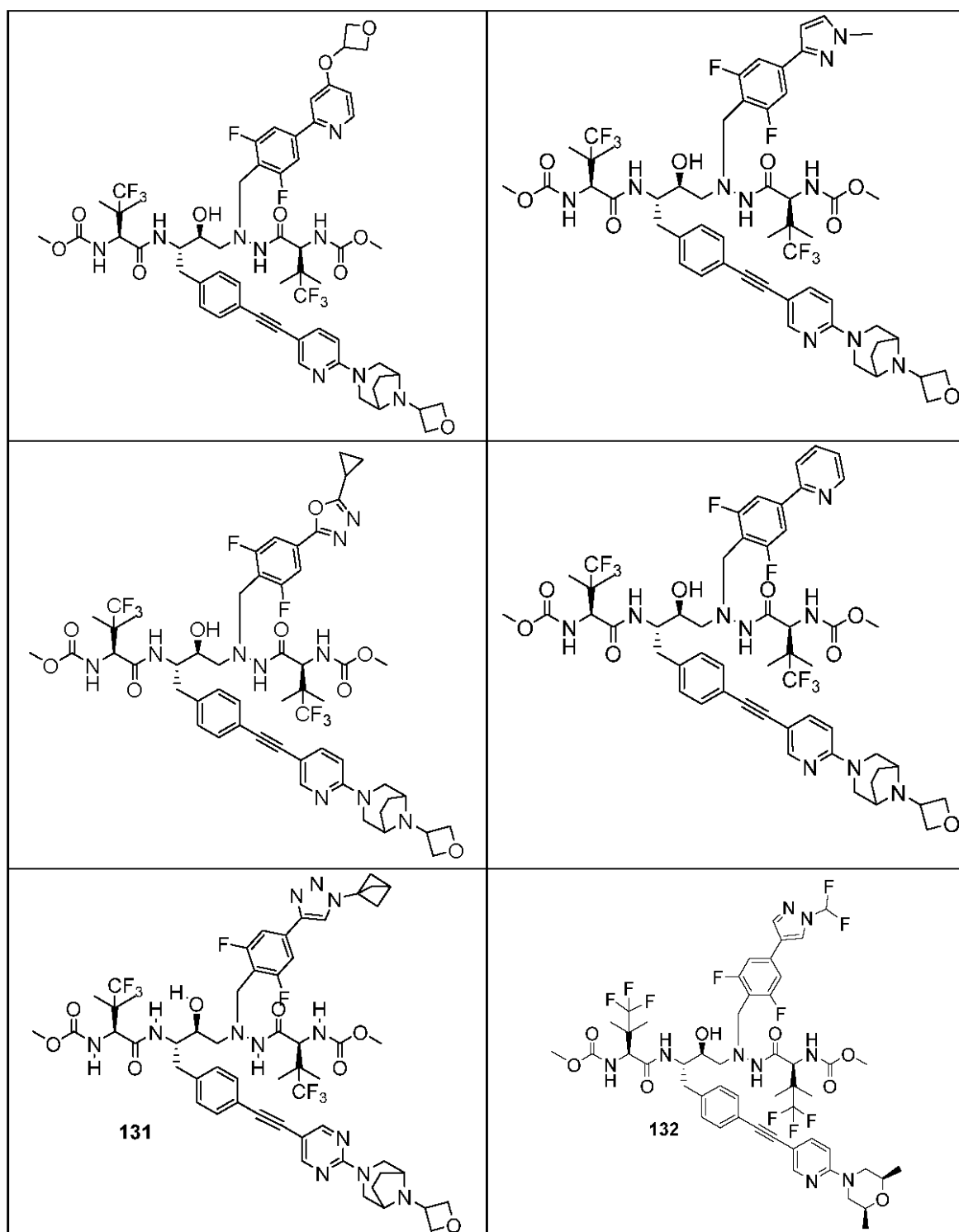
【化 3 1】



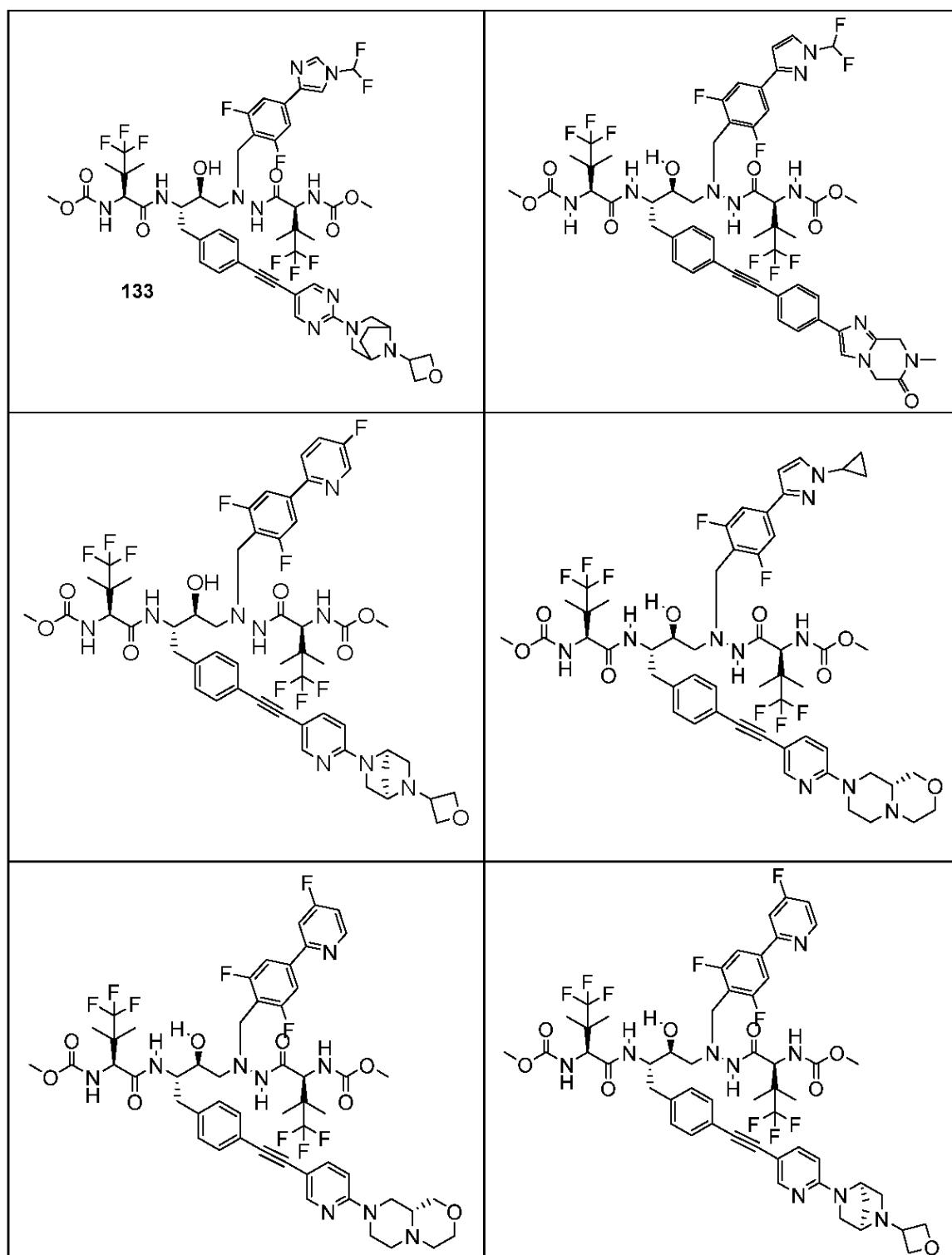
	
	
	

40

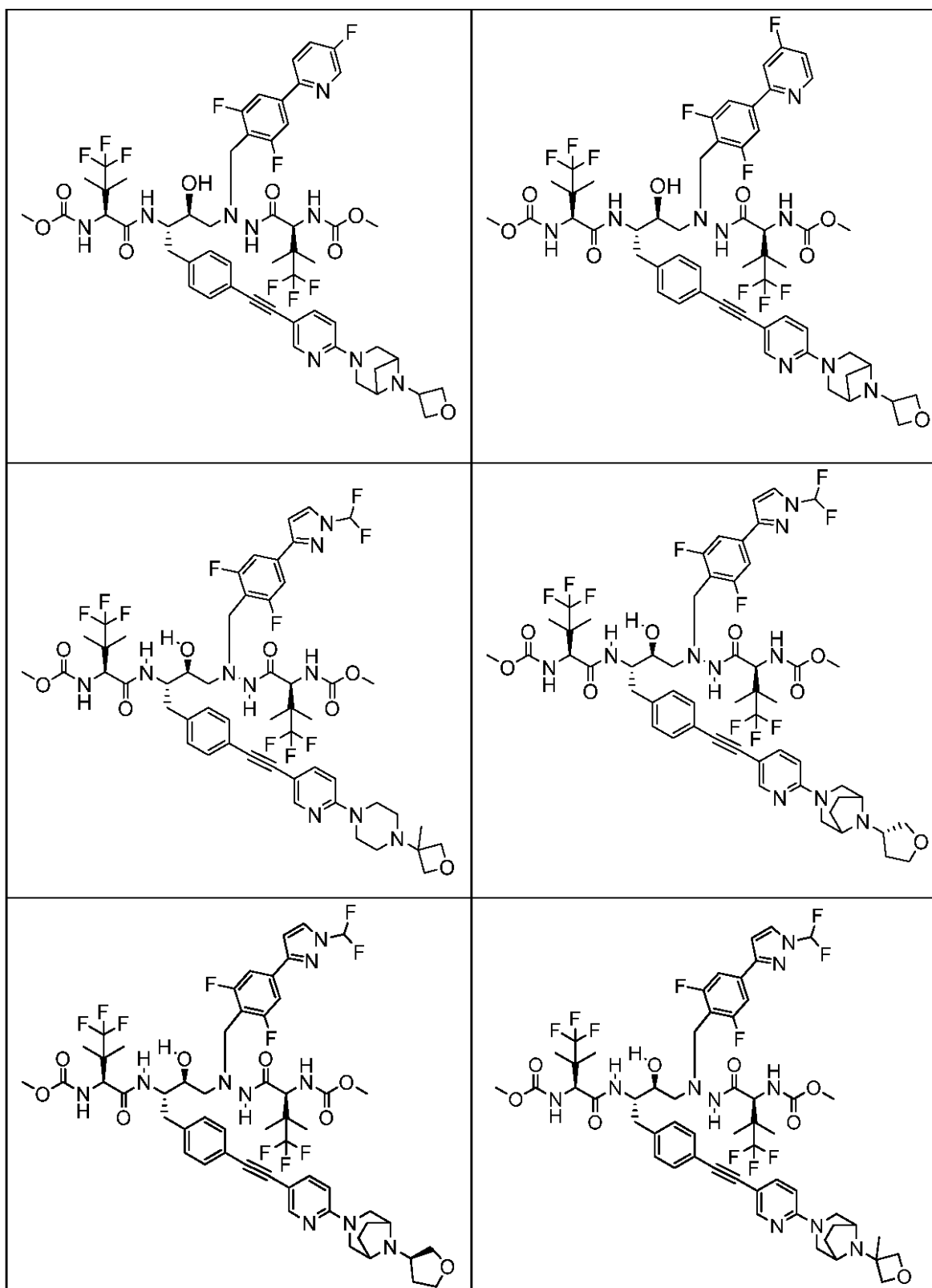
【化 3 3】



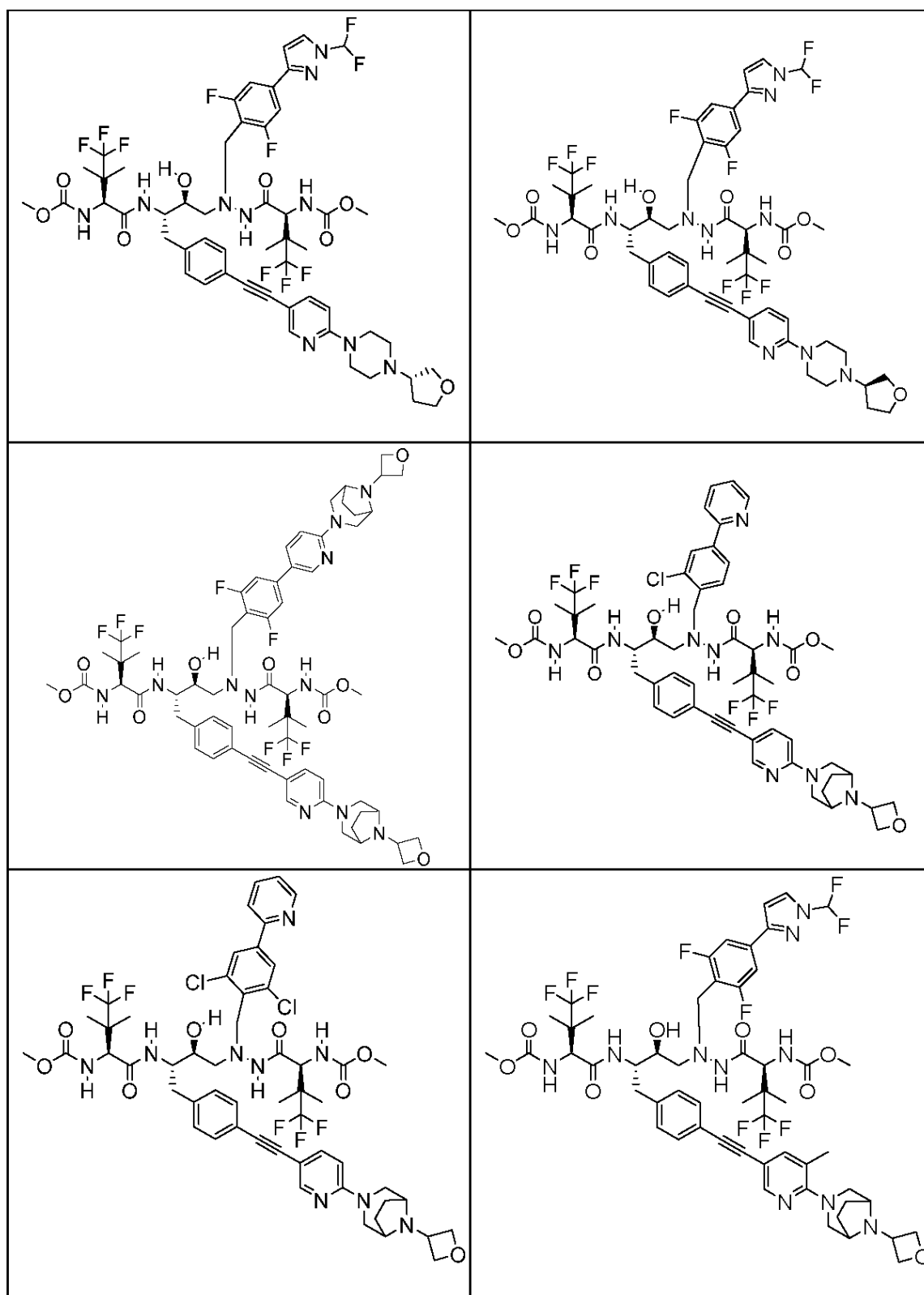
【化 3 4】



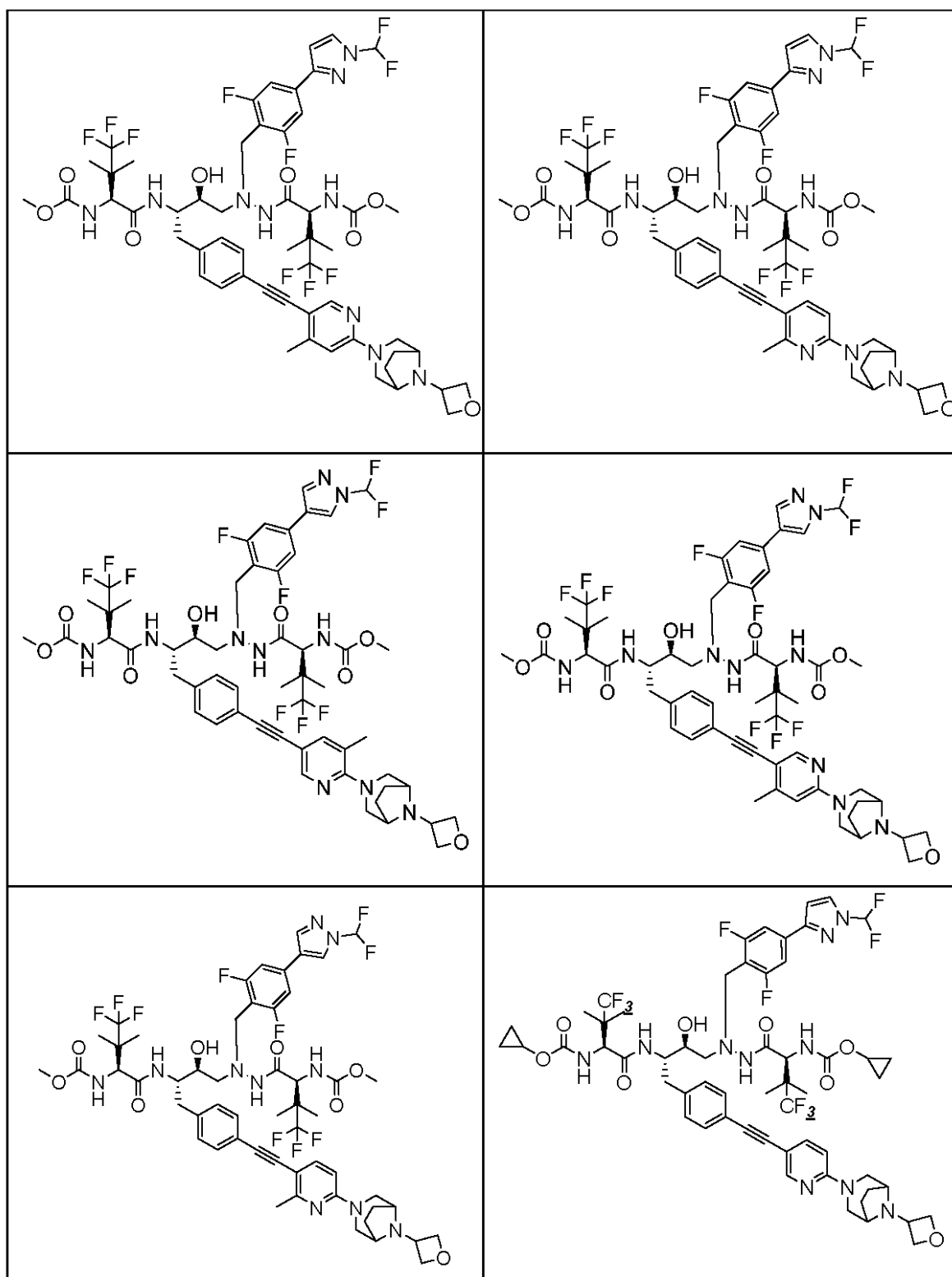
【化 3 5】



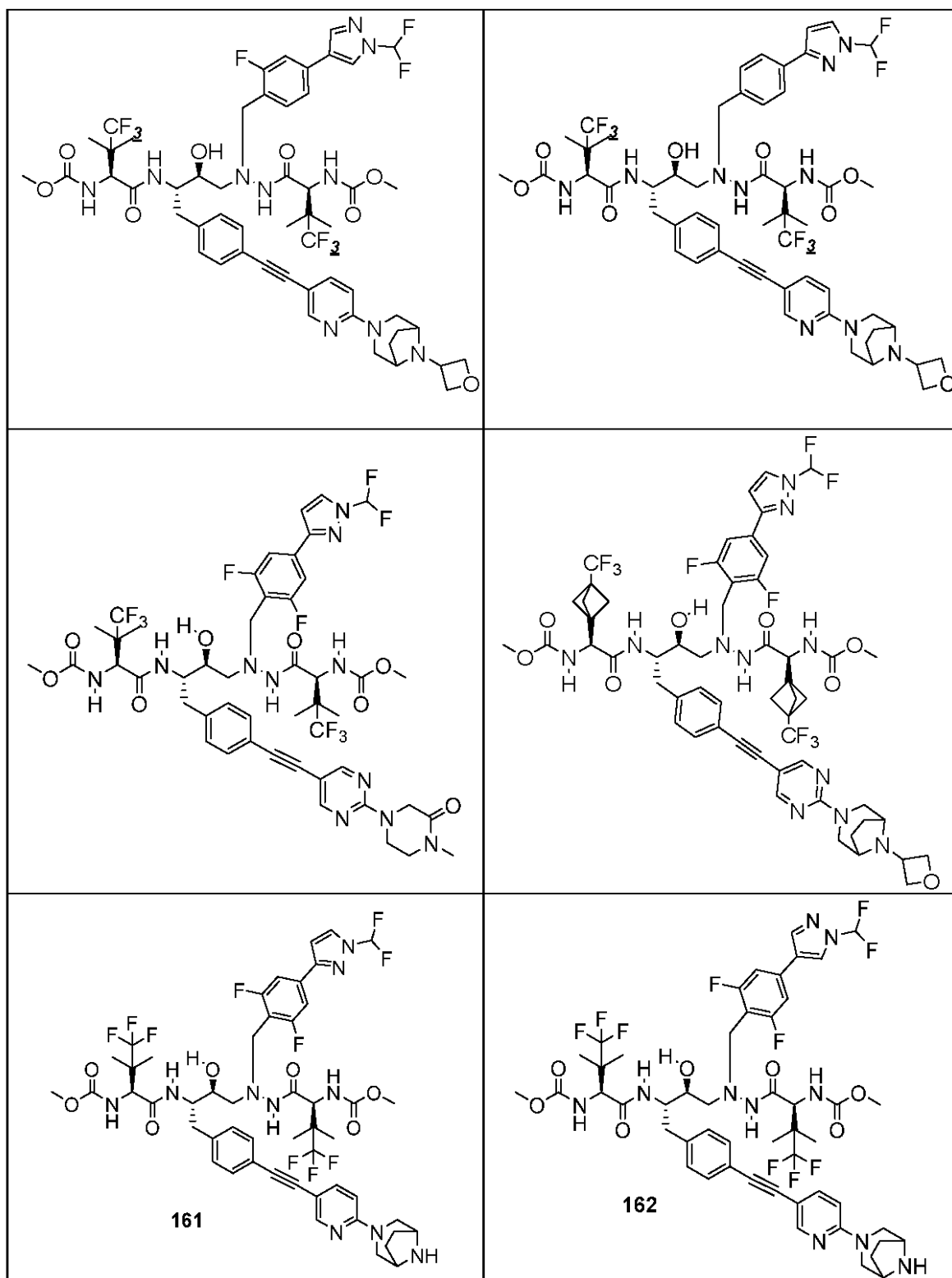
【化 3 6】



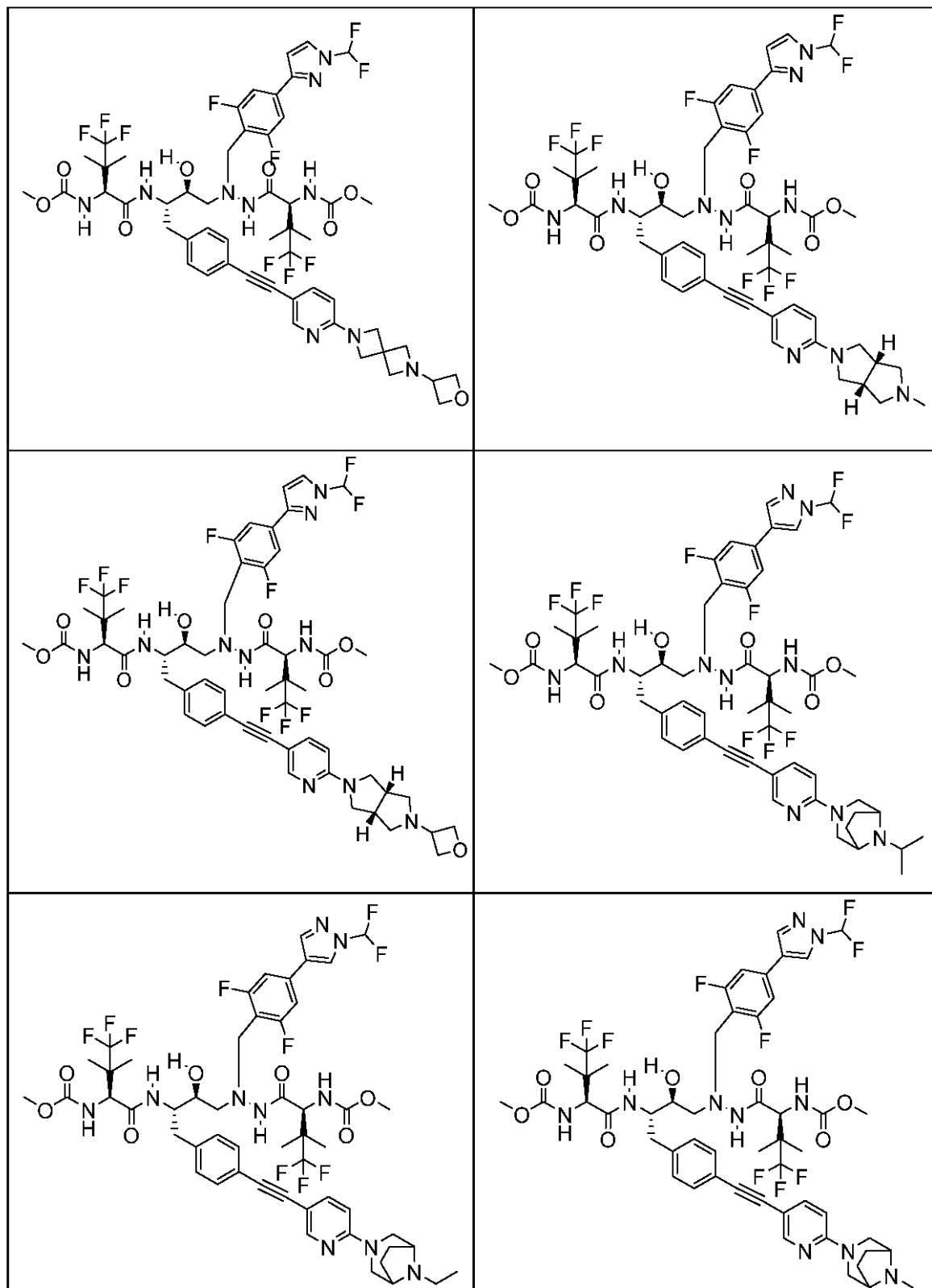
【化 3 7】



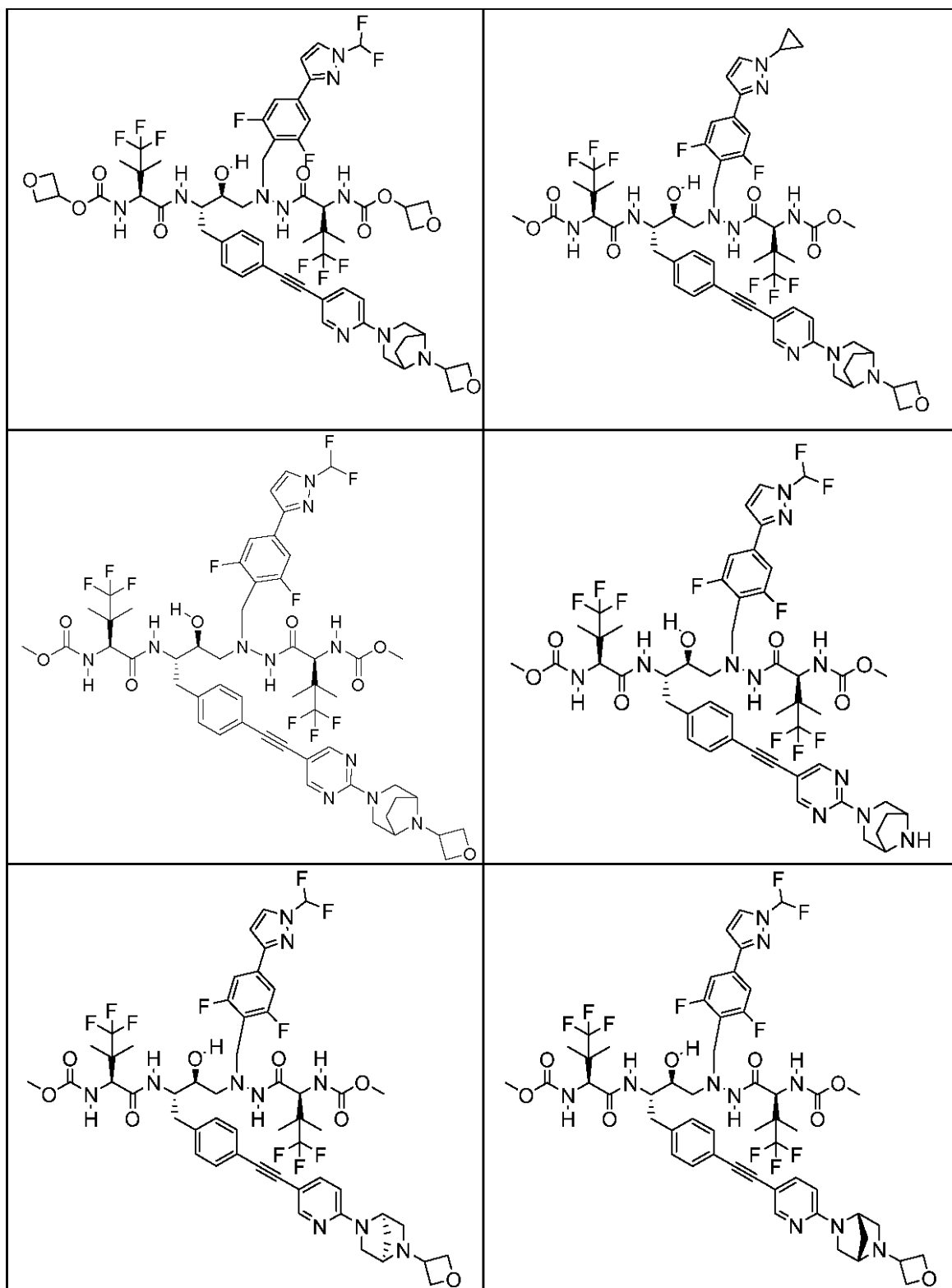
【化 3 8】



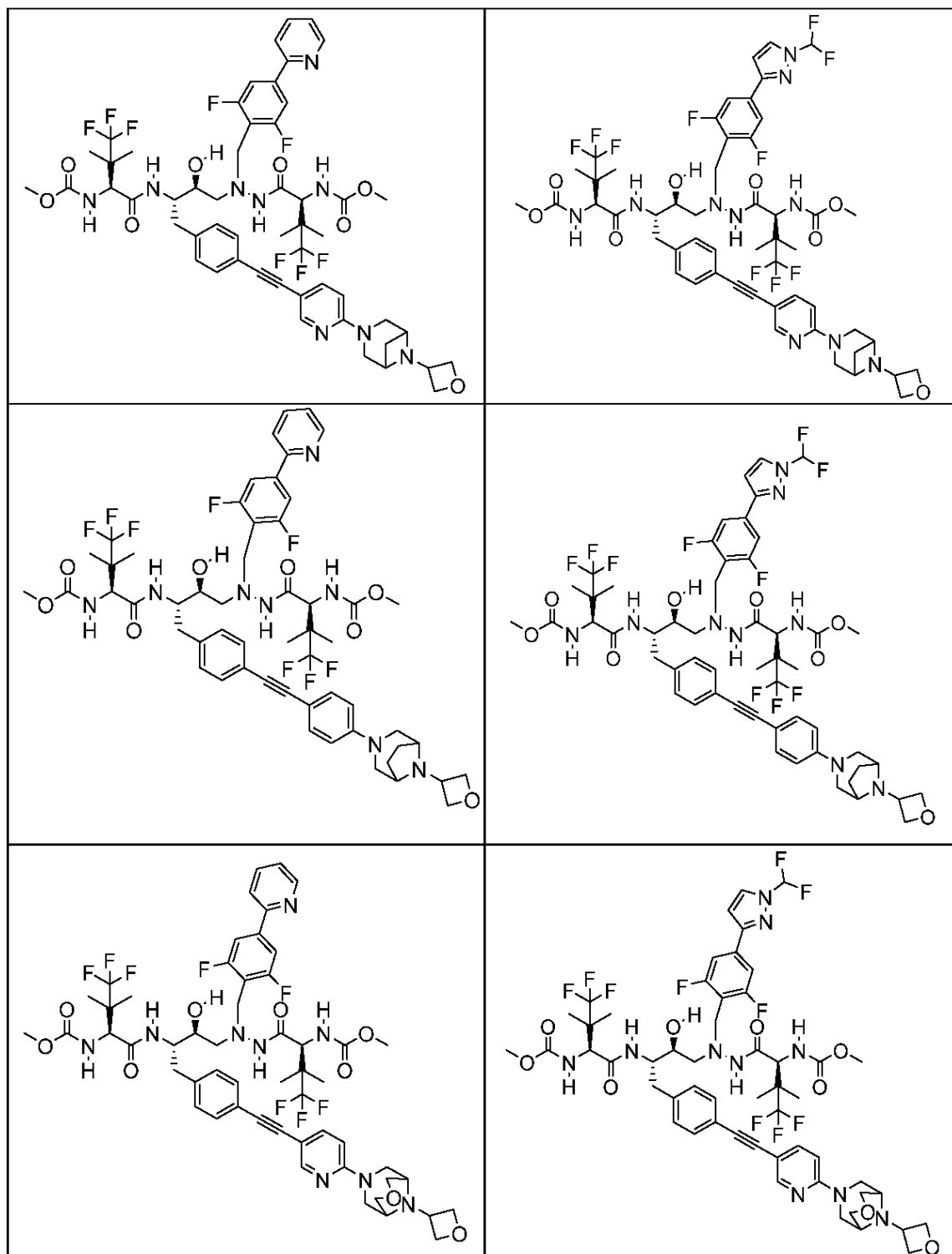
【化 3 9】



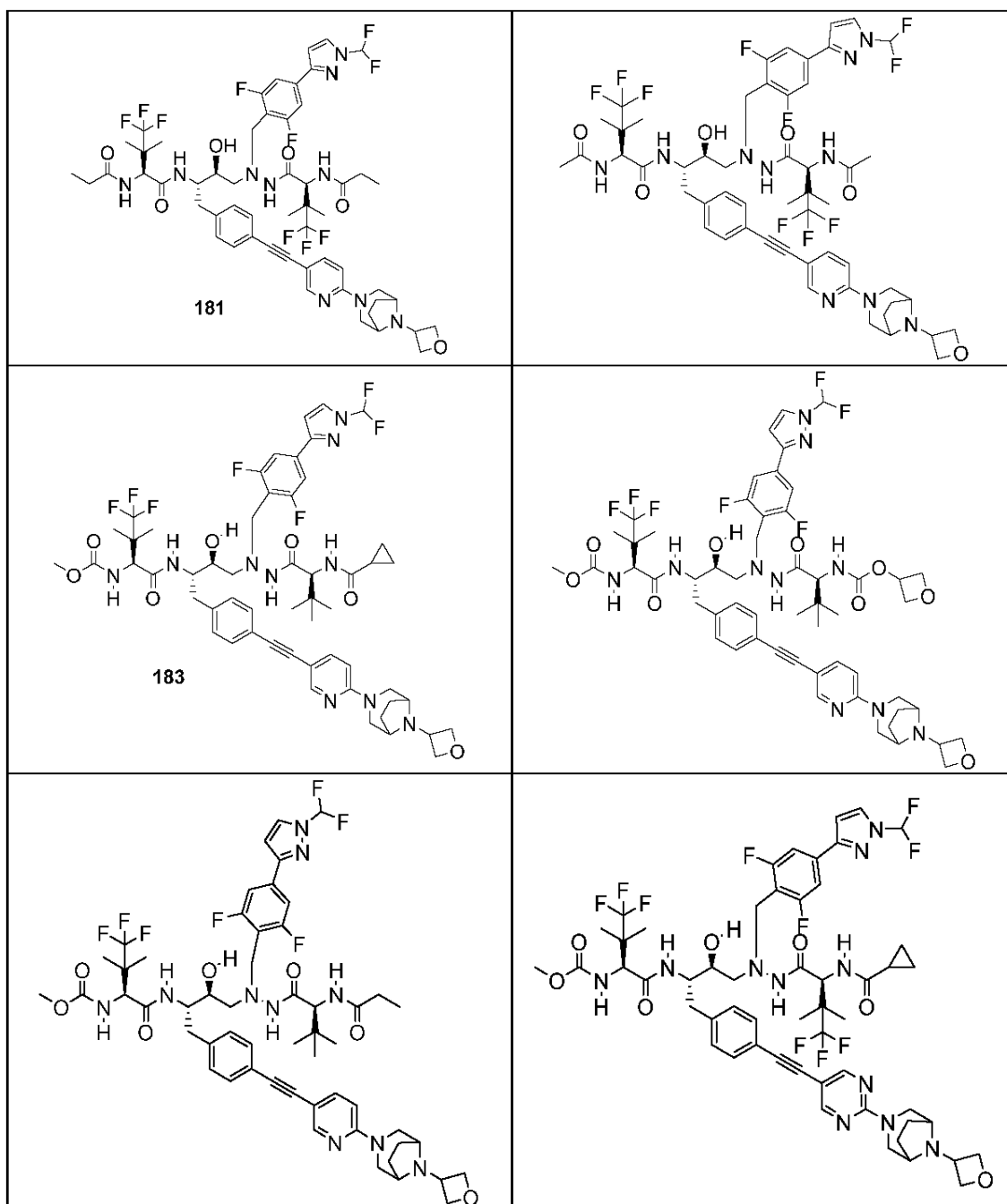
【化 4 0】



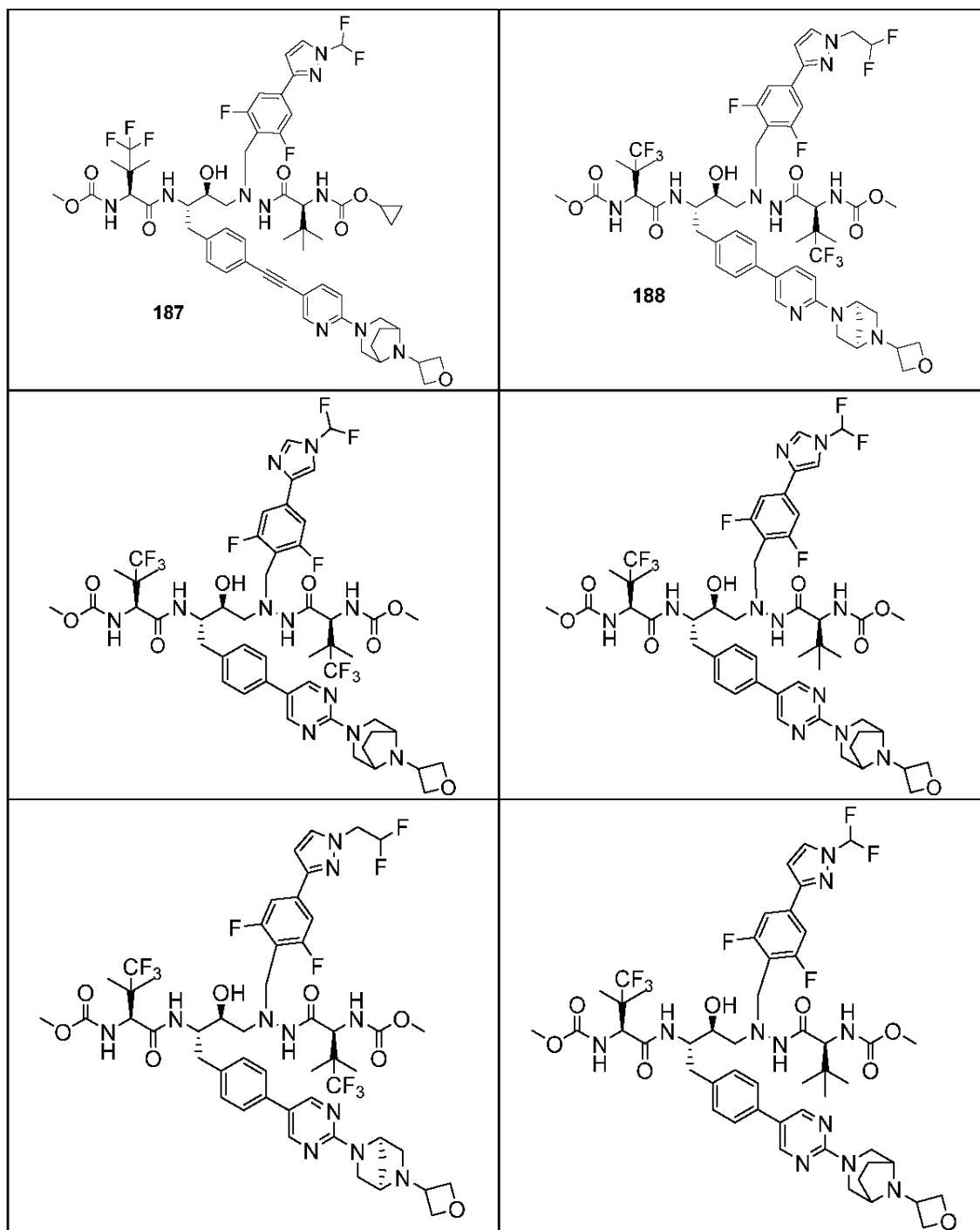
【化 4 1】



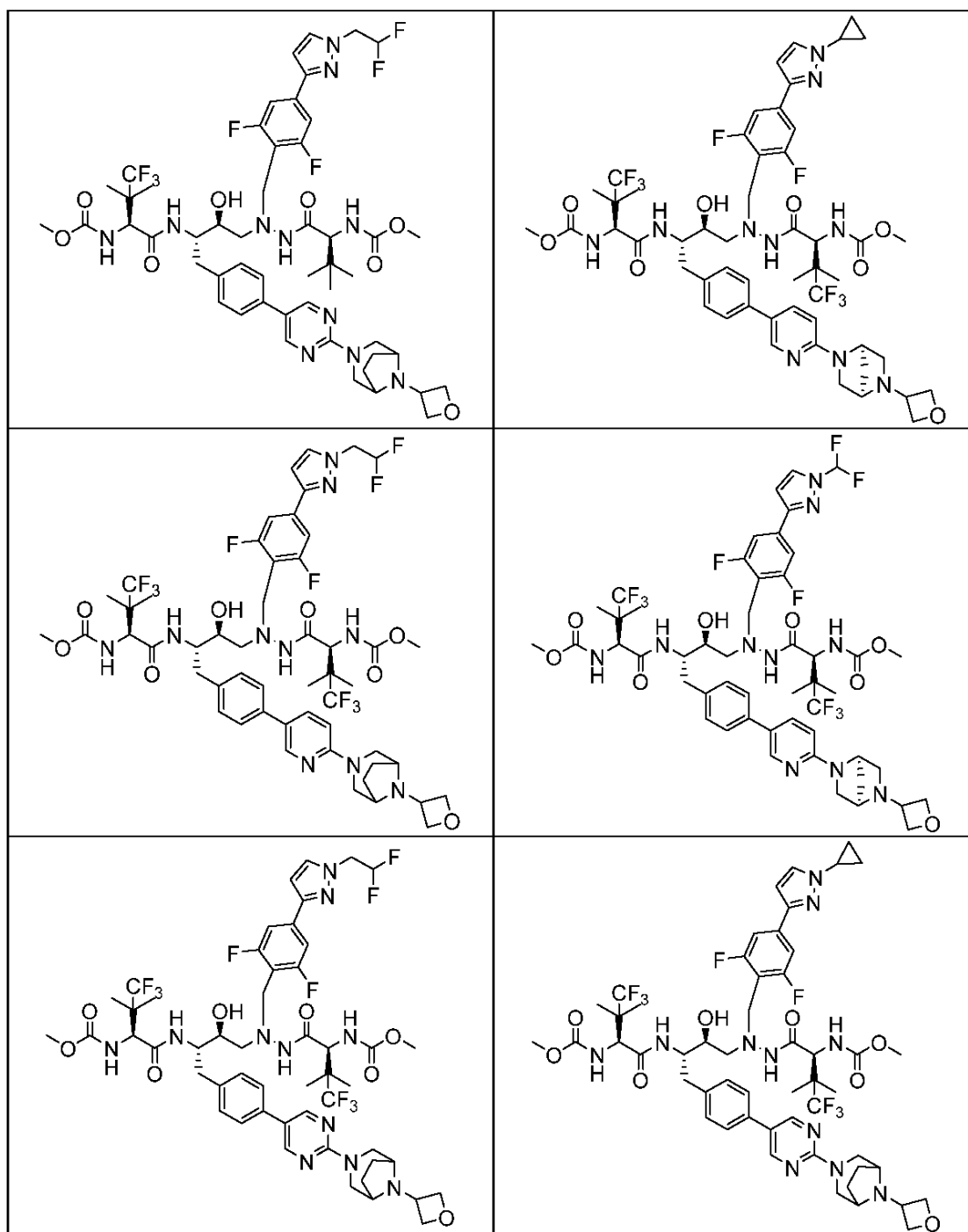
【化 4 2】



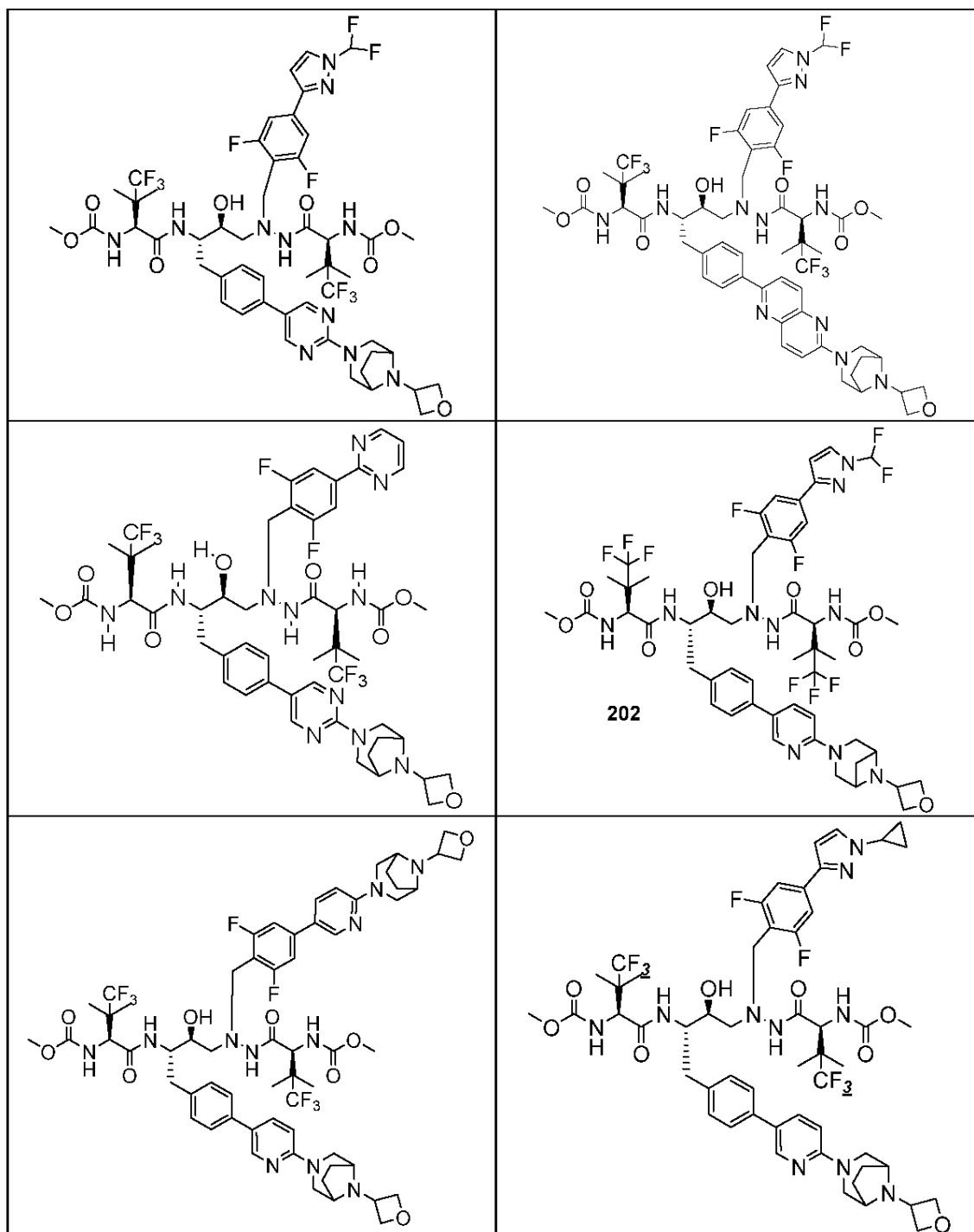
【化 4 3】



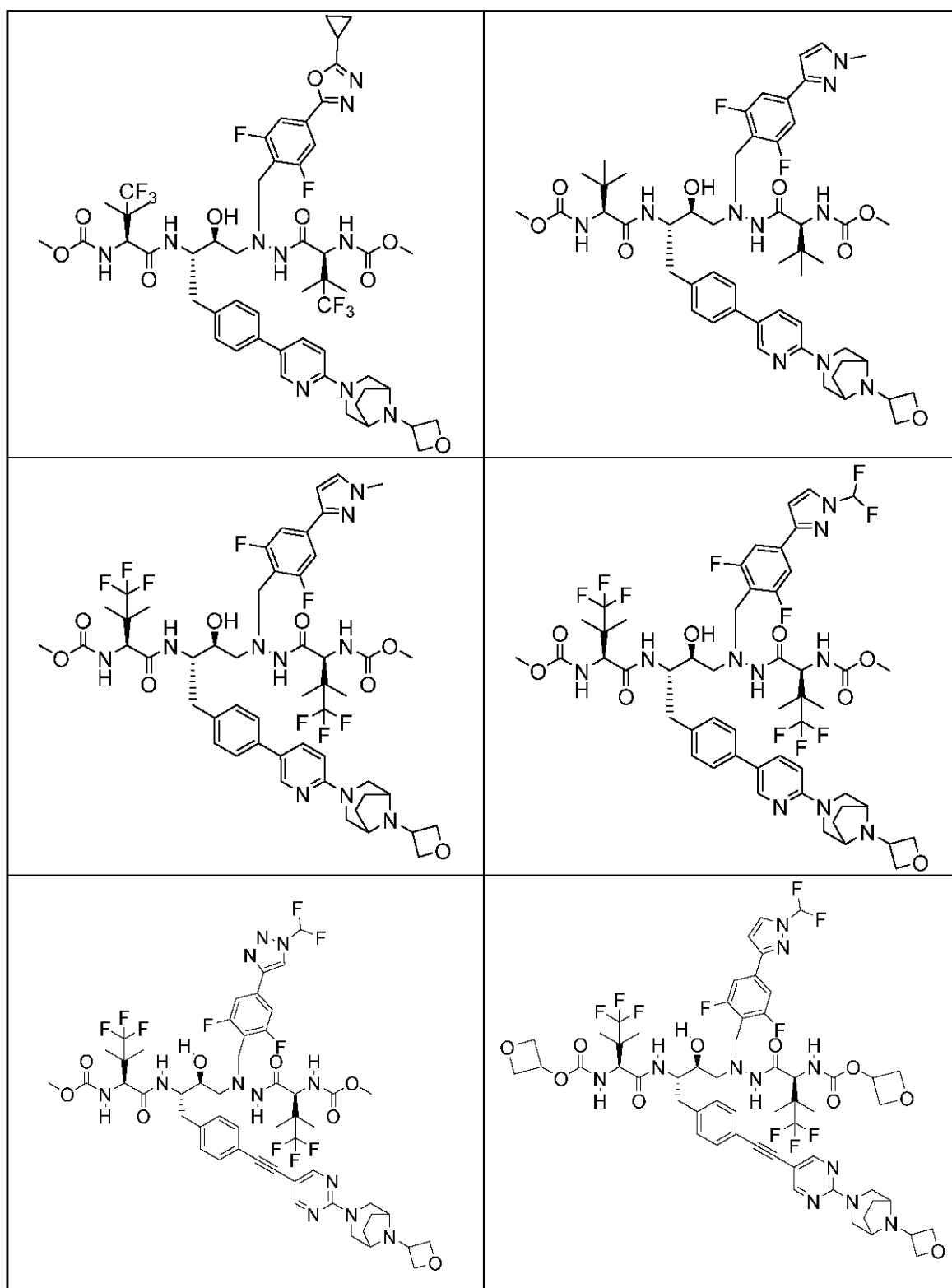
【化 4 4】



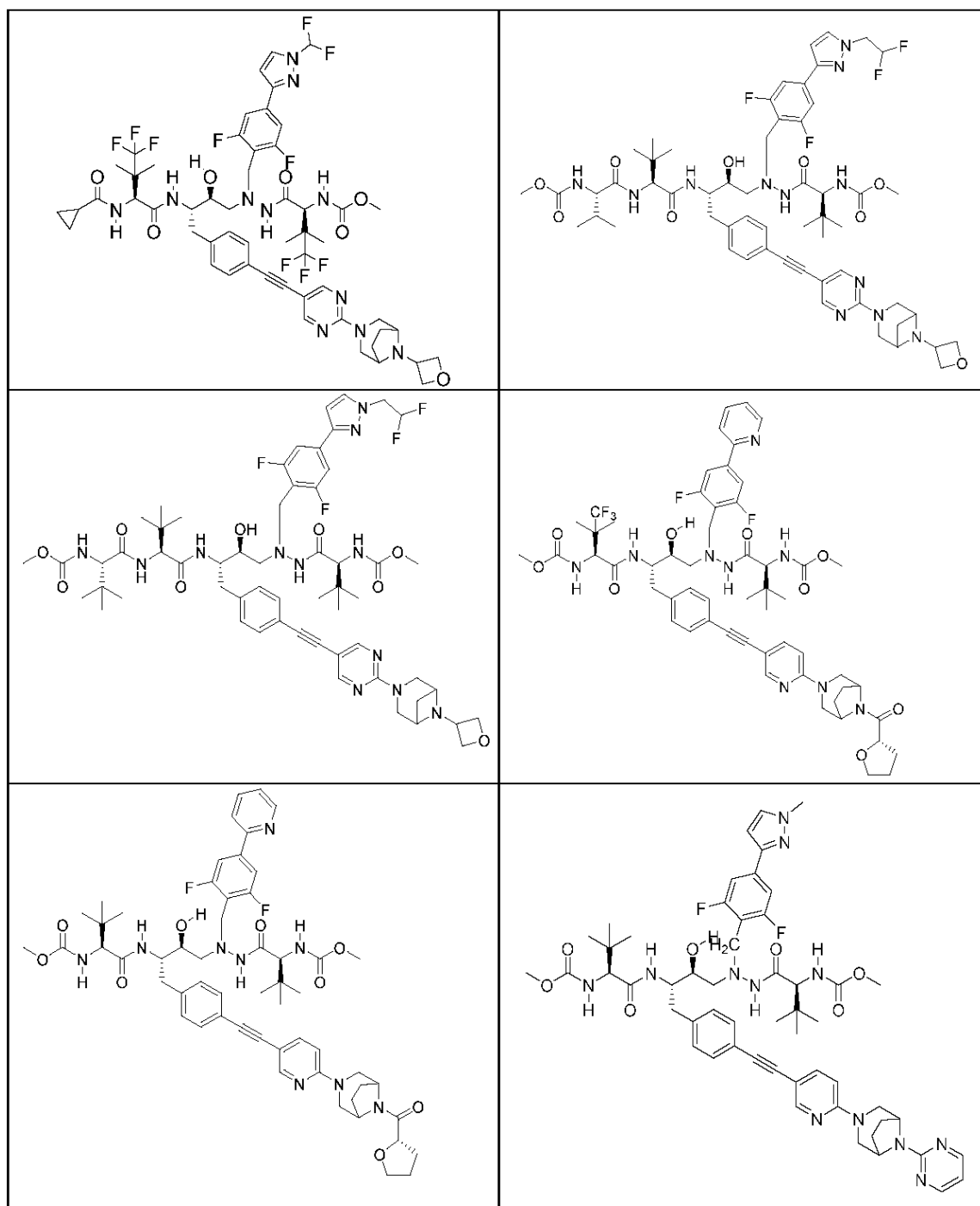
【化 4 5】



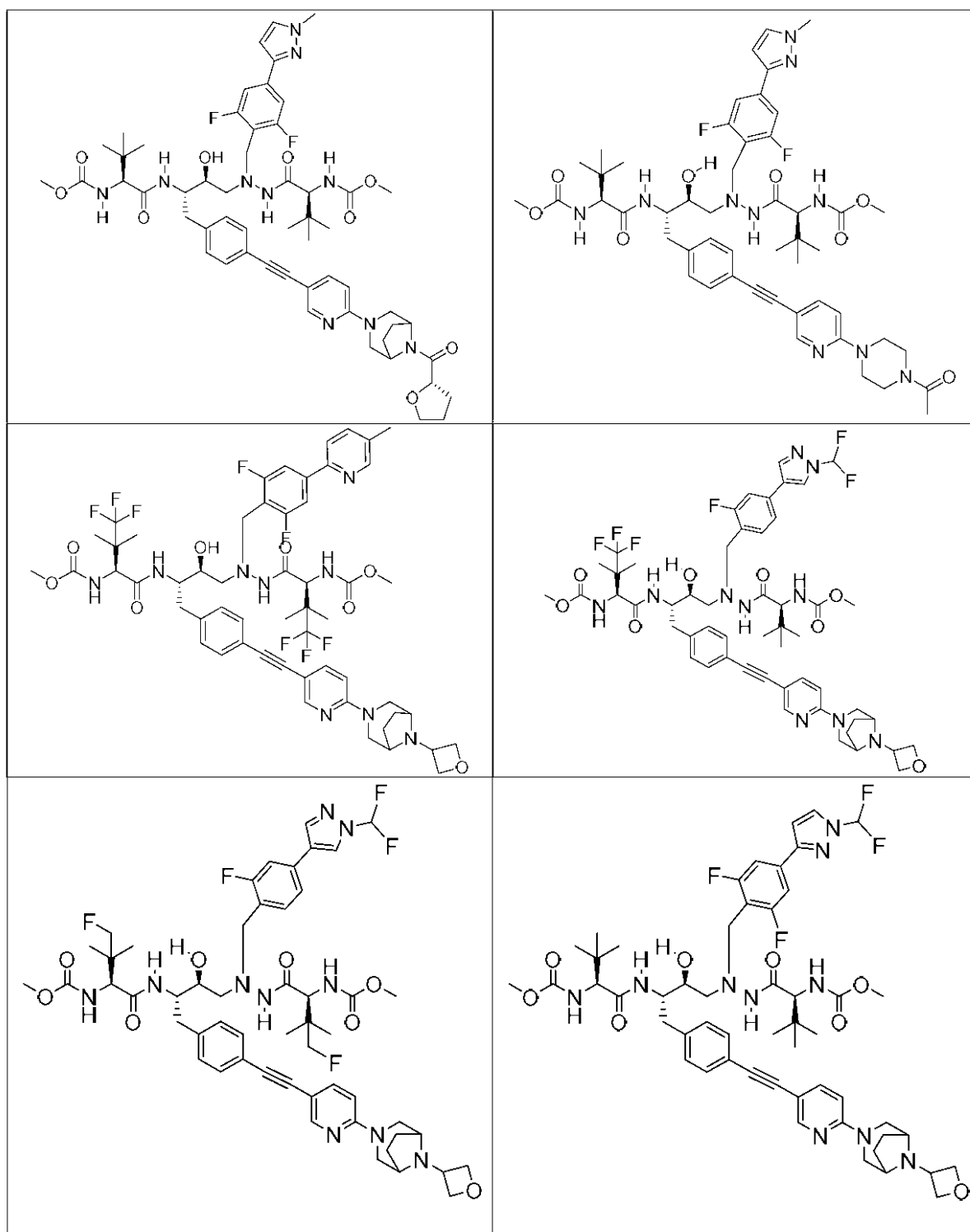
【化 4 6】



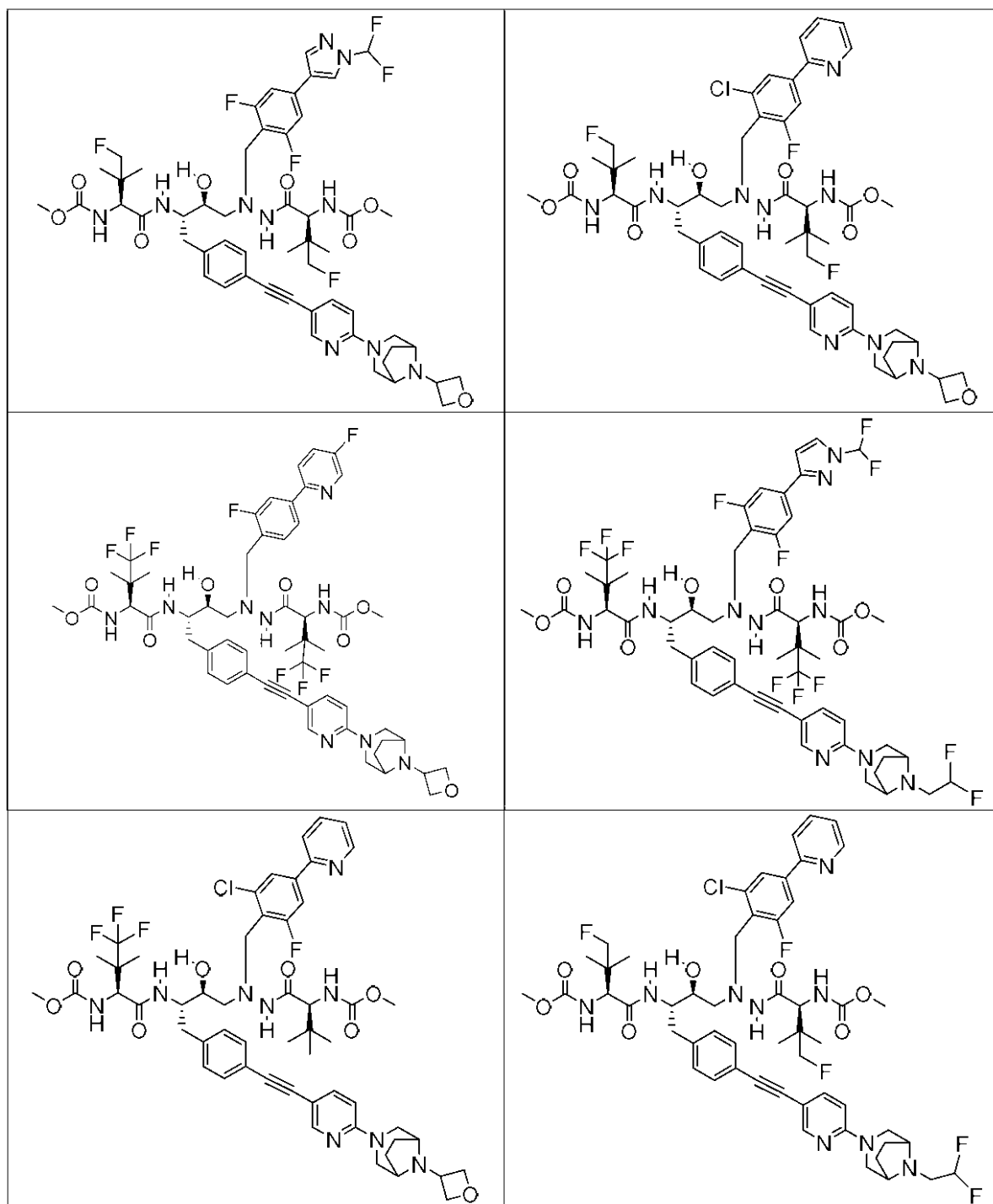
【化 4 7】



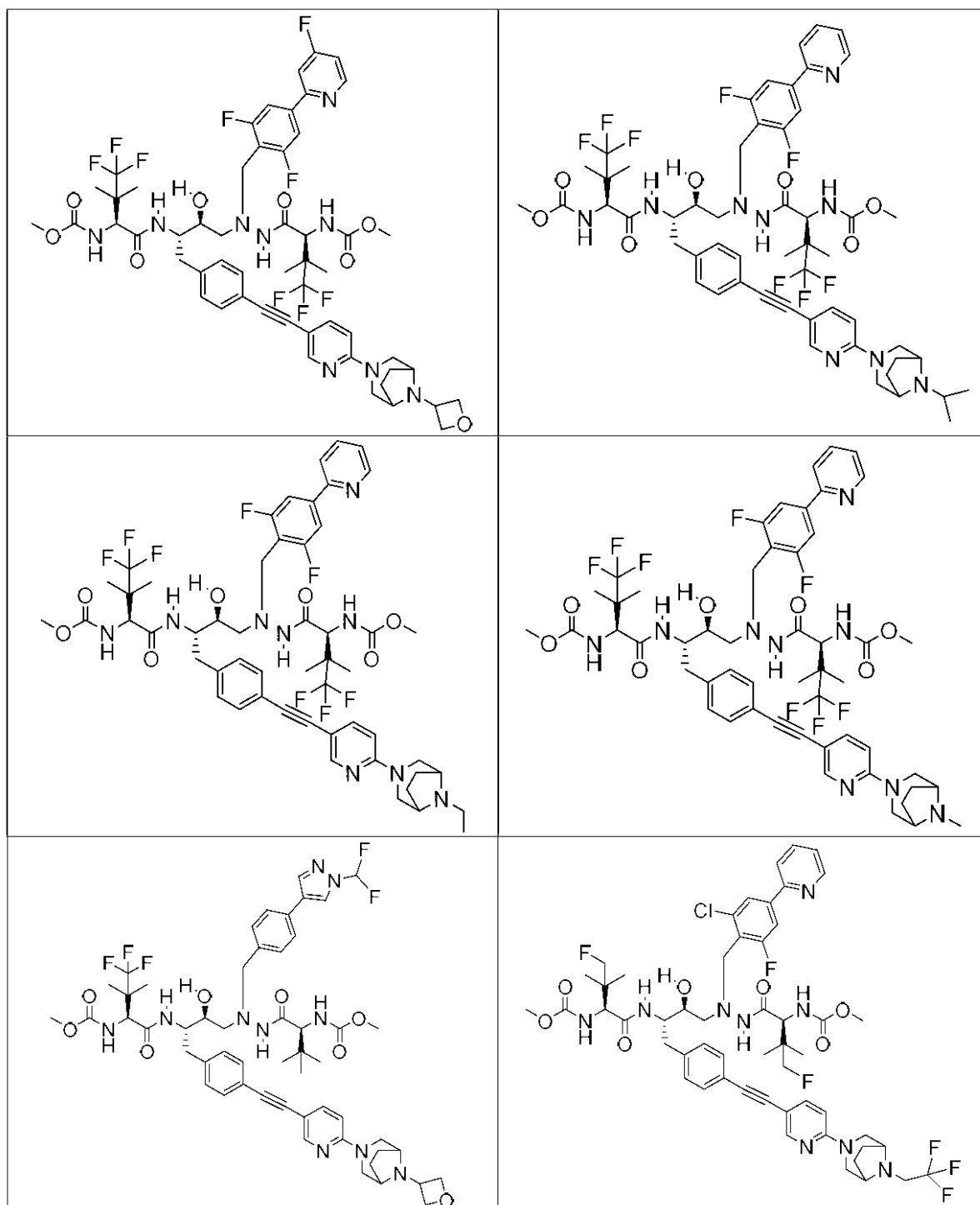
【化 4 8】



【化 4 9】



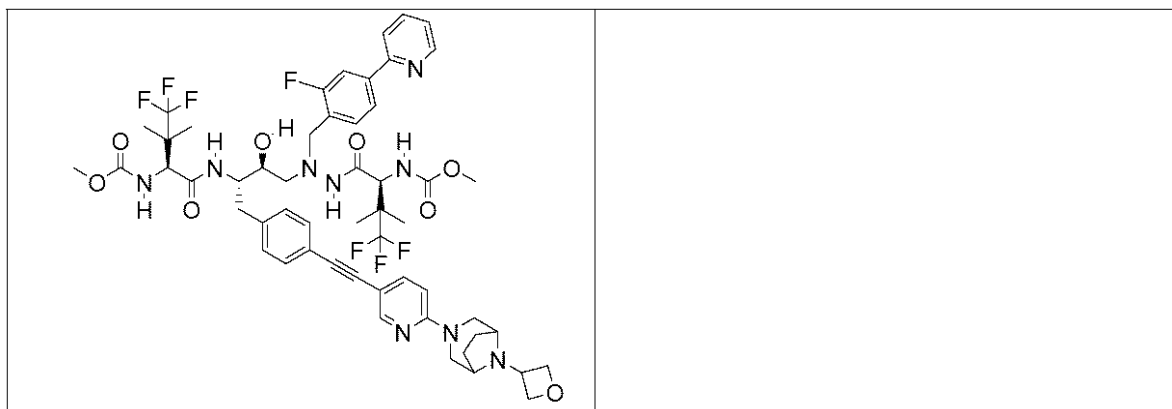
【化 5 0】



および

40

【化 5 1】

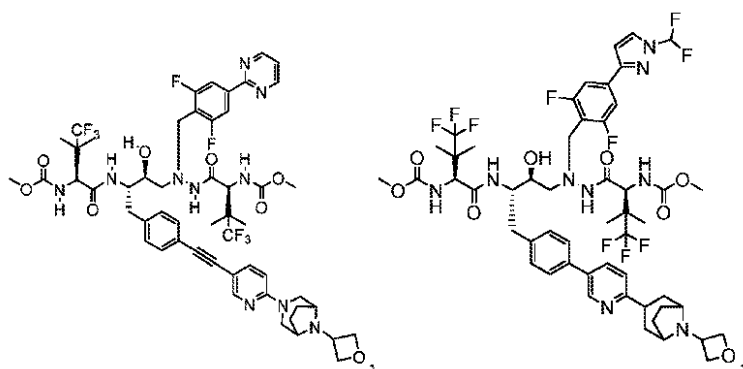


10

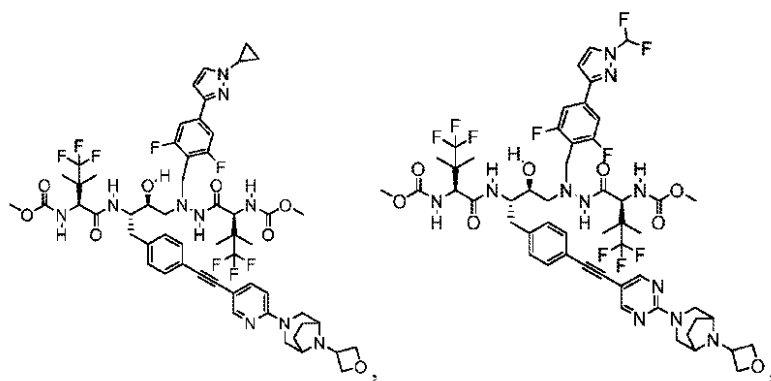
からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4 6】

【化 4 5 2】

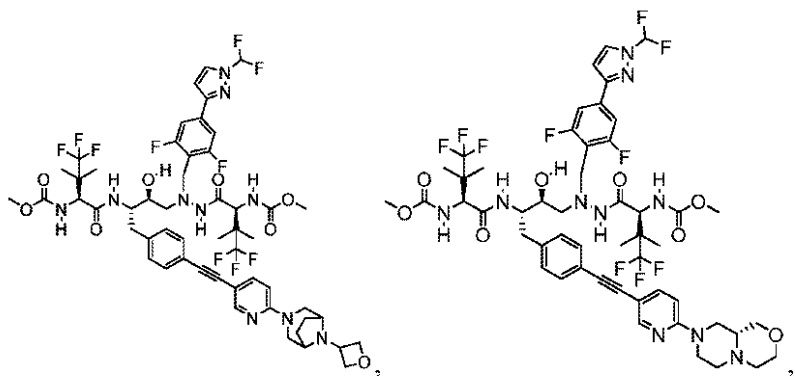


20

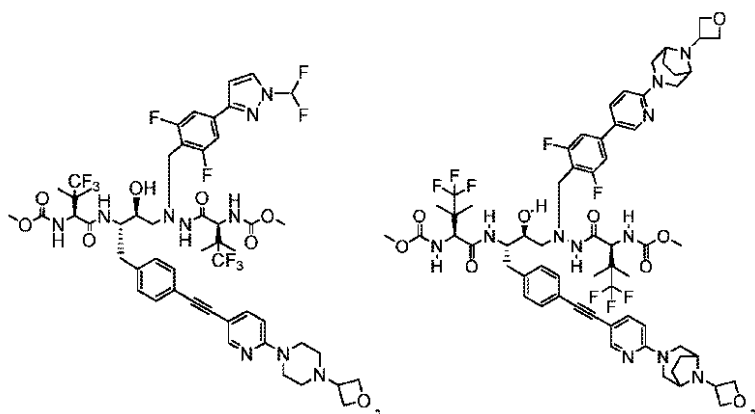


30

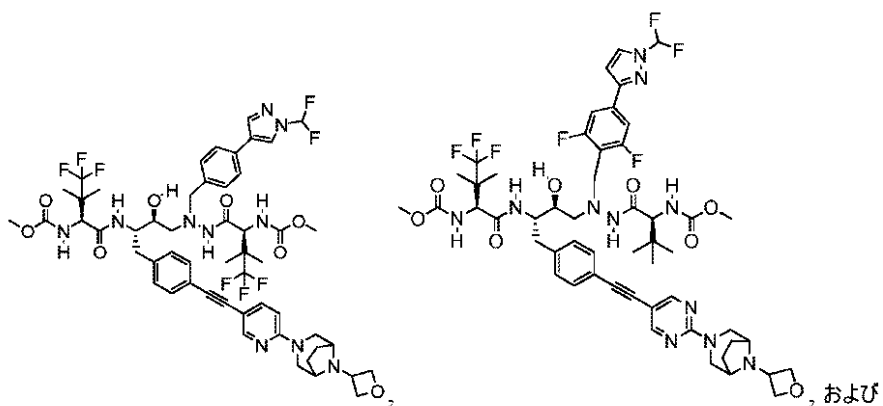
【化 4 5 3】



10

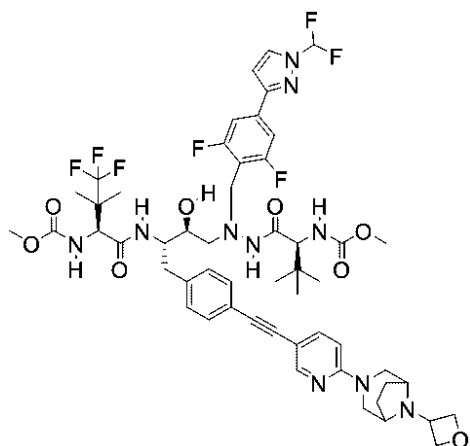


20



30

【化 4 5 4】



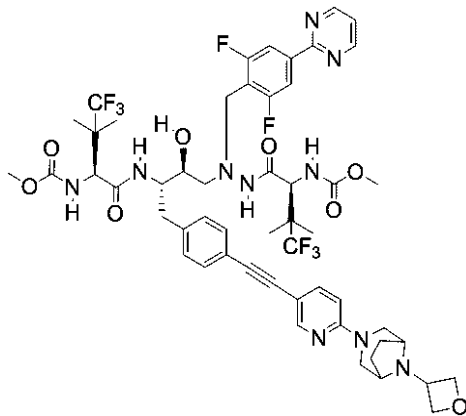
40

50

から選択される、請求項 1 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4 7】

【化 4 5 5】

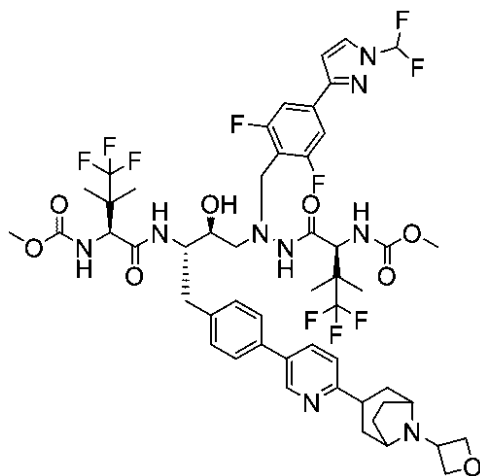


10

である、請求項 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4 8】

【化 4 5 6】

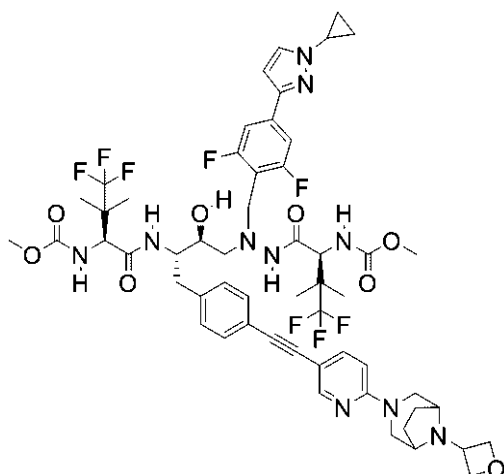


20

である、請求項 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 4 9】

【化 4 5 7】



40

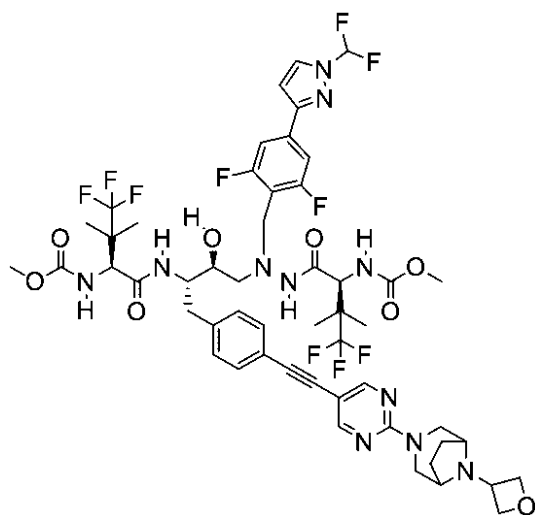
である、請求項 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な

50

塩。

【請求項 5 0】

【化 4 5 8】

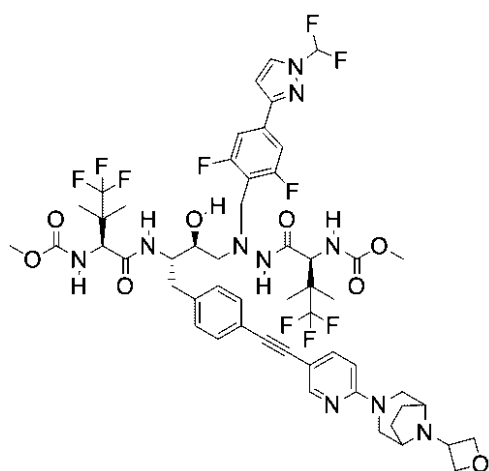


10

である、請求項 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5 1】

【化 4 5 9】

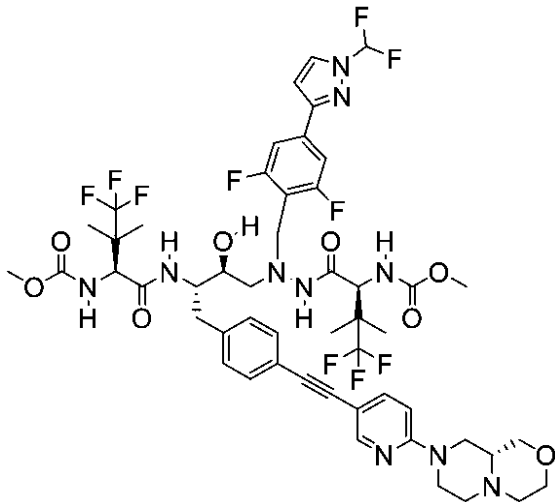


30

である、請求項 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5 2】

【化 4 6 0】

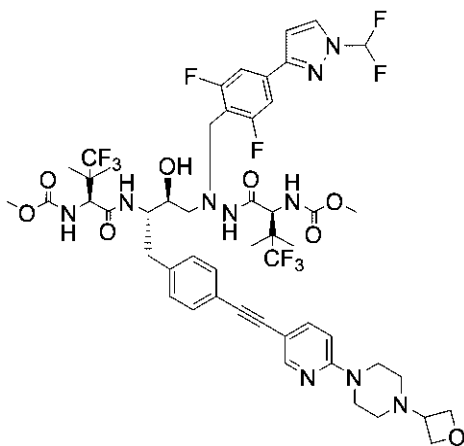


10

である、請求項 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5 3】

【化 4 6 1】

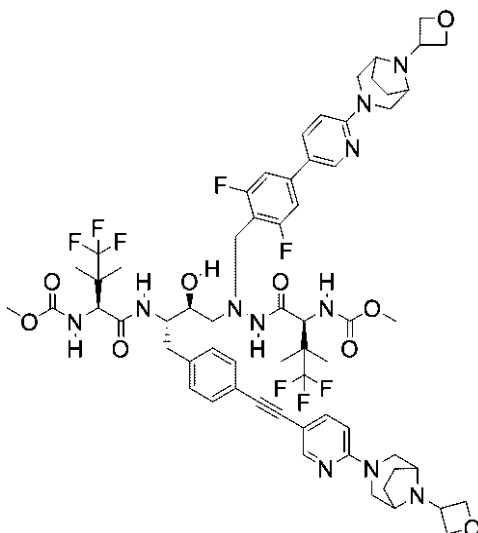


20

である、請求項 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5 4】

【化 4 6 2】



40

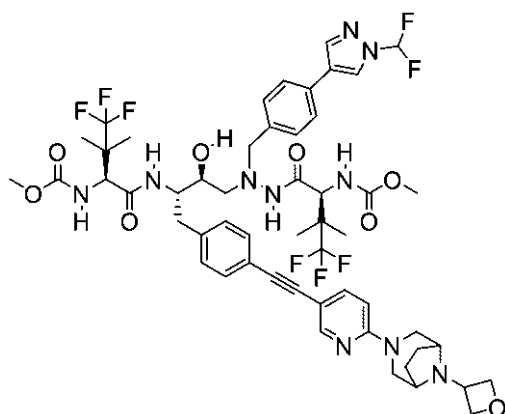
である、請求項 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な

50

塩。

【請求項 5 5】

【化 4 6 3】

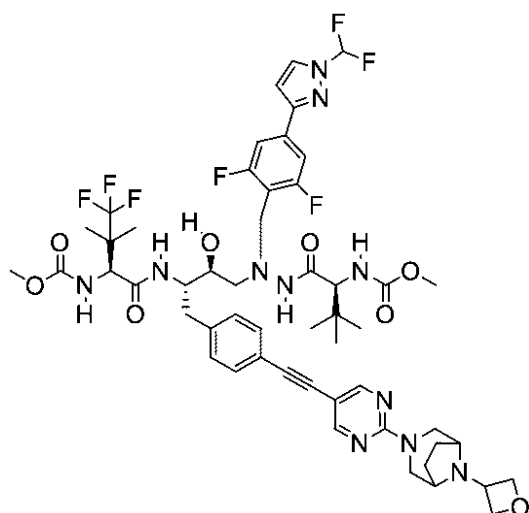


10

である、請求項 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5 6】

【化 4 6 4】

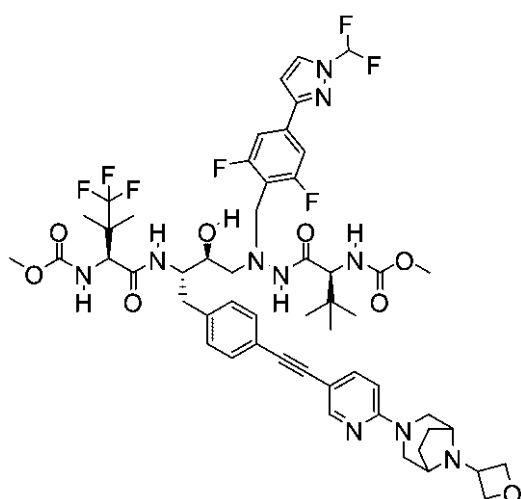


20

である、請求項 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 5 7】

【化 4 6 5】



40

である、請求項 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な

50

塩。

【請求項 58】

治療有効量の請求項 1～57 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能な添加剤を含有する、薬学的組成物。

【請求項 59】

1 種、2 種、3 種、または 4 種のさらなる治療剤をさらに含有する、請求項 58 に記載の薬学的組成物。

【請求項 60】

前記さらなる治療剤が、HIV のための併用薬物、HIV を処置するための他の薬物、HIV プロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼの HIV 非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼの HIV ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、HIV インテグラーゼ阻害剤、HIV 非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、HIV 侵入阻害剤、HIV 成熟阻害剤、潜伏逆転剤、HIV カプシドを標的とする化合物、免疫ベースの療法、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ（PI3K）阻害剤、HIV 抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質、HIV p17 マトリックスタンパク質阻害剤、IL-13 アンタゴニスト、ペプチジルプロリルシス-トランスイソメラーゼ A モジュレーター、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ阻害剤、補体 C5a 受容体アンタゴニスト、DNA メチルトランスフェラーゼ阻害剤、HIV vif 遺伝子モジュレーター、Vif 二量化アンタゴニスト、HIV-1 ウイルス感染性因子阻害剤、TAT タンパク質阻害剤、HIV-1 Nef モジュレーター、Hck チロシンキナーゼモジュレーター、混合系統キナーゼ-3（MLK-3）阻害剤、HIV-1 スプライシング阻害剤、Rev タンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子モジュレーター、COMMドメイン含有タンパク質 1 モジュレーター、HIV リボヌクレアーゼ H 阻害剤、レトロサイクリンモジュレーター、CDK-9 阻害剤、樹状 ICAM-3 結合ノンインテグリン 1 阻害剤、HIV GAG タンパク質阻害剤、HIV POL タンパク質阻害剤、補体因子 H モジュレーター、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質転換酵素 PC9 刺激因子、ATP 依存性 RNA ヘリカーゼ DX3X 阻害剤、逆トランスクリプターゼプライミング複合体阻害剤、G6PD および NADH-オキシダーゼ阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、HIV 遺伝子療法、ならびに HIV ワクチン、あるいはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項 59 に記載の薬学的組成物。

【請求項 61】

前記さらなる治療剤が、HIV プロテアーゼ阻害化合物、逆トランスクリプターゼの HIV 非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼの HIV 非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼの HIV ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼの HIV ヌクレオチド阻害剤、HIV インテグラーゼ阻害剤、gp41 阻害剤、CXCR4 阻害剤、gp120 阻害剤、CCR5 阻害剤、カプシド重合阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、および HIV を処置するための他の薬物、またはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項 59 に記載の薬学的組成物。

【請求項 62】

前記さらなる治療剤が、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群より選択される、請求項 59～61 に記載の薬学的組成物。

【請求項 63】

前記さらなる治療剤が、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群より選択される、請求項 59～62 に記載の薬学的組成物。

【請求項 64】

ヒト免疫不全ウイルス（H I V）感染を処置または予防するための組成物であって、該組成物は、請求項 1～57 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含み、該組成物は、該処置または予防を必要とする被験体に投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 65】

前記組成物が、1 種、2 種、3 種、または 4 種のさらなる治療剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 64 に記載の組成物。

【請求項 66】

前記さらなる治療剤が、H I V のための併用薬物、H I V を処置するための他の薬物、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼの H I V 非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼの H I V ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、H I V 非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、H I V 侵入阻害剤、H I V 成熟阻害剤、潜伏逆転剤、H I V カプシドを標的とする化合物、免疫ベースの療法、ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ（P I 3 K）阻害剤、H I V 抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質、H I V p 17 マトリックスタンパク質阻害剤、I L-13 アンタゴニスト、ペプチジルプロリルシス-トランスイソメラーゼ A モジュレーター、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ阻害剤、補体 C 5 a 受容体アンタゴニスト、DNA メチルトランスフェラーゼ阻害剤、H I V v i f 遺伝子モジュレーター、V i f 二量化アンタゴニスト、H I V-1 ウイルス感染性因子阻害剤、T A T タンパク質阻害剤、H I V-1 N e f モジュレーター、H c k チロシンキナーゼモジュレーター、混合系統キナーゼ-3（M L K-3）阻害剤、H I V-1 スプライシング阻害剤、R e v タンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子モジュレーター、C O M M ドメイン含有タンパク質 1 モジュレーター、H I V リボヌクレアーゼ H 阻害剤、レトロサイクリンモジュレーター、C D K-9 阻害剤、樹状 I C A M-3 結合ノンインテグリン 1 阻害剤、H I V G A G タンパク質阻害剤、H I V P O L タンパク質阻害剤、補体因子 H モジュレーター、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質転換酵素 P C 9 刺激因子、A T P 依存性 R N A ヘリカーゼ D D X 3 X 阻害剤、逆トランスクリプターゼプライミング複合体阻害剤、G 6 P D および N A D H-オキシダーゼ阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、H I V 遺伝子療法、ならびに H I V ワクチン、あるいはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項 65 に記載の組成物。

【請求項 67】

前記さらなる治療剤が、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 非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼの H I V 非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼの H I V ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼの H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 41 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 120 阻害剤、C C R 5 阻害剤、カプシド重合阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、および H I V を処置するための他の薬物、またはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項 65 または 66 に記載の組成物。

【請求項 68】

前記さらなる治療剤が、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群より選択される、請求項 65～67 に記載の組成物。

【請求項 69】

前記さらなる治療剤が、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群より選択される、請求項 65～68 に記載の組成物。

【請求項 70】

治療において使用するための組成物であって、請求項 1～57 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

【請求項 7 1】

前記さらなる治療剤が、前記組成物と同時に投与されることを特徴とする、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 7 2】

請求項 1～57 のいずれか 1 項に記載の化合物が、前記さらなる治療剤と、同時投与のためのユニタリ剤形で組み合わせられている、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 7 3】

前記組成物および前記さらなる治療剤が逐次投与されることを特徴とする、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 7 4】

前記化合物が、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、またはテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせられる、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 7 5】

前記化合物が、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせられる、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 7 6】

前記化合物が、テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシルまたはフマル酸テノホビルジソプロキシルと組み合わせられる、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 7 7】

前記化合物が、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群より選択される第一のさらなる治療剤、ならびにエムトリシタビンおよびラミブジンからなる群より選択される第二のさらなる治療剤と組み合わせられる、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 7 8】

前記化合物が、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群より選択される第一のさらなる治療剤、ならびに第二のさらなる治療剤と組み合わせられ、ここで該第二のさらなる治療剤がエムトリシタビンである、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 7 9】

前記化合物が、フマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシル、およびヘミフマル酸テノホビルジソプロキシルからなる群より選択される第一のさらなる治療剤、ならびに第二のさらなる治療剤と組み合わせられ、ここで該第二のさらなる治療剤がエムトリシタビンである、請求項 6 5 に記載の組成物。

【請求項 8 0】

前記さらなる治療剤が：

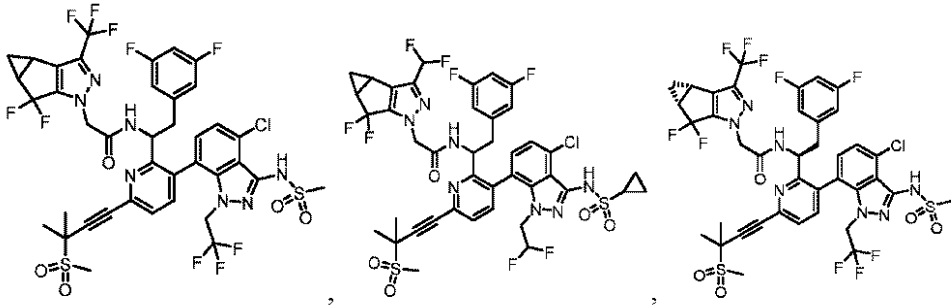
10

20

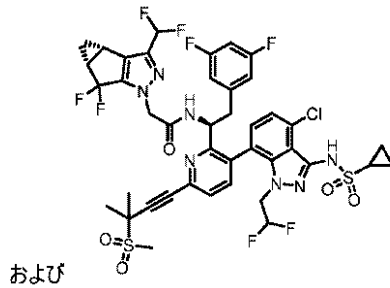
30

40

【化 4 6 6】



10



および

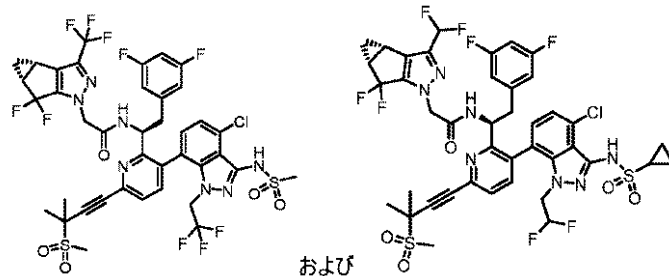
、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、請求項 5 9 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

20

【請求項 8 1】

前記さらなる治療剤が：

【化 4 6 7】



および

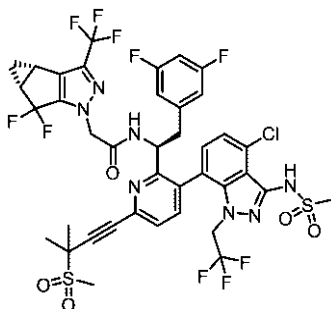
30

、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、請求項 5 9 ～ 6 1 または 8 0 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 8 2】

前記さらなる治療剤が：

【化 4 6 8】



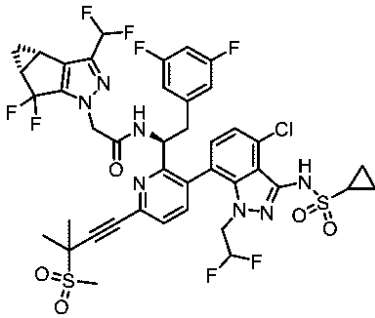
40

、またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 5 9 ～ 6 1 または 8 0 ～ 8 1 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

【請求項 8 3】

前記さらなる治療剤が：

【化 4 6 9】



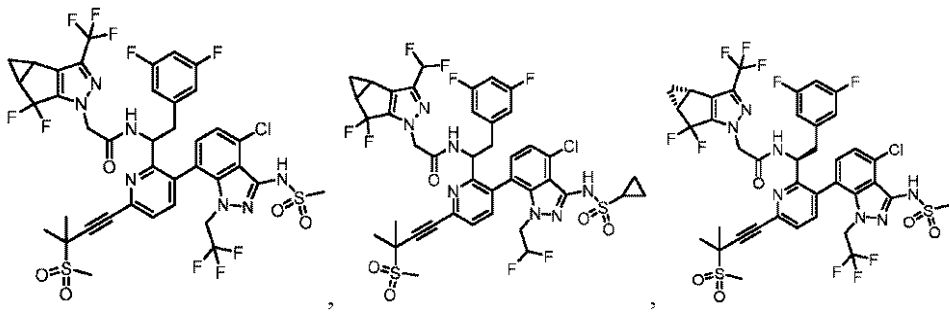
10

、またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 5 9 ～ 6 1 または 8 0 ～ 8 1 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

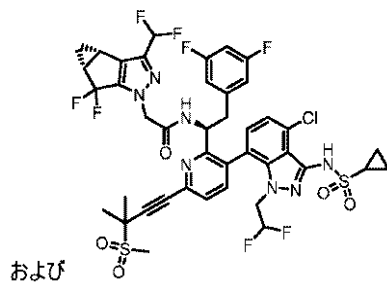
【請求項 8 4】

前記さらなる治療剤が：

【化 4 7 0】



20



および

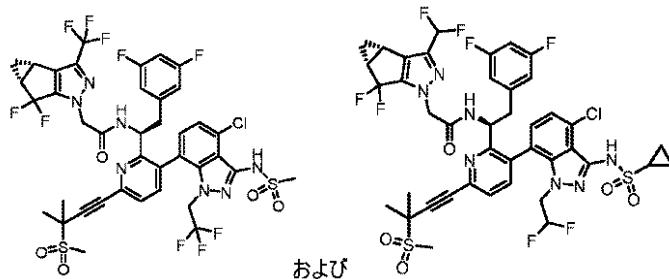
30

、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、請求項 6 5 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8 5】

前記さらなる治療剤が：

【化 4 7 1】



および

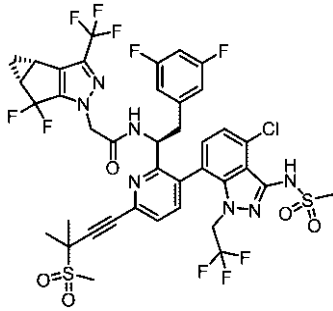
40

、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、請求項 6 5 ～ 6 7 または 8 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8 6】

前記さらなる治療剤が：

【化 4 7 2】



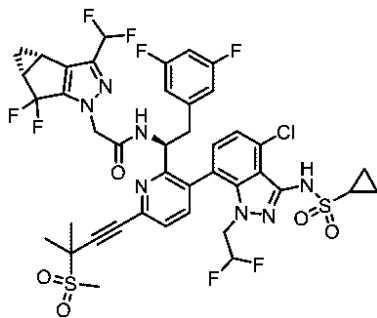
10

、またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 6 5 ～ 6 7 または 8 4 ～ 8 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8 7】

前記さらなる治療剤が：

【化 4 7 3】



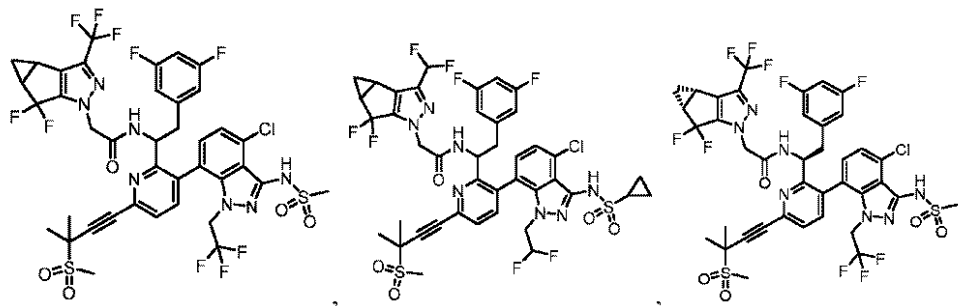
20

、またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 6 5 ～ 6 7 または 8 4 ～ 8 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

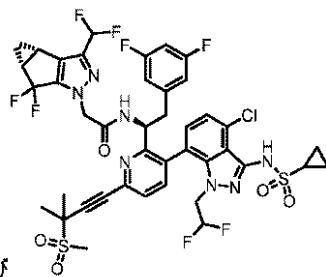
【請求項 8 8】

前記化合物が：

【化 4 7 4】



30



および

40

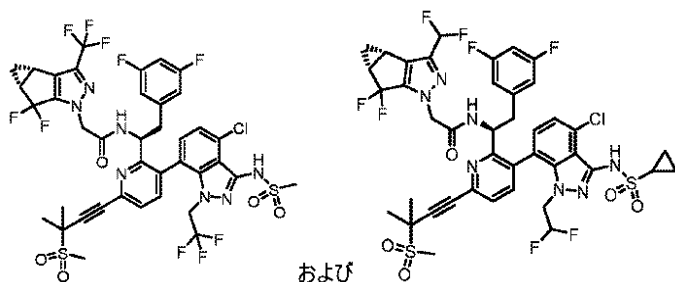
、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択されるさらなる治療剤と組み合わせられる、請求項 7 1 ～ 7 3 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8 9】

前記化合物が：

50

【化 4 7 5】

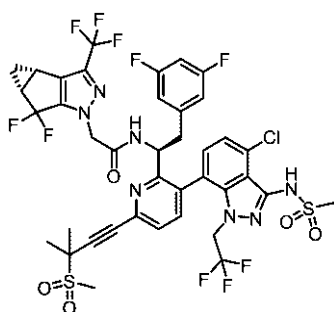


、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択されるさらなる治療剤と組み合わせられる、請求項 7 1～7 3 または 8 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。 10

【請求項 9 0】

前記化合物が：

【化 4 7 6】

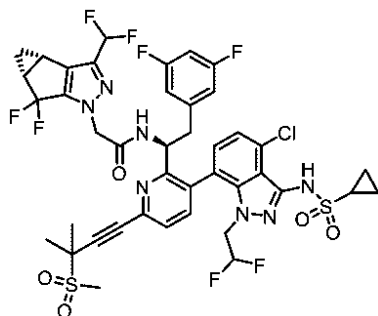


、またはその薬学的に受容可能な塩と組み合わせられる、請求項 7 1～7 3 または 8 8～8 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。 20

【請求項 9 1】

前記化合物が：

【化 4 7 7】



、またはその薬学的に受容可能な塩と組み合わせられる、請求項 7 1～7 3 または 8 8～8 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。 30

【請求項 9 2】

前記さらなる治療剤が、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタビン、ラミブジン、GS-9131、ドルテグラビル、およびカボテグラビルからなる群より選択される、請求項 5 9～6 1 に記載の薬学的組成物。 40

【請求項 9 3】

前記さらなる治療剤が、ビクテグラビル、エムトリシタビン、および GS-9131 からなる群より選択される、請求項 5 9～6 1 または 9 2 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。 50

【請求項 9 4】

前記さらなる治療剤が、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジ 50

ソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタビン、ラミブジン、GS-9131、ドルテグラビル、およびカボテグラビルからなる群より選択される、請求項65～67のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項95】

前記さらなる治療剤が、ビクテグラビル、エムトリシタビン、およびGS-9131からなる群より選択される、請求項65～67または94のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項96】

前記化合物が、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタビン、ラミブジン、GS-9131、ドルテグラビル、およびカボテグラビルからなる群より選択されるさらなる治療剤と組み合わせられる、請求項71～73のいずれか1項に記載の組成物。

10

【請求項97】

前記化合物が、ビクテグラビル、エムトリシタビン、およびGS-9131からなる群より選択されるさらなる治療剤と組み合わせられる、請求項71～73または96のいずれか1項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

関連出願の引用

本特許出願は、2017年2月6日に出願された、米国仮特許出願第62/455,348号の優先権の利益を主張する。この出願の内容は、本明細書中に参考として援用される。

【0002】

分野

本開示は、レトロウイルス科ウイルス感染（HIVウイルスにより引き起こされる感染が挙げられる）の処置において使用するための、新規化合物に関する。本開示はまた、その調製のための中間体、およびこれらの化合物を含有する薬学的組成物に関する。

30

【背景技術】

【0003】

背景

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染および関連する疾患は、世界中の主要な公衆衛生問題である。ヒト免疫不全ウイルス1型（HIV-1）は、ウイルス複製のために必要とされる3つの酵素、すなわち、逆トランスクリプターゼ、プロテアーゼ、およびインテグラーゼをコードする。数種のプロテアーゼ阻害剤（PI）が、現在、AIDSまたはHIVにおける使用に関して認可されている。しかし、多くのPI阻害剤は、肝代謝の速い速度に悩まされており、これは、ブースターとの共投与またはより頻繁な投薬を必要とし得る。さらに、ウイルス抵抗性が、依然として問題である。従って、HIVの複製を阻害する新規薬剤が必要とされている。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

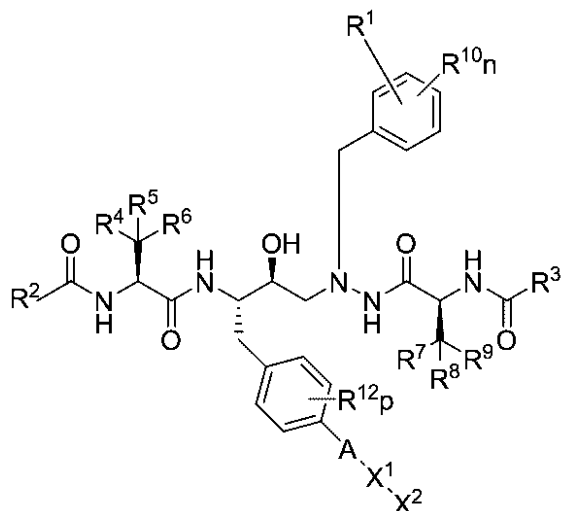
【0004】

要旨

本開示は、HIV感染の処置のための化合物および方法を提供する。従って、1つの実施形態において、本発明は、式Iの化合物：

【0005】

【化 1】



10

(I)

【0006】

またはその薬学的に受容可能な塩を提供し、式 I において：

R¹ は、N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 5 員～10 員の複素環、または N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 5 員～10 員のヘテロアリアルであり、ここでこの 5 員～10 員の複素環または 5 員～10 員のヘテロアリアルは、1 個～5 個の R^a 基で必要に応じて置換されており；

20

R² および R³ は各々独立して、C₁～4 アルキル、C₃～6 シクロアルキル、O-R^{2A}、C₁～2 アルキル-O-R^{2A}、N-(R^{3A})₂、または C₁～2 アルキル-N-(R^{3A})₂ であり、

ここで各 R^{2A} は独立して、C₁～4 アルキル、C₃～6 シクロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリルであり、

ここで各 R^{3A} は独立して、水素、C₁～4 アルキル、C₃～6 シクロアルキル、または COO(R^e) であり、

30

そして各 C₃～6 シクロアルキルまたは 4 員～10 員のヘテロシクリルは、1 個～3 個の R^f 基によって必要に応じて置換されており、ここで各 R^f は独立して、C₁～2 アルキルまたはハロゲンであり；

R⁴ は、水素、ハロ、C₁～4 アルキル、C₁～4 ハロアルキル、C₃～6 シクロアルキル、C₁～4 アルコキシ、または C₁～4 ハロアルコキシであり；

R⁷ は、水素、ハロ、C₁～4 アルキル、C₁～4 ハロアルキル、C₃～6 シクロアルキル、C₁～4 アルコキシ、または C₁～4 ハロアルコキシであり；

R⁵、R⁶、R⁸、および R⁹ は各々独立して、水素、ハロ、C₁～2 アルキル、C₁～2 ハロアルキル、または C₃～6 シクロアルキルであり；

40

そして R⁴、R⁵ および R⁶ のうちの 2 個もしくはそれより多く、または R⁷、R⁸、および R⁹ のうちの 2 個もしくはそれより多くは、必要に応じて一緒になって、1 個またはそれより多くの C₃～6 シクロアルキル基を形成し、この C₃～6 シクロアルキル基は、ハロゲン、C₁～2 アルキル、および C₁～2 ハロアルキルから選択される 1 個～4 個の基で必要に応じて置換されており；

各 R¹⁰ は独立して、ハロゲン、シアノ、C₁～4 アルコキシ、C₁～6 アルキル、または C₃～6 シクロアルキルであり；

n は、0～4 であり；

各 R^a は独立して、ハロゲン、C₁～4 アルキル、ヒドロキシルおよび C₁～4 アルコキシから選択される 1 個～2 個の基を有する C₁～4 アルキル、C₁～4 ハロアルキル、

50

$C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、N、O、およびSから選択される1個～5個のヘテロ原子を有し R^{a1} で必要に応じて置換された4員～10員のヘテロシクリル、または $O-R^{3B}$ であり、

ここで R^{3B} は、 R^{a1} で必要に応じて置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または R^{a1} で必要に応じて置換されたN、O、およびSから選択される1個～5個のヘテロ原子を有する4員～10員のヘテロシクリルであり、

ここで各 R^{a1} は独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する4員～8員のヘテロシクリルであり；

Aは、エチニルまたは結合であり；

X^1 は、6員～10員のアリール、またはN、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～10員のヘテロアリールであり、ここで6員～10員のアリールまたは5員～10員のヘテロアリールの各々は、1個～4個の R^b 基で必要に応じて置換されており；

X^2 は、水素、またはN、O、およびSから選択される1個～5個のヘテロ原子を有する4員～10員のヘテロシクリルであり、ここでこの4員～10員のヘテロシクリルは、1個の R^{11} で必要に応じて置換されており、そして1個～5個の R^b 基で必要に応じて置換されており；

R^{11} は、 $C=O(R^c)$ 、 $CH_2(R^d)$ 、 $S(O)_{1 \sim 2}(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_{1 \sim 2}C_3 \sim 6$ シクロアルキル、N、O、およびSから選択される1個～5個のヘテロ原子を有する4員～10員のヘテロシクリル、またはN、O、およびSから選択される1個～5個のヘテロ原子を有する5員～9員のヘテロアリールであり、ここで4員～10員のヘテロシクリルまたは5員～9員のヘテロアリールの各々は、1個～5個の R^b 基で必要に応じて置換されており；

各 R^b は独立して、ハロゲン、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシルおよび $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される1個～2個の基を有する $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、または $COO(R^e)$ であり；

R^c は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $N(R^e)_2$ 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する4員～6員のヘテロシクリルであり、ここでこの $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびこの4員～6員のヘテロシクリルは、1個～5個の R^b 基によって必要に応じて置換されており；

R^d は、 $COO(R^e)$ 、 $N(R^e)_2$ 、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する4員～6員のヘテロシクリルであり、ここでこの $C_3 \sim 6$ シクロアルキルおよびこの4員～6員のヘテロシクリルは、1個～5個の R^b 基によって必要に応じて置換されており；

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 2$ アルキル、ハロ、 $-OC_1 \sim 2$ アルキル、またはシアノであり；

各pは、0～4であり；

そして各 R^e は独立して、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルである。

【0007】

治療有効量の、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能な添加剤を含有する、薬学的組成物もまた提供される。特定の実施形態において、この薬学的組成物は、1種、2種、3種、または4種のさらなる治療剤をさらに含有する。

【0008】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染を処置または予防する方法もまた提供され、この方法は、治療有効量の、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、その処置または予防を必要とする被験体に投与する工程を包含する。

【0009】

特定の実施形態において、本開示は、単位用量の、本明細書中に開示される化合物また

10

20

30

40

50

はその薬学的に受容可能な塩を含有する物品に関する。

【0010】

治療において使用するための、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供される。

【0011】

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染を処置または予防する方法において使用するための、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた提供され、この方法は、治療有効量のこの化合物を、その処置または予防を必要とする被験体に投与する工程を包含する。

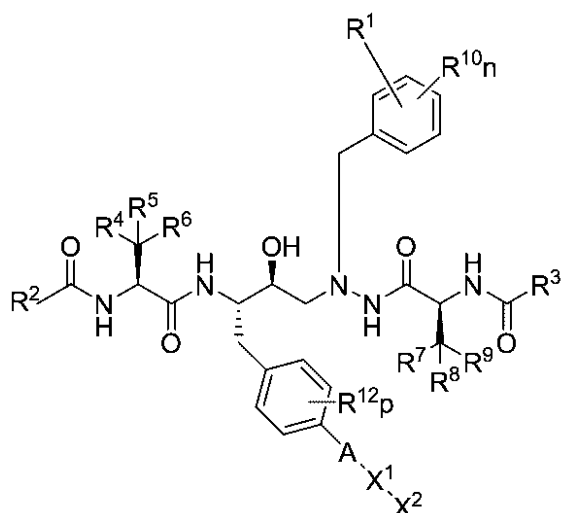
本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

10

（項目1）

式（I）：

【化437】



20

(I)

30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式（I）において：

R^1 は、N、O、およびSから選択される1個～5個のヘテロ原子を有する5員～10員の複素環、またはN、O、およびSから選択される1個～5個のヘテロ原子を有する5員～10員のヘテロアリアルであり、ここで該5員～10員の複素環または5員～10員のヘテロアリアルは、1個～5個の R^a 基で必要に応じて置換されており；

R^2 および R^3 は各々独立して、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $O-R^{2A}$ 、 $C_{1\sim2}$ アルキル- $O-R^{2A}$ 、 $N-(R^{3A})_2$ 、または $C_{1\sim2}$ アルキル- $N-(R^{3A})_2$ であり、

ここで各 R^{2A} は独立して、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1個～5個のヘテロ原子を有する4員～10員のヘテロシクリルであり、

40

ここで各 R^{3A} は独立して、水素、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、または $COO(R^e)$ であり、

そして各 $C_{3\sim6}$ シクロアルキルまたは4員～10員のヘテロシクリルは、1個～3個の R^f 基によって必要に応じて置換されており、ここで各 R^f は独立して、 $C_{1\sim2}$ アルキルまたはハロゲンであり；

R^4 は、水素、ハロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、または $C_{1\sim4}$ ハロアルコキシであり；

R^7 は、水素、ハロ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアル

50

キル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、または $C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシであり；

R^5 、 R^6 、 R^8 、および R^9 は各々独立して、水素、ハロ、 $C_{1 \sim 2}$ アルキル、 $C_{1 \sim 2}$ ハロアルキル、または $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルであり；

そして R^4 、 R^5 および R^6 のうちの 2 個もしくはそれより多く、または R^7 、 R^8 、および R^9 のうちの 2 個もしくはそれより多くは、必要に応じて一緒になって、1 個またはそれより多くの $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル基を形成し、該 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル基は、ハロゲン、 $C_{1 \sim 2}$ アルキル、および $C_{1 \sim 2}$ ハロアルキルから選択される 1 個～4 個の基で必要に応じて置換されており；

各 R^{10} は独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、または $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルであり；

n は、0～4 であり；

各 R^a は独立して、ハロゲン、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシルおよび $C_{1 \sim 4}$ アルコキシから選択される 1 個～2 個の基を有する $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有し R^{a1} で必要に応じて置換された 4 員～10 員のヘテロシクリル、または $O-R^{3B}$ であり、

ここで R^{3B} は、 R^{a1} で必要に応じて置換された $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有し R^{a1} で必要に応じて置換された 4 員～10 員のヘテロシクリルであり、

ここで各 R^{a1} は独立して、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員のヘテロシクリルであり；

A は、エチニルまたは結合であり；

X^1 は、6 員～10 員のアリール、または N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで 6 員～10 員のアリールまたは 5 員～10 員のヘテロアリールの各々は、1 個～4 個の R^b 基で必要に応じて置換されており；

X^2 は、水素、または N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリルであり、ここで該 4 員～10 員のヘテロシクリルは、1 個の R^{11} で必要に応じて置換されており、そして 1 個～5 個の R^b 基で必要に応じて置換されており；

R^{11} は、 $C=O(R^c)$ 、 $CH_2(R^d)$ 、 $S(O)_{1 \sim 2}(C_{1 \sim 4} \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_{1 \sim 2}C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリル、または N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 5 員～9 員のヘテロアリールであり、ここで 4 員～10 員のヘテロシクリルまたは 5 員～9 員のヘテロアリールの各々は、1 個～5 個の R^b 基で必要に応じて置換されており；

各 R^b は独立して、ハロゲン、オキソ、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、ヒドロキシルおよび $C_{1 \sim 4}$ アルコキシから選択される 1 個～2 個の基を有する $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、または $COO(R^e)$ であり；

R^c は、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $N(R^e)_2$ 、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～6 員のヘテロシクリルであり、ここで該 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルおよび該 4 員～6 員のヘテロシクリルは、1 個～5 個の R^b 基によって必要に応じて置換されており；

R^d は、 $COO(R^e)$ 、 $N(R^e)_2$ 、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～6 員のヘテロシクリルであり、ここで該 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルおよび該 4 員～6 員のヘテロシクリルは、1 個～5 個の R^b 基によって必要に応じて置換されており；

各 R^{12} は、 $C_{1 \sim 2}$ アルキル、ハロ、 $-OC_{1 \sim 2}$ アルキル、またはシアノであり；

10

20

30

40

50

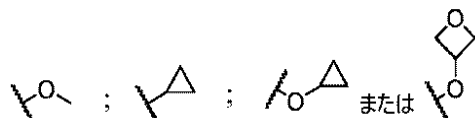
各 p は、0～4 であり；
 そして各 R^e は独立して、水素または $C_{1\sim 4}$ アルキルである、
 化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 2)

R^2 および R^3 は各々独立して、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、または
 $O-R^{2A}$ であり、ここで R^{2A} は、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、また
 は N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテ
 ロシクリルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R^2 および R^3 が各々独立して：
 【化 438】



である、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目 4)

R^2 および R^3 は、各々がメトキシである、項目 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物
 。

(項目 5)

R^4 が、水素、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルである、項目 1～4 の
 いずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6)

R^4 が $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルである、項目 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 7)

R^4 が CF_3 である、項目 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8)

R^7 が、水素、 $C_{1\sim 4}$ アルキル、または $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルである、項目 1～7 の
 いずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 9)

R^7 が $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルである、項目 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 10)

R^7 が CF_3 である、項目 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 11)

R^5 および R^6 が $C_{1\sim 2}$ アルキルである、項目 1～10 のいずれか 1 項に記載の化
 合物。

(項目 12)

R^5 および R^6 がメチルである、項目 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 13)

R^8 および R^9 が $C_{1\sim 2}$ アルキルである、項目 1～12 のいずれか 1 項に記載の化
 合物。

(項目 14)

R^8 および R^9 がメチルである、項目 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 15)

n が 2 である、項目 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 16)

各 R^{10} がハロゲンである、項目 1～15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 17)

各 R^{10} がフルオロである、項目 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

(項目 18)

A がエチニルである、項目 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 19)

R^1 が、N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の複素環、または N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリールであり、ここで該 5 員～6 員の複素環または 5 員～6 員のヘテロアリールは、1 個～3 個の R^a 基で必要に応じて置換されている、項目 1 ～ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

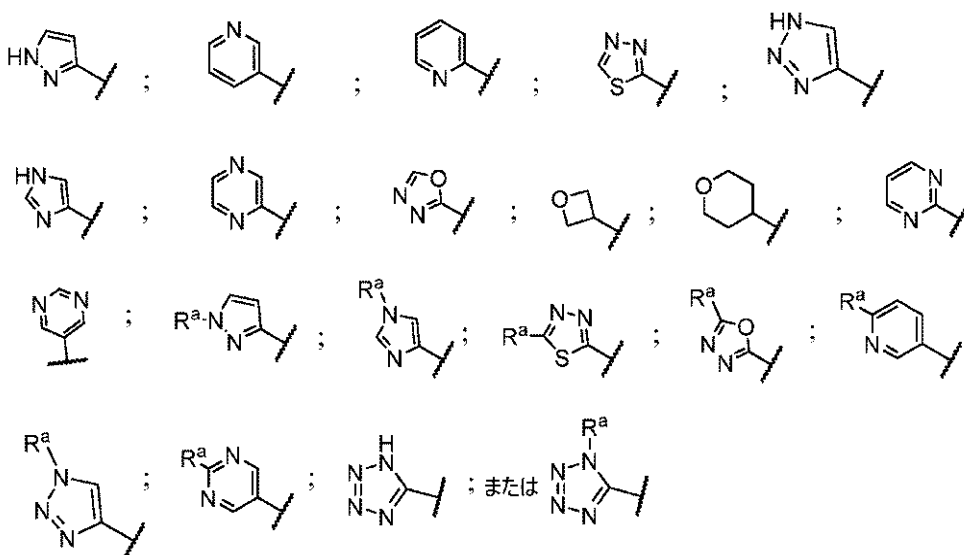
(項目 20)

R^1 が、N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員の複素環であり、そして 1 個～3 個の R^a 基で必要に応じて置換されている、項目 1 ～ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 21)

R^1 が独立して：

【化 439】

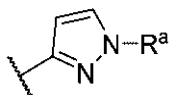


である、項目 1 ～ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 22)

R^1 が：

【化 440】



である、項目 1 ～ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 23)

R^a が独立して、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ヒドロキシルおよび $C_{1\sim4}$ アルコキシから選択される 1 個～2 個の基を有する $C_{1\sim4}$ アルキル、または $C_{1\sim4}$ ハロアルキルである、項目 1 ～ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 24)

R^a が：

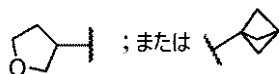
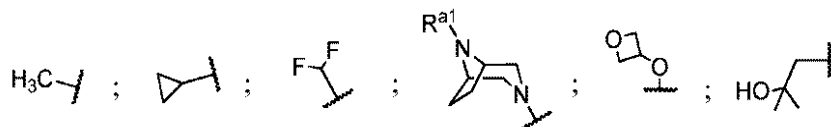
10

20

30

40

【化 4 4 1】



10

である、項目 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 5)

R^a が $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキルである、項目 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 6)

R^a が：

【化 4 4 2】



20

である、項目 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 7)

X^1 が、6 員アリール、または N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリールであり、ここで 6 員アリールまたは 5 員～6 員のヘテロアリールの各々は、1 個～4 個の R^b 基で必要に応じて置換されている、項目 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 8)

X^1 がピリミジンまたはピリジンである、項目 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物

○

(項目 2 9)

X^1 が：

【化 4 4 3】



30

である、項目 1 ～ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 0)

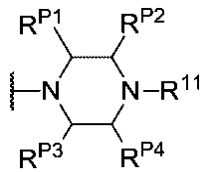
X^2 が、N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリルであり、そして 1 個の R^{1-1} で必要に応じて置換されており、そして 1 個～5 個の R^b 基で必要に応じて置換されている、項目 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 1)

X^2 が

40

【化 4 4 4】



であり、ここで：

- a) R^{P1} 、 R^{P2} 、 R^{P3} 、および R^{P4} は、各々が水素であるか；
- b) R^{P1} と R^{P3} とは一緒になって、 $-CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P2} および R^{P4} は、各々が水素であるか；
- c) R^{P2} と R^{P4} とは一緒になって、 $-CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P1} および R^{P3} は、各々が水素である、
- d) R^{P1} と R^{P4} とは一緒になって、 $-CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P2} および R^{P3} は、各々が水素であるか；または
- e) R^{P2} と R^{P3} とは一緒になって、 $-CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P1} および R^{P4} は、各々が水素である、

項目 1 ～ 30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 32)

R^{P1} と R^{P3} とは一緒になって、 $-CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P2} および R^{P4} は、各々が水素であるか；または

R^{P2} と R^{P4} とは一緒になって、 $-CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P1} および R^{P3} は、各々が水素である。

項目 31 に記載の化合物。

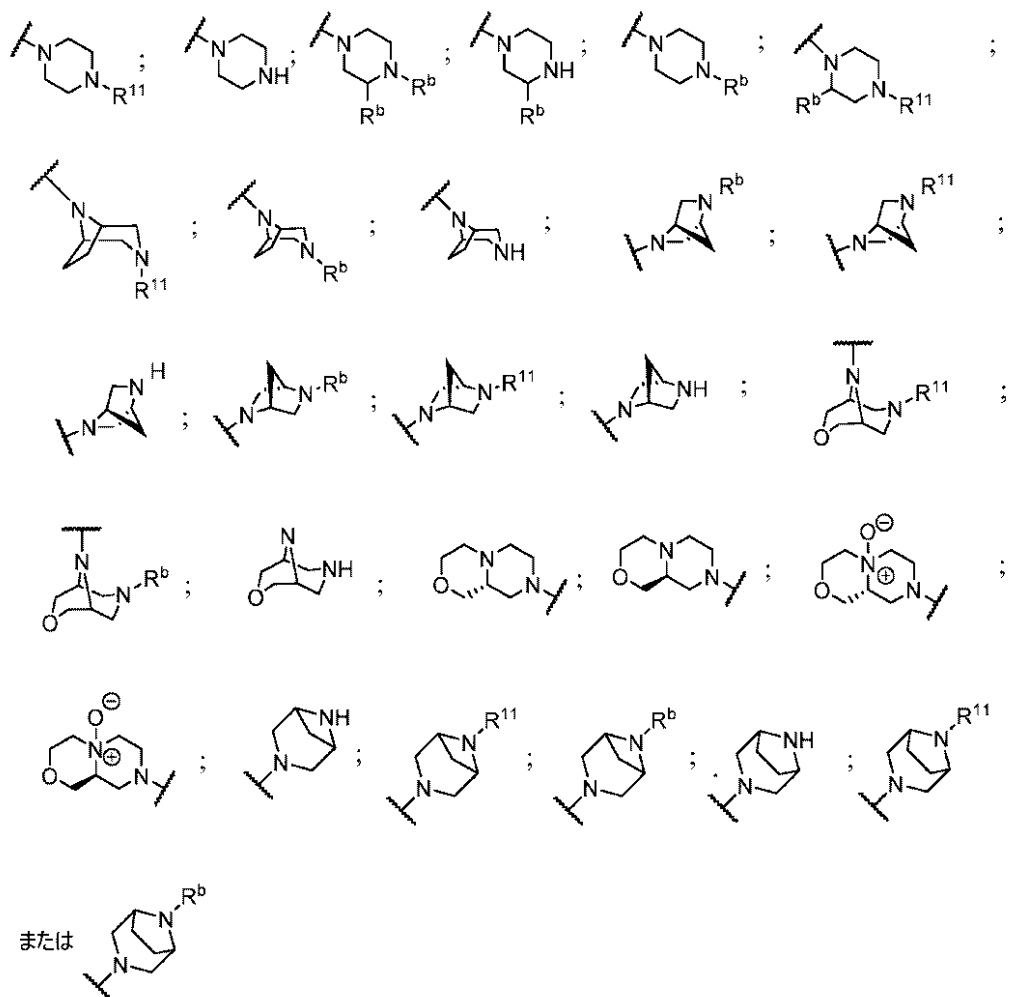
(項目 33)

X^2 が：

10

20

【化 4 4 5】

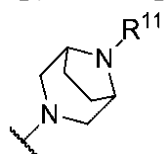


である、項目 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 4)

X^2 が：

【化 4 4 6】



である、項目 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 5)

R^{11} が、N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリルである、項目 1 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 6)

R^{11} が、1 個の酸素を有する 4 員～6 員の複素環である、項目 1 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 7)

R^{11} が、オキシタン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、またはテトラヒドロピラン-4-イルである、項目 1 ～ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

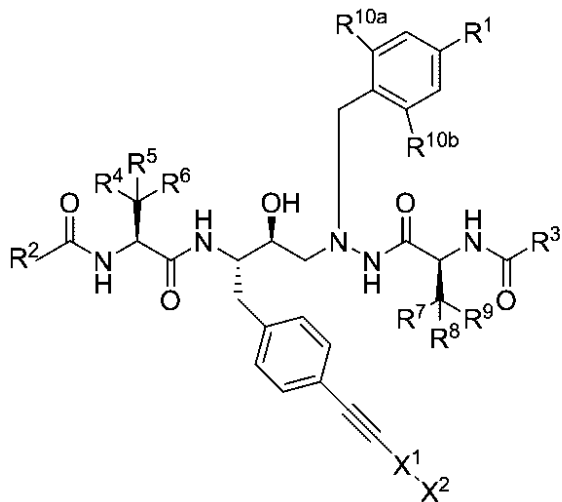
(項目 3 8)

p が 0 である、項目 1 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 39)

前記式 (I) の化合物が、式 (I a) :

【化 447】



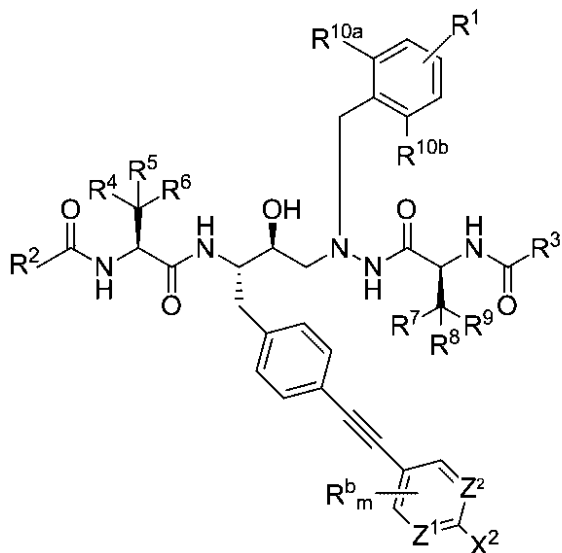
(Ia)

の化合物であり、式 (I a) において、R^{10a} および R^{10b} は独立して、ハロゲン、シアノ、C₁～4 アルコキシ、C₁～6 アルキル、または C₃～6 シクロアルキルである、項目 1 ～ 38 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 40)

前記式 (I) の化合物が、式 (I b) :

【化 448】



(Ib)

の化合物であり、式 (I b) において :

Z¹ および Z² は独立して、N または CH であり ; そして

m は、0 ～ 2 である、

項目 1 ～ 39 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 41)

前記式 (I) の化合物が、式 :

10

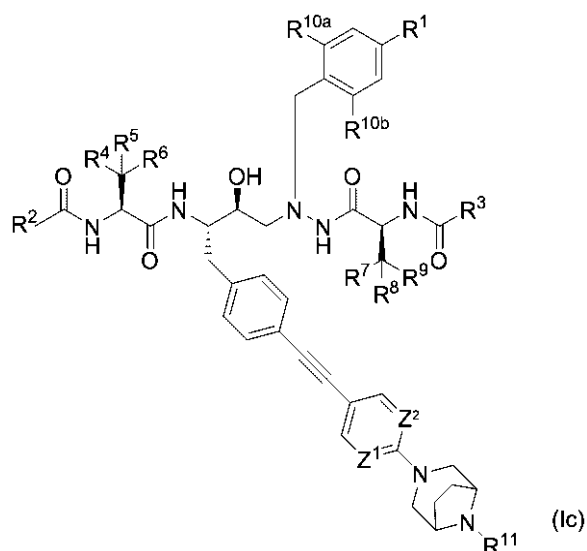
20

30

40

50

【化 4 4 9】



10

の化合物であり、ここで：

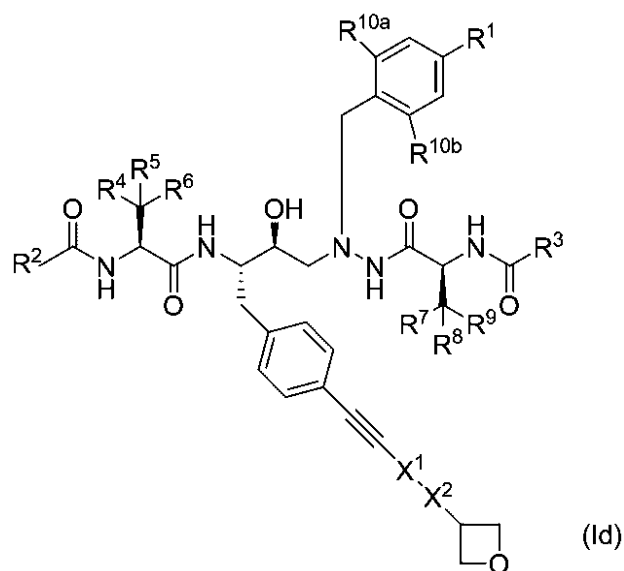
Z^1 および Z^2 は独立して、N または CH である、

項目 1 ～ 40 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 42)

前記式 (I) の化合物が、式 (Id)：

【化 4 50】



30

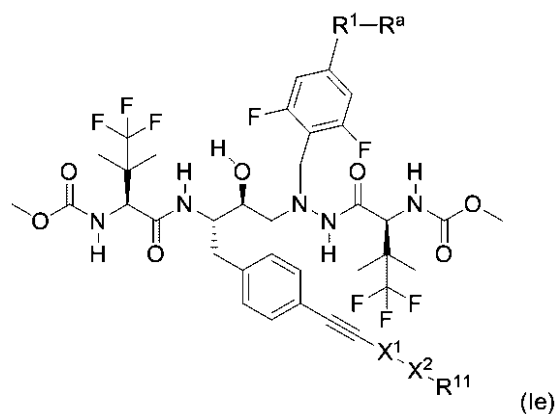
の化合物である、項目 1 ～ 38 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 43)

前記式 (I) の化合物が、式 (Ie)：

40

【化 4 5 1】



10

の化合物である、項目 1～4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4 4)

A が結合である、項目 1～1 7 または 1 9～3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

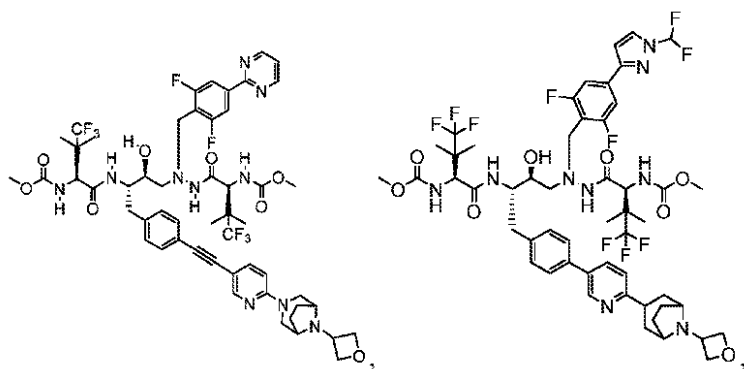
(項目 4 5)

実施例 1～2 4 5 のいずれかの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

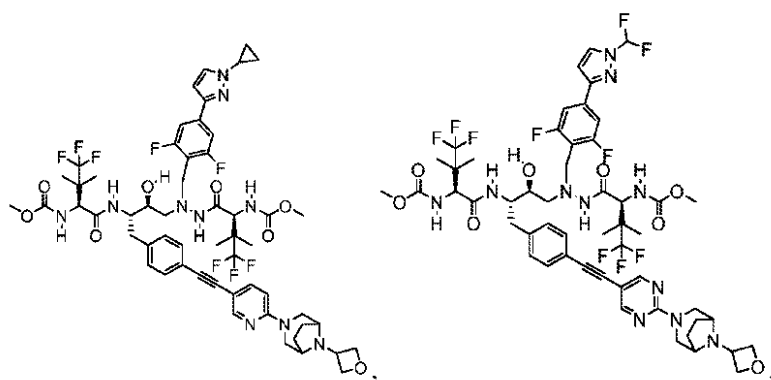
(項目 4 6)

20

【化 4 5 2】

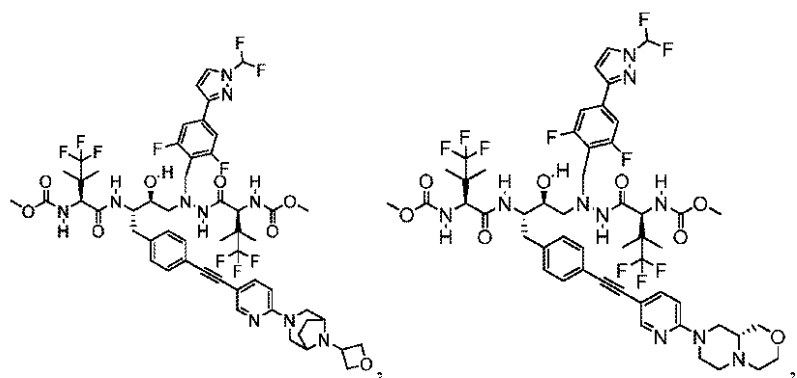


30

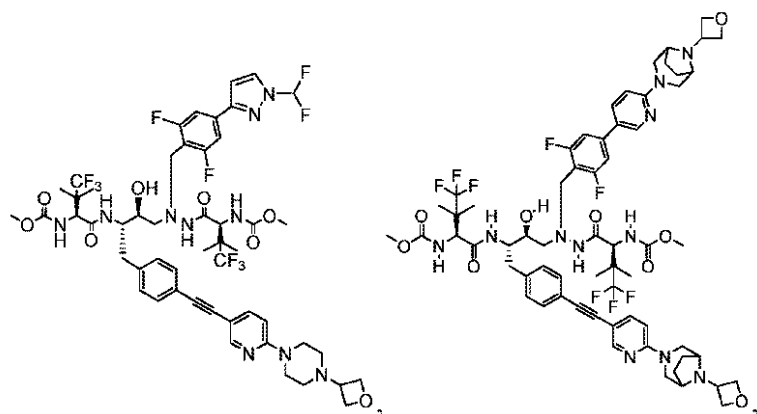


40

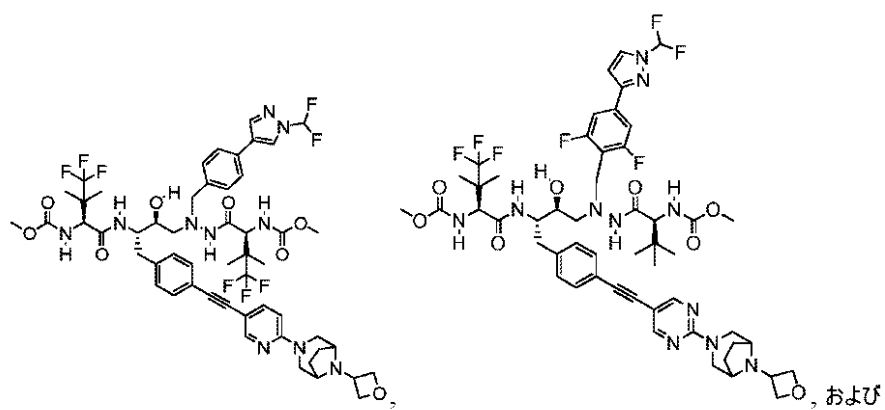
【化 4 5 3】



10



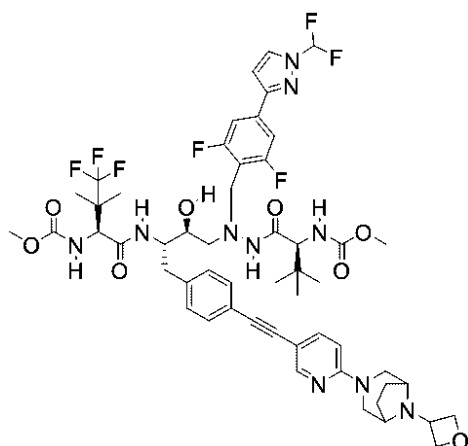
20



30

および

【化 4 5 4】

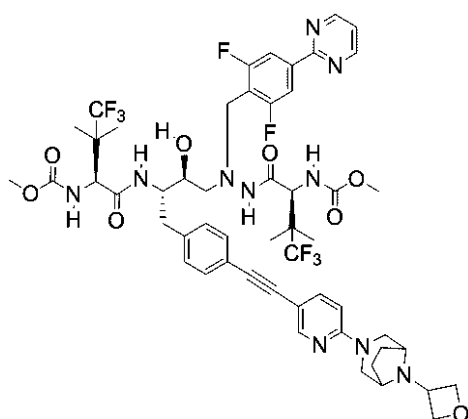


10

から選択される、項目 1 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目 4 7)

【化 4 5 5】

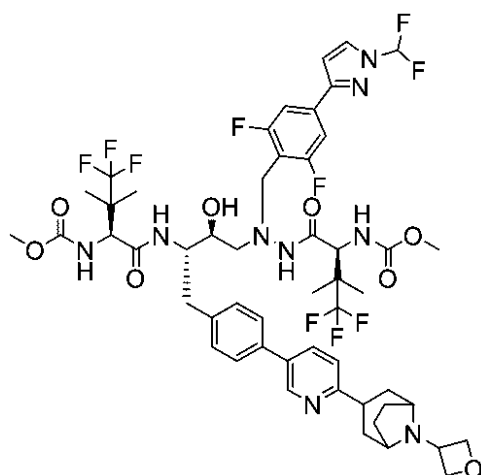


20

である、項目 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩

(項目 4 8)

【化 4 5 6】

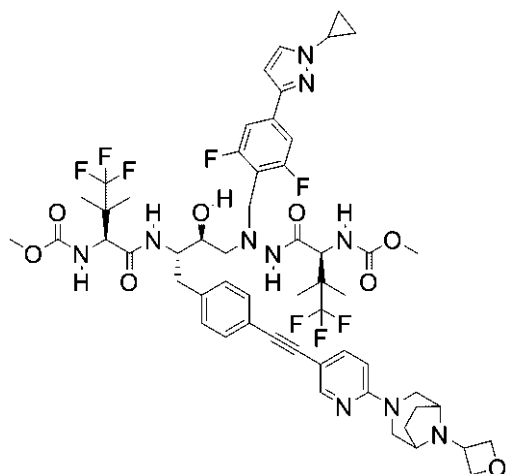


40

である、項目 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩

50

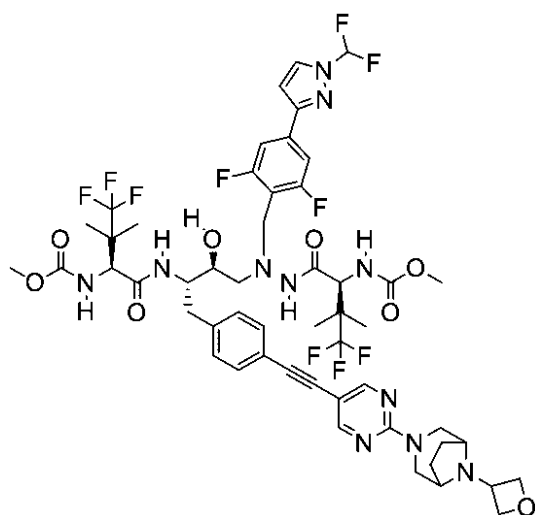
°
 (項目 4 9)
 【化 4 5 7】



10

である、項目 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩

°
 (項目 5 0)
 【化 4 5 8】



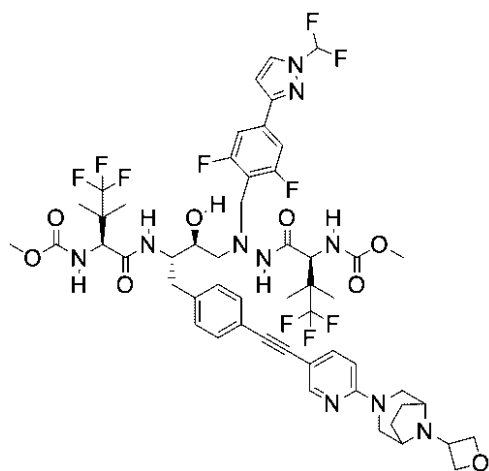
20

30

である、項目 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩

°
 (項目 5 1)

【化 4 5 9】

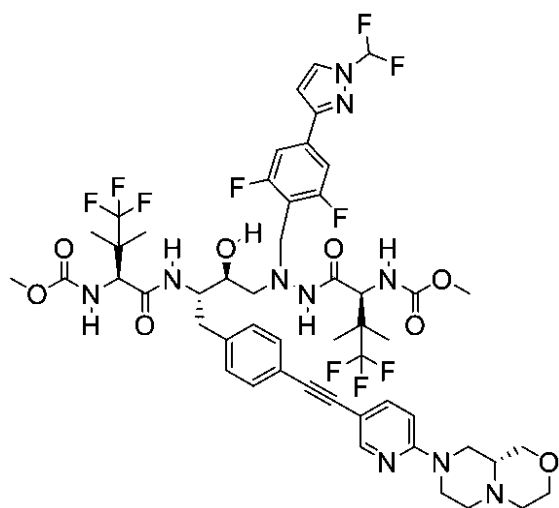


10

である、項目 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩

°
(項目 5 2)
【化 4 6 0】

20

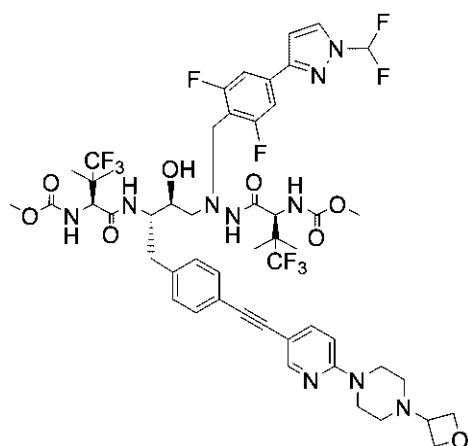


30

である、項目 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩

°
(項目 5 3)

【化 4 6 1】

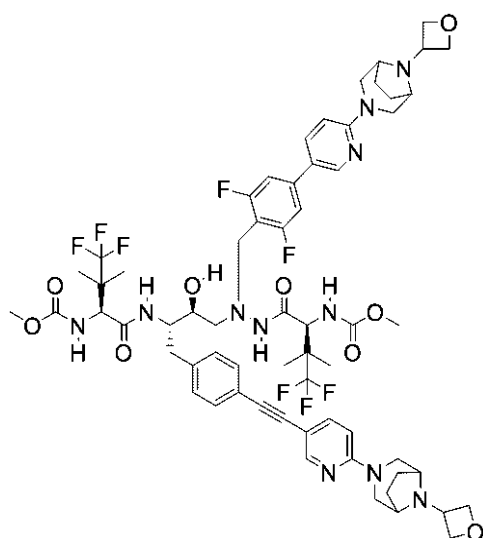


10

である、項目 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩

°
(項目 5 4)

【化 4 6 2】



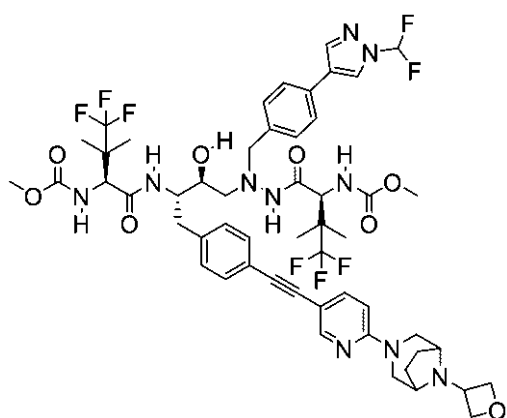
20

30

である、項目 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩

°
(項目 5 5)

【化 4 6 3】

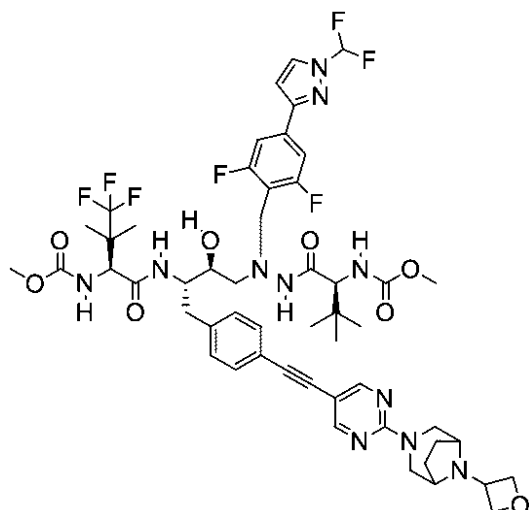


40

50

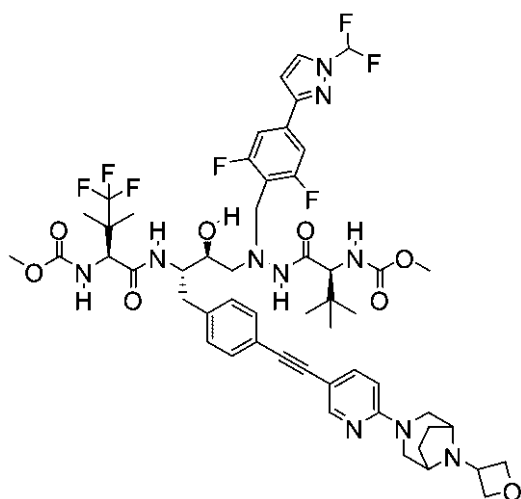
である、項目 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩

$\frac{\circ}{\text{(項目 5 6)}}$
 $\frac{\text{【化 4 6 4】}}{\text{【化 4 6 4】}}$



である、項目 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩

○
（項目 5 7）
【化 4 6 5】



である、項目 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩

○
(項目 5 8)

治療有効量の項目 1 ～ 5 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能な添加剤を含有する、薬学的組成物。

(項目 59)

1 種、2 種、3 種、または 4 種のさらなる治療剤をさらに含有する、項目 5 8 に記載の薬学的組成物。

(項目 60)

前記さらなる治療剤が、H I Vのための併用薬物、H I Vを処置するための他の薬物、H I Vプロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオシドまたは非ヌ

クレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、H I V非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、H I V侵入阻害剤、H I V成熟阻害剤、潜伏逆転剤、H I Vカプシドを標的とする化合物、免疫ベースの療法、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（P I 3 K）阻害剤、H I V抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質、H I V p 1 7マトリックスタンパク質阻害剤、I L-1 3アンタゴニスト、ペプチジルプロリルシーストランスイソメラーゼAモジュレーター、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ阻害剤、補体C 5 a受容体アンタゴニスト、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、H I V v i f遺伝子モジュレーター、V i f二量化アンタゴニスト、H I V-1ウイルス感染性因子阻害剤、T A Tタンパク質阻害剤、H I V-1 N e fモジュレーター、H c kチロシンキナーゼモジュレーター、混合系統キナーゼ-3（M L K-3）阻害剤、H I V-1スプライシング阻害剤、R e vタンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子モジュレーター、C O M Mドメイン含有タンパク質1モジュレーター、H I VリボヌクレアーゼH阻害剤、レトロサイクリンモジュレーター、C D K-9阻害剤、樹状I C A M-3結合ノンインテグリン1阻害剤、H I V G A Gタンパク質阻害剤、H I V P O Lタンパク質阻害剤、補体因子Hモジュレーター、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質転換酵素P C 9刺激因子、A T P依存性R N AヘリカーゼD D X 3 X阻害剤、逆トランスクリプターゼプライミング複合体阻害剤、G 6 P DおよびN A D H-オキシダーゼ阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、H I V遺伝子療法、ならびにH I Vワクチン、あるいはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項目5 9に記載の薬学的組成物。

10

20

（項目6 1）

前記さらなる治療剤が、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非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、C C R 5阻害剤、カプシド重合阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、およびH I Vを処置するための他の薬物、またはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項目5 9に記載の薬学的組成物。

30

（項目6 2）

前記さらなる治療剤が、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群より選択される、項目5 9～6 1に記載の薬学的組成物。

（項目6 3）

前記さらなる治療剤が、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群より選択される、項目5 9～6 2に記載の薬学的組成物。

（項目6 4）

ヒト免疫不全ウイルス（H I V）感染を処置または予防する方法であって、治療有効量の、項目1～5 7のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、該処置または予防を必要とする被験体に投与する工程を包含する、方法。

40

（項目6 5）

前記方法が、前記化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を、1種、2種、3種、または4種のさらなる治療剤と組み合わせて投与する工程を包含する、項目6 4に記載の方法。

（項目6 6）

前記さらなる治療剤が、H I Vのための併用薬物、H I Vを処置するための他の薬物、H I Vプロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオシドまたは非ヌ

50

クレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、H I V非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、H I V侵入阻害剤、H I V成熟阻害剤、潜伏逆転剤、H I Vカプシドを標的とする化合物、免疫ベースの療法、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（P I 3 K）阻害剤、H I V抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質、H I V p 1 7マトリックスタンパク質阻害剤、I L-1 3アンタゴニスト、ペプチジルプロリルシーストランスイソメラーゼAモジュレーター、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ阻害剤、補体C 5 a受容体アンタゴニスト、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、H I V v i f遺伝子モジュレーター、V i f二量化アンタゴニスト、H I V-1ウイルス感染性因子阻害剤、T A Tタンパク質阻害剤、H I V-1 N e fモジュレーター、H c kチロシンキナーゼモジュレーター、混合系統キナーゼ-3（M L K-3）阻害剤、H I V-1スプライシング阻害剤、R e vタンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子モジュレーター、C O M Mドメイン含有タンパク質1モジュレーター、H I VリボヌクレアーゼH阻害剤、レトロサイクリンモジュレーター、C D K-9阻害剤、樹状I C A M-3結合ノンインテグリン1阻害剤、H I V G A Gタンパク質阻害剤、H I V P O Lタンパク質阻害剤、補体因子Hモジュレーター、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質転換酵素P C 9刺激因子、A T P依存性R N AヘリカーゼD D X 3 X阻害剤、逆トランスクリプターゼプライミング複合体阻害剤、G 6 P DおよびN A D H-オキシダーゼ阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、H I V遺伝子療法、ならびにH I Vワクチン、あるいはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項目6 5に記載の方法。

10

20

（項目6 7）

前記さらなる治療剤が、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非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、C C R 5阻害剤、カプシド重合阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、およびH I Vを処置するための他の薬物、またはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項目6 5または6 6に記載の方法。

30

（項目6 8）

前記さらなる治療剤が、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群より選択される、項目6 5～6 7に記載の方法。

（項目6 9）

前記さらなる治療剤が、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群より選択される、項目6 5～6 8に記載の方法。

（項目7 0）

40

治療において使用するための、項目1～5 7のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目7 1）

ヒト免疫不全ウイルス（H I V）感染を処置または予防する方法において使用するための、項目1～5 7のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩であって、該方法が、治療有効量の該化合物を、該処置または予防を必要とする被験体に投与する工程を包含する、化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目7 2）

前記方法が、1種、2種、3種または4種のさらなる治療剤を投与する工程を包含する、項目7 1に記載の使用のための化合物。

50

(項目 7 3)

前記さらなる治療剤が、項目 1 ～ 5 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩と同時に投与される、項目 7 2 に記載の使用のための化合物。

(項目 7 4)

項目 1 ～ 5 7 のいずれか 1 項に記載の化合物が、前記さらなる治療剤と、同時投与のためのユニタリ剤形で組み合わせられている、項目 7 2 に記載の使用のための化合物。

(項目 7 5)

項目 1 ～ 5 7 のいずれか 1 項に記載の化合物が投与され、そして前記さらなる治療剤が逐次投与される、項目 7 2 に記載の使用のための化合物。

(項目 7 6)

前記さらなる治療剤が、H I V のための併用薬物、H I V を処置するための他の薬物、H I V プロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼの H I V 非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼの H I V ヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、H I V 非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、H I V 侵入阻害剤、H I V 成熟阻害剤、潜伏逆転剤、H I V カプシドを標的とする化合物、免疫ベースの療法、ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ（P I 3 K）阻害剤、H I V 抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質、H I V p 1 7 マトリックスタンパク質阻害剤、I L - 1 3 アンタゴニスト、ペプチジルプロリルシーストランスイソメラーゼ A モジュレーター、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ阻害剤、補体 C 5 a 受容体アンタゴニスト、DNA メチルトランスフェラーゼ阻害剤、H I V v i f 遺伝子モジュレーター、V i f 二量化アンタゴニスト、H I V - 1 ウイルス感染性因子阻害剤、T A T タンパク質阻害剤、H I V - 1 N e f モジュレーター、H c k チロシンキナーゼモジュレーター、混合系統キナーゼ - 3（M L K - 3）阻害剤、H I V - 1 スプライシング阻害剤、R e v タンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子モジュレーター、C O M M ドメイン含有タンパク質 1 モジュレーター、H I V リボヌクレアーゼ H 阻害剤、レトロサイクリンモジュレーター、C D K - 9 阻害剤、樹状 I C A M - 3 結合ノンインテグリン 1 阻害剤、H I V G A G タンパク質阻害剤、H I V P O L タンパク質阻害剤、補体因子 H モジュレーター、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質転換酵素 P C 9 刺激因子、A T P 依存性 R N A ヘリカーゼ D D X 3 X 阻害剤、逆トランスクリプターゼプライミング複合体阻害剤、G 6 P D および N A D H - オキシダーゼ阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、H I V 遺伝子療法、ならびに H I V ワクチン、あるいはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項目 7 2 に記載の使用のための化合物。

(項目 7 7)

前記さらなる治療剤が、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 非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼの H I V 非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼの H I V ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼの H I V ヌクレオチド阻害剤、H I V インテグラーゼ阻害剤、g p 4 1 阻害剤、C X C R 4 阻害剤、g p 1 2 0 阻害剤、C C R 5 阻害剤、カプシド重合阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、および H I V を処置するための他の薬物、またはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される、項目 7 2 に記載の使用のための化合物。

(項目 7 8)

前記化合物が、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、またはテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせられる、項目 7 2 に記載の使用のための化合物。

(項目 7 9)

前記化合物が、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせられる、項目 7 2 に記載の使用

10

20

30

40

50

のための化合物。

(項目 8 0)

前記化合物が、テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシルまたはフマル酸テノホビルジソプロキシルと組み合わせられる、項目 7 2 に記載の使用のための化合物。

(項目 8 1)

前記化合物が、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群より選択される第一のさらなる治療剤、ならびにエムトリシタビンおよびラミブジンからなる群より選択される第二のさらなる治療剤と組み合わせられる、項目 7 2 に記載の使用のための化合物。

10

(項目 8 2)

前記化合物が、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群より選択される第一のさらなる治療剤、ならびに第二のさらなる治療剤と組み合わせられ、ここで該第二のさらなる治療剤がエムトリシタビンである、項目 7 2 に記載の使用のための化合物。

(項目 8 3)

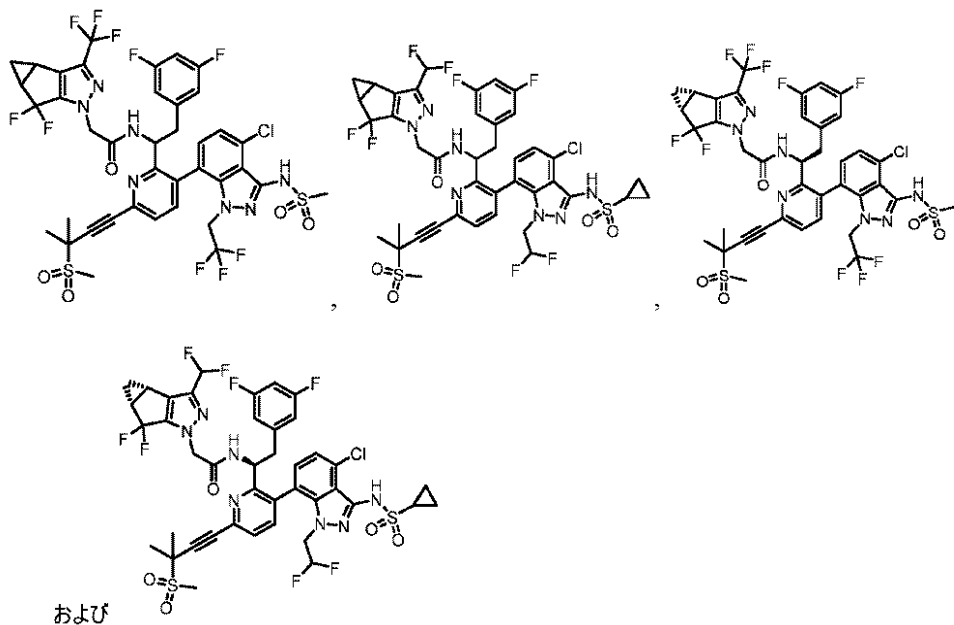
前記化合物が、フマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシル、およびヘミフマル酸テノホビルジソプロキシルからなる群より選択される第一のさらなる治療剤、ならびに第二のさらなる治療剤と組み合わせられ、ここで該第二のさらなる治療剤がエムトリシタビンである、項目 7 2 に記載の使用のための化合物。

20

(項目 8 4)

前記さらなる治療剤が：

【化 4 6 6】



30

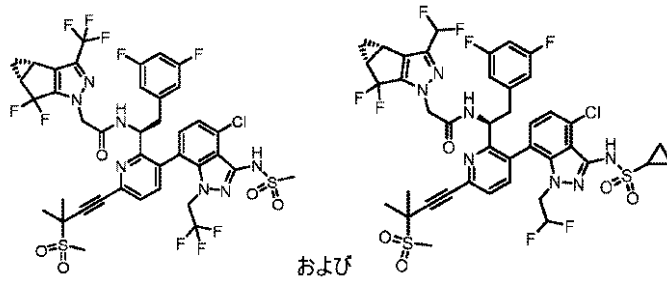
40

、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、項目 5 9 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

(項目 8 5)

前記さらなる治療剤が：

【化 4 6 7】



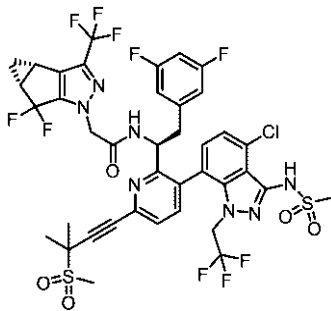
10

、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、項目 5 9 ～ 6 1 または 8 4 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

(項目 8 6)

前記さらなる治療剤が：

【化 4 6 8】



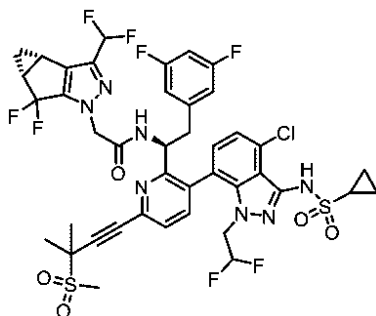
20

、またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 5 9 ～ 6 1 または 8 4 ～ 8 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

(項目 8 7)

前記さらなる治療剤が：

【化 4 6 9】



30

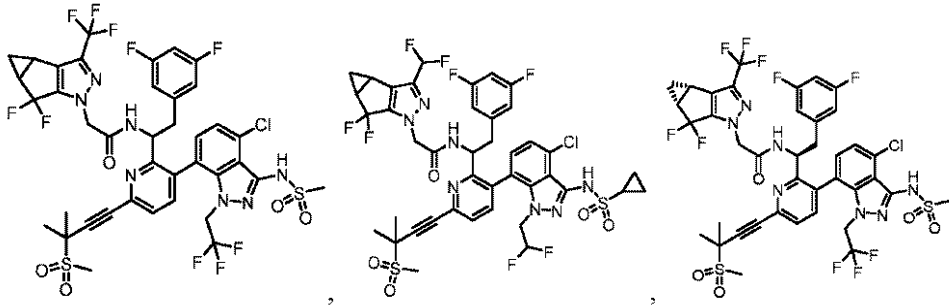
、またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 5 9 ～ 6 1 または 8 4 ～ 8 5 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

(項目 8 8)

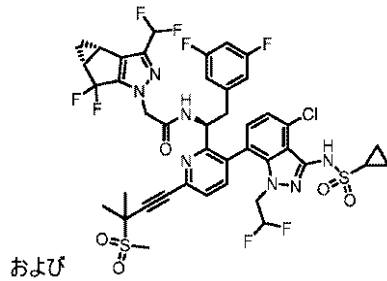
前記さらなる治療剤が：

40

【化 4 7 0】



10



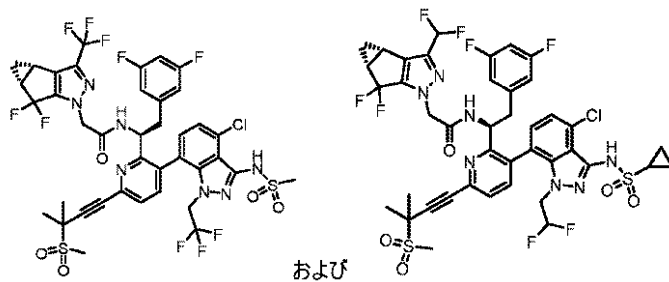
、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、項目 6 5 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

(項目 8 9)

前記さらなる治療剤が：

【化 4 7 1】



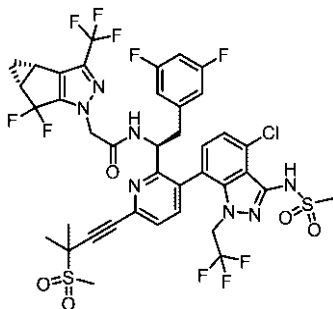
30

、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される、項目 6 5 ～ 6 7 または 8 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 9 0)

前記さらなる治療剤が：

【化 4 7 2】



40

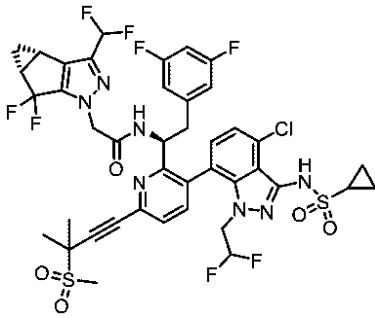
、またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 6 5 ～ 6 7 または 8 8 ～ 8 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

(項目 9 1)

前記さらなる治療剤が：

【化 4 7 3】



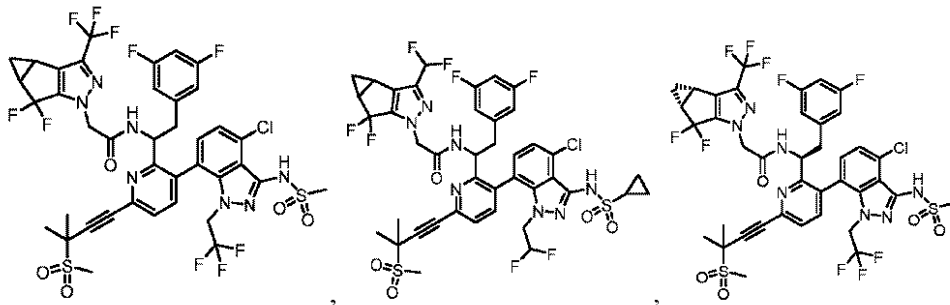
10

、またはその薬学的に受容可能な塩である、項目 6 5 ～ 6 7 または 8 8 ～ 8 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

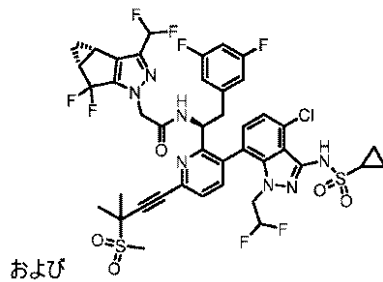
(項目 9 2)

前記化合物が：

【化 4 7 4】



20



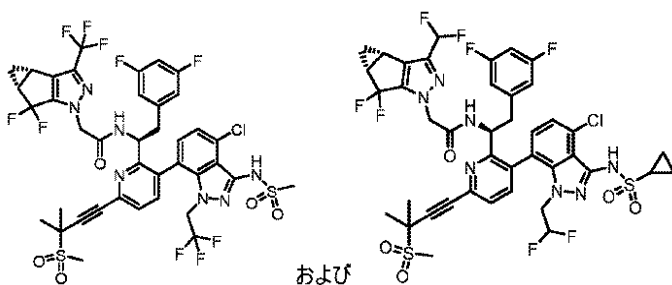
30

、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択されるさらなる治療剤と組み合わせられる、項目 7 2 ～ 7 7 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

(項目 9 3)

前記化合物が：

【化 4 7 5】



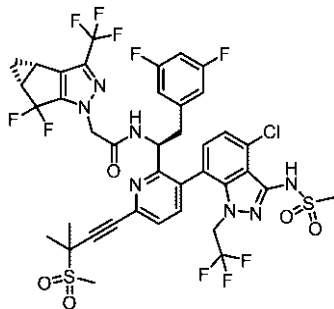
50

、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択されるさらなる治療剤と組み合わせられる、項目 7 2 ～ 7 7 または 9 2 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

(項目 9 4)

前記化合物が：

【化 4 7 6】



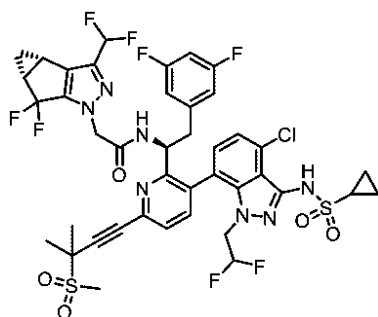
10

、またはその薬学的に受容可能な塩と組み合わせられる、項目 7 2 ～ 7 7 または 9 2 ～ 9 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

(項目 9 5)

前記化合物が：

【化 4 7 7】



20

30

、またはその薬学的に受容可能な塩と組み合わせられる、項目 7 2 ～ 7 7 または 9 2 ～ 9 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

(項目 9 6)

前記さらなる治療剤が、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタビン、ラミブジン、GS-9131、ドルテグラビル、およびカボテグラビルからなる群より選択される、項目 5 9 ～ 6 1 に記載の薬学的組成物。

40

(項目 9 7)

前記さらなる治療剤が、ビクテグラビル、エムトリシタビン、および GS-9131 からなる群より選択される、項目 5 9 ～ 6 1 または 9 6 のいずれか 1 項に記載の薬学的組成物。

(項目 9 8)

前記さらなる治療剤が、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタビン、ラミブジン、GS-9131、ドルテグラビル、およびカボテグラビルからなる群より選択される、項目 6 5 ～ 6 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

50

(項目 99)

前記さらなる治療剤が、ビクテグラビル、エムトリシタビン、および GS-9131 からなる群より選択される、項目 65～67 または 98 のいずれか 1 項に記載の方法。

(項目 100)

前記化合物が、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタビン、ラミブジン、GS-9131、ドルテグラビル、およびカボテグラビルからなる群より選択されるさらなる治療剤と組み合わせられる、項目 72～77 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

10

(項目 101)

前記化合物が、ビクテグラビル、エムトリシタビン、および GS-9131 からなる群より選択されるさらなる治療剤と組み合わせられる、項目 72～77 または 100 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図 1】図 1 は、本明細書中の生物学的実施例により十分に記載されるような、特定の化合物および参照化合物についての、肝臓予測クリアランスを記載する。

【図 2】図 2 は、本明細書中の実施例により十分に記載されるような、特定の化合物および参照化合物についての、IV イヌ薬物動態学的研究のグラフ、ならびにこれらの化合物についての IV および経口 PK データを要約する表を図示する。

20

【図 3】図 3 は、本明細書中の実施例により十分に記載されるような、特定の化合物および参照化合物についての、IV ラット薬物動態学的研究のグラフ、ならびにこれらの化合物についての IV および経口 PK データを要約する表を図示する。

【図 4】図 4 は、本明細書中の実施例により十分に記載されるような、特定の化合物および参照化合物についての、特定の臨床的な孤立耐性変異についての、野生型に対する倍数変化を記載する。

【図 5】図 5 は、本明細書中の実施例により十分に記載されるような、特定の化合物および参照化合物についての耐性突破を記載する。

【発明を実施するための形態】

30

【0013】

詳細な説明

下記は、本願全体で使用される略語および頭字語の列挙である：

略語	意味
°C	セ氏の度
ATP	アデノシン-5'-三リン酸
AcOH	酢酸
d	二重線
dd	二重線の二重線
DCE	1,2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DIPA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
EGTA	エチレンジグリコール四酢酸
ETOAC	酢酸エチル
equiv / eq	当量
ESI	エレクトロスプレーイオン化

40

50

A c	アセテート	
E t	エチル	
g	グラム	
H A T U	2 - (7 - アザ - 1 H - 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		
h E R G	ヒト E t h e r - a - g o - g o 関連遺伝子	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
h / h r	時間	
H z	ヘルツ	
I C ₅₀	最大阻害濃度の半分	10
J	結合定数	
K g	キログラム	
M	モル濃度	
m	多重線	
m / z	質量電荷比	
M +	質量ピーク	
M + H	質量ピーク + 水素	
M e	メチル	
M e O H	メチルアルコール / メタノール	
m g	ミリグラム	20
M H z	メガヘルツ	
m i n / m	分	
m l / m L	ミリリットル	
m M	ミリモル濃度	
m m o l	ミリモル	
M S	質量分析	
m w	マイクロ波	
N	規定	
m o l	モル	
N M P	N - メチルピロリジノン	30
N M R	核磁気共鳴	
P h	フェニル	
p p m	パートパーミリオン	
p r e p	分取	
R f	保持因子	
R P	逆相	
R T / r t	室温	
s	秒	
s	一重線	
t	三重線	40
T E A	トリエチルアミン	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
T M S	トリメチルシリル	
W T	野生型	
δ	化学シフト	
μ g	マイクログラム	
μ L / μ l	マイクロリットル	
μ M	マイクロモル濃度	
μ m	マイクロメートル	50

μmol マイクロモル。

【0014】

他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての技術用語および科学用語は、当業者によって一般的に理解するものと同じ意味を有する。本明細書中および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「and」、および「the」は、その文脈がそうではないことを明白に示さない限り、複数の参照物を含むことが留意されなければならない。従って、例えば、「その化合物 (the compound)」への言及は、複数のそのような化合物を包含し、そして「そのアッセイ (the assay)」への言及は、1つまたはそれより多くのアッセイおよび当業者に公知であるその等価物に言及する、などである。

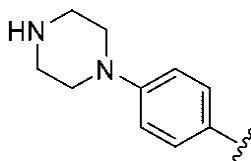
10

【0015】

化学基の前後のダッシュ記号は、便宜上のものである。化学基は、その元の意味を失うことなく、1個またはそれより多くのダッシュ記号を伴ってまたは伴わずに図示され得る。構造中の線を横切って引かれる波線は、基の結合点を示す。例えば：

【0016】

【化2】



20

【0017】

破線は、必要に応じた結合を示す。複数の置換基が識別される場合、その結合点は、末端の置換基にある（例えば、「アルキルアミノカルボニル」については、その結合点はカルボニル置換基にある）。

【0018】

接頭辞「C_{x~y}」は、その後の基がx個（例えば、1個）～y個（例えば、6個）の炭素原子を有することを示し、これらの炭素原子のうちの1個またはそれより多くは、特定の基（例えば、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルなど）において、1個またはそれより多くのヘテロ原子またはヘテロ原子の基で置き換えられ得る。例えば、「C_{1~6}アルキル」とは、このアルキル基が1個～6個の炭素原子を有することを示す。同様に、用語「x～y員」の環（ここでxおよびyは数値範囲であり、例えば「3～12員のヘテロシクリル」とは、x個～y個の原子（例えば、3個～12個）を含む環であって、これらの原子のうちの80%までがヘテロ原子（例えば、N、O、S、P）であり得、そして残りの原子が炭素である、環をいう。

30

【0019】

また、一般的に使用される特定の代替の化学名が、使用されてもよいし、使用されなくてもよい。例えば、二価の基（例えば、二価「アルキル」基、二価「アリール」基など）は、それぞれ、「アルキレン」基もしくは「アルキレニル」基、またはアルキリル基、「アリーレン」基もしくは「アリーレニル」基、またはアリーリル基とも称されてもよい。

40

【0020】

「本明細書中に開示される化合物」または「本開示の化合物」とは、式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、および/または (Ie) の化合物をいう。実施例1～245の具体的な化合物もまた含まれる。

【0021】

「アルキル」とは、直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素から誘導される任意の基をいう。アルキル基としては、メチル、エチル、プロピル（例えば、プロパン-1-イル、プロパン-2-イル（イソプロピル））、ブチル（例えば、ブタン-1-イル、ブタン-2-イル（sec-ブチル）、2-メチルプロパン-1-イル（イソブチル）、2-メチルプロパン-2-イル（tert-ブチル））、ペンチル、ヘキシル、オクチル、およびデシ

50

ル (dectyls) などが挙げられるが、これらに限定されない。他に特定されない限り、アルキル基は、1個～10個の炭素原子、例えば、1個～6個の炭素原子、例えば、1個～4個の炭素原子を有する。

【0022】

「アルケニル」とは、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素から誘導される任意の基をいう。アルケニル基としては、エテニル（ビニル）、プロペニル（アリル）、1-ブテニル、および1, 3-ブタンジエニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。他に特定されない限り、アルケニル基は、2個～10個の炭素原子、例えば2個～6個の炭素原子、例えば2個～4個の炭素原子を有する。

【0023】

「アルキニル」とは、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の炭化水素から誘導される任意の基をいい、そして1個の三重結合および1個の二重結合を有する基を含む。アルキニル基の例としては、エチニル（ $-\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、プロパルギル（ $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$ ）、および（E）-ペンター-3-エン-1-イニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。他に特定されない限り、アルキニル基は、2個～10個の炭素原子、例えば2個～6個の炭素原子、例えば2個～4個の炭素原子を有する。

【0024】

「アミノ」とは、 $-\text{NH}_2$ をいう。アミノ基はまた、本明細書中に記載されるように、例えばアルキル基、カルボニル基または他のアミノ基で置換されてもよい。用語「アルキルアミノ」とは、1個または2個のアルキル置換基で置換されたアミノ基（例えば、ジメチルアミノまたはプロピルアミノ）をいう。

【0025】

用語「アリール」とは、本明細書中で使用される場合、全てが炭素である単一の芳香環、または全てが炭素である縮合した複数環の系であって、これらの環のうちの少なくとも1つが芳香族である、環の系をいう。例えば、特定の実施形態において、アリール基は、6個～20個の炭素原子、6個～14個の炭素原子、または6個～12個の炭素原子を有する。アリールは、フェニルラジカルを包含する。アリールはまた、約9個～20個の炭素原子を有する縮合した複数環の系（例えば、2個、3個または4個の環を含む環系）であって、少なくとも1個の環が芳香族であり、そして他の環は、芳香族であっても芳香族ではなくても（すなわち、炭素環）よい、環の系を包含する。このような縮合した複数環の系は、1個またはそれより多く（例えば、1個、2個または3個）のオキソ基で、この縮合した複数環の系の任意の炭素環部分において、必要に応じて置換されている。この縮合した複数環の系の環は、原子価の要件により許容される場合、縮合、スピロまたは橋架けの結合を介して、互いに接続され得る。特定の原子範囲の員の数のアリール（例えば、6～10員のアリール）が参照される場合、この原子範囲は、そのアリールの全環原子についてであることもまた理解されるべきである。例えば、6員アリールはフェニルを含み、そして10員アリールはナフチルおよび1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルを含む。アリール基としては、アセナフチレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、シクロペンタジエニル陰イオン、ナフタレン、フルオランテン、フルオレン、インダン、ペリレン、フェナレン、フェナントレン、およびピレンなどから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。アリール基の非限定的な例としては、フェニル、インデニル、ナフチル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、およびアントラセニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

「有橋」とは、環上の隣接しない原子が二価置換基（例えば、アルキレニル基もしくはヘテロアルキレニル基）または1個のヘテロ原子によって連結されている、環縮合をいう。キヌクリジニルおよびアダマンタニルが、有橋環系の例である。

【0027】

用語「シクロアルキル」とは、3個～20個の環炭素原子（すなわち、 $\text{C}_{3\sim 20}$ シクロアルキル）、例えば3個～12個の環原子、例えば3個～10個の環原子を有する、単

10

20

30

40

50

一の飽和または部分不飽和の、全てが炭素の環をいう。用語「シクロアルキル」はまた、複数の縮合した、飽和または部分不飽和の、全てが炭素の環系（例えば、2個、3個または4個の炭素環式環を含む環系）を包含する。従って、シクロアルキルは、多環式（multicyclic）炭素環（二環式炭素環（例えば、約6個～12個の環炭素原子を有する二環式炭素環、例えばビスクロ[3.1.0]ヘキサンおよびビスクロ[2.1.1]ヘキサン）などの炭素環）、ならびにポリ環式（polycyclic）炭素環（例えば、約20個までの環炭素原子を有する三環式および四環式炭素環）を包含する。縮合した複数環の系は、原子価の要件により供される場合、縮合、スピロおよび橋架けの結合を介して、互いに接続され得る。単環式シクロアルキルの非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、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-シクロヘキサー1-エニル、1-シクロヘキサー2-エニル、スピロ[3.3]ヘプタン、および1-シクロヘキサー3-エニルが挙げられる。

10

【0028】

「ハロ」および「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードをいう。

【0029】

「ハロアルキル」とは、1個またはそれより多くの水素原子がそれぞれ、ハロゲンによって置き換えられている、アルキルをいう。例としては、 $-\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $-\text{CFClBr}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、および $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ 、ならびに全ての水素原子がフッ素原子によって置き換えられているパーフルオロアルキルなどのアルキル基が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0030】

「アルコキシ」または「アルコキシル」とは、式 $-\text{O}-$ アルキルの部分をいい、ここでこのアルキル部分は、上で定義されたとおりである。例えば、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシとは、酸素に結合している、1個～4個の炭素のアルキル基を有する部分をいう。「ハロアルコキシ」または「ハロアルコキシル」とは、式 $-\text{O}-$ ハロアルキルの部分をいい、ここでこのハロアルキル部分は、上で定義されたとおりである。例えば、 $\text{C}_1 \sim 4$ アルコキシとは、酸素に結合している、1個～4個の炭素のハロアルキル基を有する部分をいう。

【0031】

30

「ヘテロアルキル」とは、炭素原子のうちの1個またはそれより多く（および任意の付随する水素原子）が各々独立して、同じかまたは異なるヘテロ原子またはヘテロ原子の基で置き換えられている、アルキルをいう。ヘテロ原子としては、N、P、O、Sなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロ原子の基としては、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{PH}-$ 、 $-\text{P}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、および $-\text{S}(\text{O})_2-$ などが挙げられるが、これらに限定されず、ここでRは、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたはシクロヘテロアルキルである。ヘテロアルキル基としては、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{NRCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{NRCH}_3$ 、および $-\text{CH}_2\text{OH}$ が挙げられるが、これらに限定されず、ここでRは、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキル、またはヘテロアリールであり、これらの各々は、必要に応じて置換され得る。ヘテロアルキル基は、1個～10個の炭素、および4個、3個までのヘテロ原子、例えば、1個～6個の炭素および1個～2個のヘテロ原子を含む。

40

【0032】

「ヘテロアリール」とは、芳香族炭素原子のうちの1個またはそれより多く（および任意の付随する水素原子）が独立して、同じかまたは異なる、上で定義されたようなヘテロ原子またはヘテロ原子の基で置き換えられている、単環式または多環式のアリール基をいう。多環式環系は、ヘテロアリールに含まれ、そしてヘテロ原子を有する環またはアリール環において、結合し得る。ヘテロアリール基としては、アクリジン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、ベンゾフラン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、カルバ

50

ゾール、カルボリン、シンノリン、フラン、イミダゾール、イミダゾピリジン、インダゾール、インドール、インドリン、インドリジン、イソベンゾフラン、イソクロメン、イソインドール、イソインドリン、イソキノリン、イソチアゾール、イソオキサゾール、ナフチリジン、オキサジアゾール、オキサゾール、ペリミジン、フェナントリジン、フェナントロリン、フェナジン、フタラジン、プテリジン、プリン、ピラン、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリドン、ピリミジン、ピロール、ピロリジン、キナゾリン、キノリン、キノリジン、キノキサリン、テトラゾール、チアジアゾール、チアゾール、チオフェン、トリアゾール、およびキサンテンなどから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリアル基は、5個～12個の員、5個～10個の員、または5個～6個の員を有し得る。

10

【0033】

用語「ヘテロシクリル」または「複素環」とは、本明細書中で使用される場合、環内に少なくとも1個のヘテロ原子（すなわち、酸素、窒素、および硫黄から選択される少なくとも1個の環ヘテロ原子）を有する、単一の飽和または部分不飽和の非芳香族環または非芳香族複素環の系をいう。他に特定されない限り、ヘテロシクリル基は、5個～約20個の環原子、例えば3個～12個の環原子、例えば3個～10個の環原子、例えば5個～10個の環原子、または例えば5個～6個の環原子を有する。従って、この用語は、1個～6個の環炭素原子、ならびに酸素、窒素および硫黄からなる群より選択される約1個～3個の環ヘテロ原子を環内に有する、単一の飽和または部分不飽和の環（例えば、3員、4員、5員、6員または7員の環）を包含する。縮合した複素環（例えば、二環式ヘテロシクリル）系の環は、原子価の要件により許容される場合、縮合、スピロおよび橋架けの結合を介して、互いに接続され得る。複素環としては、アゼチジン、アジリジン、イミダゾリジン、モルホリン、オキシラン（エポキシド）、オキセタン、ピペラジン、ピペリジン、ピラゾリジン、ピペリジン、ピロリジン、ピロリジノン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、テトラヒドロ-2H-チオピラン1,1-ジオキシド、キヌクリジン、N-ブロモピロリジン、およびN-クロロピペリジンなどから誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。複素環としては、スピロ環、例えば、アザまたはオキソスピロヘプタンなどが挙げられる。ヘテロシクリル基はまた、1個またはそれより多くの二重結合を含むが、完全には芳香族ではない環系である、部分不飽和の環系（1個の芳香環および1個の非芳香環を有する縮合環系が挙げられる）を包含する。例としては、ジヒドロキノリン（例えば3,4-ジヒドロキノリン）、ジヒドロイソキノリン（例えば1,2-ジヒドロイソキノリン）、ジヒドロイミダゾール、テトラヒドロイミダゾールなど、インドリン、イソインドリン、イソインドロン（例えば、イソインドリン-1-オン）、イサチン、ジヒドロフタラジン、キノリノン、およびスピロ〔シクロプロパン-1,1'-イソインドリン〕-3'-オンなどが挙げられる。複素環のさらなる例としては、例えば、3,8-ジアザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、2,5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、3,6-ジアザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタニル、3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、およびヘキサヒドロピラジノ〔2,1-c〕〔1,4〕オキサジニルが挙げられる。

20

30

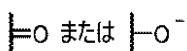
40

【0034】

「ヒドロキシル」および「ヒドロキシ」は、交換可能に使用され、そして-OHをいう。「オキソ」とは、

【0035】

【化3】



【0036】

をいう。この化合物の互変異性形態が存在する場合、ヒドロキシル基とオキソ基とは、交換可能である。

50

【0037】

化学基の組み合わせが使用され得、そして当業者によって認識されることが、理解される。例えば、基「ヒドロキシアルキル」とは、アルキル基に結合したヒドロキシル基をいう。多数のこのような組み合わせが、容易に想定され得る。本明細書中で使用される置換基の組み合わせのさらなる例としては、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニル（例えば、 $CH_3CH_2NHC(O)-$ ）、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル（例えば、 $CH_3-O-C(O)-$ ）、5員～7員ヘテロシクリル- $C_1 \sim 6$ アルキル（例えば、ピペラジニル- CH_2- ）、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル-5員～7員ヘテロシクリル（例えば、 $CH_3S(O)_2$ -モルホリニル-）、5員～7員ヘテロシクリル $C_1 \sim 6$ アルコキシ5員～7員ヘテロシクリルオキシ、（4員～7員ヘテロシクリル）-4員～7員ヘテロシクリル（例えば、オキセタニル-ピロリジニル-）、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルアミノカルボニル（例えば、シクロプロピル- $NH-C(O)-$ ）、5員～7員ヘテロシクリル- $C_2 \sim 6$ アルキニル（例えば、 N -ピペラジニル- $CH_2C \equiv CCH_2-$ ）、および $C_6 \sim 10$ アリールアミノカルボニル（例えば、フェニル- $NH-C(O)-$ ）が挙げられる。

10

【0038】

「スピロ」とは、同じ炭素原子において2個の結合によって連結されている、環置換基をいう。スピロ基の例としては、1,1-ジエチルシクロペンタン、ジメチル-ジオキソラン、および4-ベンジル-4-メチルピペリジンが挙げられ、ここでシクロペンタンおよびピペリジンがそれぞれ、スピロ置換基である。置換基（R基）が一緒に連結される場合（例えば、 R^7 と R^8 とが一緒に連結される場合）、これらは一緒になって、スピロ環を形成するための同じ結合点を形成し得る。

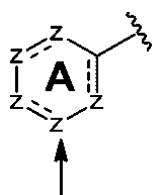
20

【0039】

語句「A環の結合点に対してメタ（3）位」とは、置換基（例えば、 $-CN$ ）が結合している、下記で矢印により示されているその環上の位置をいい、ここでZは、炭素原子または窒素を表す：

【0040】

【化4】



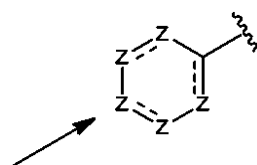
30

【0041】

同様に、パラ（4）位の置換基とは、（例えばB環の）結合点に対して、下記に示される位置での置換基の結合をいう：

【0042】

【化5】



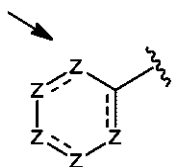
40

【0043】

同様に、オルトまたは2位とは、結合点に対して、下記に示される位置での置換基の結合をいう：

【0044】

【化 6】



【0045】

本明細書中に記載される化合物は、異性体および立体異性体などを含む。本明細書中で使用される場合、用語「異性体」とは、同じ分子式を有するが、原子の配置および立体配置が異なる、異なる化合物をいう。また、本明細書中で使用される場合、用語「立体異性体」とは、本発明の与えられる化合物に関して存在し得る種々の立体異性体の立体配置のいずれかをいい、そして幾何異性体を包含する。置換基は、炭素原子のキラル中心に結合し得ることが理解される。従って、本発明は、化合物のエナンチオマー、ジアステレオマーまたはラセミ体を包含する。

10

【0046】

用語「縮合」とは、隣接する環に結合した環をいう。

【0047】

「エナンチオマー」とは、互いに重なる鏡像ではない立体異性体の対である。エナンチオマーの対の1：1の混合物は、「ラセミ」混合物である。

【0048】

絶対的な立体化学は、カーン-インゴルド-プレログのR-S系に従って特定される。ある化合物が純粋なエナンチオマーである場合、各キラル炭素における立体化学は、RまたはSのいずれかによって特定され得る。絶対的な立体配置が未知である、分割された化合物は、ナトリウムD線の波長の面偏光を回転させる方向（右旋性または左旋性）に依存して、（+）または（-）を指定され得る。本明細書中に記載される化合物のうちの特定のものは、1個またはそれより多くの不斉中心を含み、従って、エナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体化学を生じ得、これらは、絶対的な立体化学の観点で、（R）-または（S）-と定義され得る。本発明は、全てのこのような可能な異性体（ラセミ混合物、光学的に純粋な形態および中間混合物を含めて）を包含することを意図される。光学的に活性である（R）-および（S）-異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製され得るか、または従来の技術を使用して分割され得る。化合物が二重結合を含む場合、その置換基は、EまたはZの立体配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含む場合、このシクロアルキル置換基は、シス-またはトランス-の立体配置を有し得る。全ての互変異性形態もまた、包含されると意図される。本明細書中に記載される化合物が特定の立体化学を有すると表される程度まで、このような化合物は、同じ構造を共有するが異なる立体化学を有する、いくらかの検出可能または検出不可能なレベルの化合物を含み得ることが、当業者によって理解される。

20

30

【0049】

「IC₉₅」または「EC₉₅」とは、所望の効果（これは本明細書中で多くの場合、HIVウイルスの阻害である）の最大値の95%を達成するために必要とされる、阻害濃度をいう。この項は、野生型HIVウイルスの濃度依存性阻害を評価するインビトロアッセイを使用して得られる。

40

【0050】

「IC₅₀」または「EC₅₀」とは、所望の効果（これは本明細書中で多くの場合、HIVウイルスの阻害である）の最大値の50%を達成するために必要とされる、阻害濃度をいう。この項は、野生型HIVウイルスの濃度依存性阻害を評価するインビトロアッセイを使用して得られる。

【0051】

「IQ」または「阻害指数」とは、トラフ薬物濃度（C_{tau}）と、IC₉₅により決定されるHIV単離物の薬物耐性のレベルとの比（すなわち、C_{tau}/IC₉₅）をい

50

う。

【0052】

「薬学的に受容可能な」とは、獣医学またはヒトの薬学での使用のために適切な薬学的組成物を調製するのに有用な、化合物、塩、組成物、剤形または他の物質をいう。

【0053】

「薬学的に受容可能な添加剤」は、限定されないが、米国食品医薬品局により、ヒトまたは家畜において使用するために許容されるとして承認された、あらゆるアジュバント、キャリア、添加剤、流動促進剤、甘味剤、賦形剤、保存剤、色素／着色剤、調味料、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定剤、等張剤、溶媒または乳化剤を含む。

【0054】

「薬学的に受容可能な塩」とは、薬学的に受容可能であり、親化合物の所望の薬理活性を有する（または有する形態に転換され得る）、化合物の塩をいう。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などの無機酸と形成されるか；または酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、乳酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、オレイン酸、パルミチン酸、プロピオン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、およびトリメチル酢酸などの有機酸と形成される、酸付加塩、ならびに親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン（例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、もしくはアルミニウムイオン）によって置き換えられる場合；または有機塩基（例えば、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、およびN-メチルグルカミンなど）と配位する場合のいずれかに、形成される塩が挙げられる。この定義にはまた、アンモニウム塩、および置換または第四級化アンモニウム塩が含まれる。薬学的に受容可能な塩の代表的な非限定的な列挙は、S. M. Berger, J. Pharm. Sci., 66(1), 1-19 (1977)、および Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson 編, 第21版, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), p. 732, 表38-5に見出され得、これらの両方が、本明細書中に参考として援用される。

【0055】

本開示はまた、本明細書中に開示される化合物のプロドラッグを提供する。「プロドラッグ」は、薬学の分野において、薬物の生物学的に不活性な誘導体であって、人体への投与時に、何らかの化学経路または酵素経路に従って、生物学的に活性な親薬物に変換されるものと定義される。

【0056】

「被験体（単数）」および「被験体（複数）」とは、ヒト、家畜動物（例えば、イヌおよびネコ）、農場動物（例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギおよびブタ）、ならびに実験室動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ブタ、ポケットペット、ウサギ、イヌ、およびサル）などをいう。

【0057】

本明細書中で使用される場合、「処置」または「処置する」とは、有利なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。本開示の目的で、有利なまたは所望の結果としては、疾患または状態に関連する症状の軽減および／または症状の程度の縮小および／または症状の悪化の予防が挙げられるが、これらに限定されない。1つの実施形態において、「処置」または「処置する」は、以下のもののうちの1つまたはそれより多くを含む：a) 疾患または状態を抑制すること（例えば、その疾患もしくは状態から生じる1つまたはそれより多くの症状を減少させること、および／またはその疾患もしくは状態の症状の程度を縮小させること）；b) 疾患または状態に関連する1つまたはそれより多くの症状の発症を遅くするかまたは止めること（例えば、その疾患もしくは状態を安定化させること、その疾患もしくは状態の悪化もしくは進行を遅延させること）；ならびに／あるいはc)

疾患または状態を軽減すること、例えば、臨床症状の後退を引き起こすこと、疾患状態を軽減すること、疾患の進行を遅延させること、生活の質を増大させること、および／または生存を延長すること。

【0058】

本明細書中で使用される場合、疾患または状態の発症を「遅延させること」とは、この疾患または状態の発症を遅延させ、妨げ、遅くし、遅らせ、安定化させ、そして／または延期することを意味する。この遅延は、疾患の病歴および／または処置される被験体に依存して、時間の長さを変化させることであり得る。十分または有意な遅延は、実際には、被験体とその疾患または状態を発症しない点で、予防を包含し得る。例えば、AIDSの発症を「遅延させる」方法とは、この方法を使用しない場合と比較して、所定の時間枠内での疾患の発症の可能性を減少させる方法、および／または所定の時間枠内での疾患の程度を減少させる方法である。このような比較は、統計学的に有意な数の被験体を使用する臨床研究に基づき得る。例えば、AIDSの発症は、被験体のHIV⁺状態を確認して、この被験体のT細胞計数またはAIDS発症の他の指標（例えば、過剰な疲労、体重減少、持続的な下痢、高熱、頸部、腋窩もしくは単径部における腫脹したリンパ節、またはAIDSと関連することが公知である日和見性の状態（例えば、免疫系が機能している被験体には一般的に存在しないが、AIDS患者には起こる状態）の存在）を評価することなどの、公知の方法を使用して検出され得る。発症とはまた、最初は検出不可能であり得る疾患の進行をいい得、発生、再発および病発を包含する。

【0059】

本明細書中で使用される場合、「予防」または「予防する」とは、疾患の臨床症状が発症しないように、疾患または障害の病発に対して保護するレジメンをいう。従って、「予防」は、その疾患の兆候が被験体において検出可能になる前に、被験体に治療を施すこと（例えば、治療物質の投与）に関連する（例えば、被験体中に検出可能な感染因子（例えば、ウイルス）が存在しない状態での、被験体への治療物質の投与）。この被験体は、疾患または障害を発症する危険がある個体、例えば、その疾患または障害の発症または病発に関連することが既知である1つまたはそれより多くの危険因子を有する個体であり得る。従って、用語「HIV感染を予防する」とは、検出可能なHIV感染を有さない被験体に、抗HIV治療物質を投与することをいう。抗HIV予防治療のための被験体は、HIVウイルスと接触する危険がある個体であり得ることが理解される。さらに、予防は、疾患または障害の病発に対する完全な保護を生じないかもしれないことが理解される。いくつかの例において、予防は、疾患または障害を発症する危険性を減少させることを含む。危険性の減少は、疾患または障害の発症の危険性の完全な排除をもたらさないかもしれない。

【0060】

本明細書中で使用される場合、「危険がある」個体とは、処置されるべき状態を発症する危険がある個体である。「危険がある」個体は、検出可能な疾患または状態を有しても有さなくてもよく、そして本明細書中に記載される方法の処置の前に、検出可能な疾患を表示していても表示していなくてもよい。「危険がある」とは、個体が1つまたはそれより多くのいわゆる危険因子を有することをいい、危険因子とは、疾患または状態の発症に結び付けられる測定可能なパラメータであり、当該分野において公知である。これらの危険因子のうちの1つまたはそれより多くを有する個体は、これらの危険因子（単数または複数）を有さない個体よりも高い、疾患または状態を発症する可能性を有する。例えば、AIDSの危険がある個体は、HIVを有する個体である。

【0061】

本明細書中で使用される場合、用語「治療有効量」または「有効量」とは、所望の生物学的または医学的応答を惹起するために有効な量（疾患を処置するために被験体に投与される場合に、この疾患のそのような処置を行うために十分な化合物の量を含む）、または疾患の罹患もしくは病発に対して保護するために有効な量をいう。有効量は、化合物、疾患およびその重篤度、ならびに処置されるべき被験体の年齢、体重などに依存して変わる

。有効量は、ある範囲の量を含み得る。当該分野において理解されるように、有効量は、1つまたはそれより多くの用量中にあり得、すなわち、単一用量または複数用量が、所望の処置結果を達成するために必要とされ得る。有効量は、1種またはそれより多くの治療剤を投与する文脈で考慮され得、そして1種またはそれより多くの他の薬剤と一緒にあって、所望または有利な結果が達成され得るかまたは達成される場合、単一の薬剤が、有効量で与えられると考えられ得る。任意の共投与される化合物の適切な用量は、これらの化合物の合わせられた作用（例えば、相加効果または相乗効果）に起因して、必要に応じて低下され得る。

【0062】

本発明の化合物は、その溶媒和物、水和物、互変異性体、立体異性体および塩形態を包

10

【0063】

炭素原子に結合している1個～n個の水素原子が、ジュウテリウム原子、すなわちDによって置き換えられ得る化合物もまた提供され、ここでnは、この分子中の水素原子の数である。当該分野において公知であるように、ジュウテリウム原子は、水素原子の非放射性同位体である。このような化合物は、代謝に対する増大した抵抗性を示し得、従って、哺乳動物に投与される場合に、これらの化合物の半減期を増大させるために有用であり得る。例えば、Foster, 「Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism」, Trends Pharmacol. Sci., 5 (12) : 524-527 (1984) を参照のこと。こ

20

【0064】

本開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例としてはまた、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体、例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、および ^{125}I が挙げられる。陽電子放出同位体（例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N ）での置換は、基質受容体占有率のための陽電子放射断層撮影法（PET）研究において有用であり得る。式（Ia）または（Ib）の、同

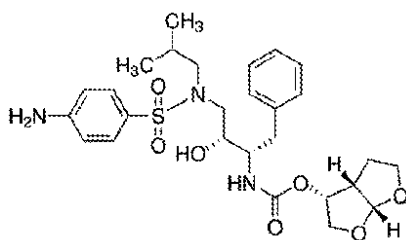
30

【0065】

本明細書中で言及される場合、ダルナビルとは、構造：

【0066】

【化7】



40

【0067】

を有し、そしてIUPAC名〔(3aS, 4R, 6aR)-2,3,3a,4,5,6a-ヘキサヒドロフロ〔2,3-b〕フラン-4-イル〕N-〔(2S, 3R)-4-〔(4-アミノフェニル)スルホニル-(2-メチルプロピル)アミノ〕-3-ヒドロキシ-1-フェニルブタン-2-イル〕カルバメートを有する、HIVプロテアーゼ阻害剤であ

50

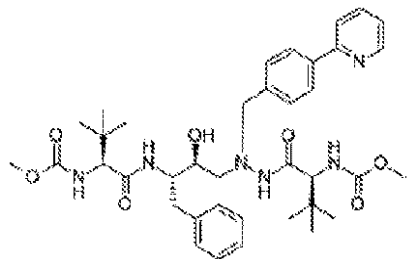
る。ダルナビル（DRV）は、商標PREZISTA（登録商標）の下で市場に出ている。

【0068】

本明細書中で言及される場合、アタザナビルとは、構造：

【0069】

【化8】



10

【0070】

を有し、そしてIUPAC名N-[(2S)-1-[2-[(2S,3S)-2-ヒドロキシ-3-[[[2S]-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタノイル]アミノ]-4-フェニルブチル]-2-[(4-ピリジン-2-イルフェニル)メチル]ヒドラジニル]-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバミン酸メチルを有する、HIVプロテアーゼ阻害剤である。アタザナビル（ATV）は、商標REYATAZ（登録商標）の下で市場に出ている。

20

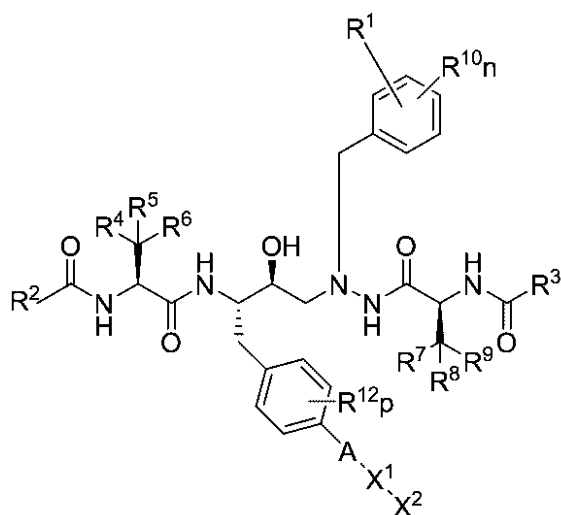
【0071】

化合物

特定の実施形態において、式I：

【0072】

【化9】



30

(I)

【0073】

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、式Iにおいて：

R¹は、N、O、およびSから選択される1個～5個のヘテロ原子を有する5員～10員の複素環、またはN、O、およびSから選択される1個～5個のヘテロ原子を有する5員～10員のヘテロアリアルであり、ここでこの5員～10員の複素環または5員～10員のヘテロアリアルは、1個～5個のR^a基で必要に応じて置換されており；

R²およびR³は各々独立して、C₁～₄アルキル、C₃～₆シクロアルキル、O-R^{2A}、C₁～₂アルキル-O-R^{2A}、N-(R^{3A})₂、またはC₁～₂アルキル-N

40

50

— $(R^3 A)_2$ であり、

ここで各 $R^2 A$ は独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリルであり、

ここで各 $R^3 A$ は独立して、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または $COO(R^e)$ であり、

そして各 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルまたは 4 員～10 員のヘテロシクリルは、1 個～3 個の R^f 基によって必要に応じて置換されており、ここで各 R^f は独立して、 $C_1 \sim 2$ アルキルまたはハロゲンであり；

R^4 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、または $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり；

R^7 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、または $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシであり；

R^5 、 R^6 、 R^8 、および R^9 は各々独立して、水素、ハロ、 $C_1 \sim 2$ アルキル、 $C_1 \sim 2$ ハロアルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり；

そして R^4 、 R^5 および R^6 のうちの 2 個もしくはそれより多く、または R^7 、 R^8 、および R^9 のうちの 2 個もしくはそれより多くは、必要に応じて一緒になって、1 個またはそれより多くの $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基を形成し、この $C_3 \sim 6$ シクロアルキル基は、ハロゲン、 $C_1 \sim 2$ アルキル、および $C_1 \sim 2$ ハロアルキルから選択される 1 個～4 個の基で必要に応じて置換されており；

各 R^{10} は独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり；

n は、0～4 であり；

各 R^a は独立して、ハロゲン、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシルおよび $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択される 1 個～2 個の基を有する $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有し R^{a1} で必要に応じて置換された 4 員～10 員のヘテロシクリル、または $O-R^{3B}$ であり、

ここで R^{3B} は、 R^{a1} で必要に応じて置換された $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、または R^{a1} で必要に応じて置換された N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリルであり、

ここで各 R^{a1} は独立して、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員のヘテロシクリルであり；

A は、エチニルまたは結合であり；

X^1 は、6 員～10 員のアリール、または N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 5 員～10 員のヘテロアリールであり、ここで 6 員～10 員のアリールまたは 5 員～10 員のヘテロアリールの各々は、1 個～4 個の R^b 基で必要に応じて置換されており；

X^2 は、水素、または N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリルであり、ここでこの 4 員～10 員のヘテロシクリルは、1 個の R^{11} で必要に応じて置換されており、そして 1 個～5 個の R^b 基で必要に応じて置換されており；

R^{11} は、 $C=O(R^c)$ 、 $CH_2(R^d)$ 、 $S(O)_{1 \sim 2}(C_1 \sim 4 \text{ アルキル})$ 、 $S(O)_{1 \sim 2}C_3 \sim 6$ シクロアルキル、N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリル、または N、O、および S から選択される 1 個～5 個のヘテロ原子を有する 5 員～9 員のヘテロアリールであり、ここで 4 員～10 員のヘテロシクリルまたは 5 員～9 員のヘテロアリールの各々は、1 個～5 個の R^b 基で必要に応じて置換されており；

各 R^b は独立して、ハロゲン、オキソ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、ヒドロキシルおよび $C_1 \sim$

10

20

30

40

50

$_4$ アルコキシから選択される 1 個～2 個の基を有する $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、または $COO(R^e)$ であり；

R^c は、 $C_{1 \sim 4}$ アルキル、 $C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $N(R^e)_2$ 、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、または N 、 O 、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～6 員のヘテロシクリルであり、ここでこの $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルおよびこの 4 員～6 員のヘテロシクリルは、1 個～5 個の R^b 基によって必要に応じて置換されており；

R^d は、 $COO(R^e)$ 、 $N(R^e)_2$ 、 $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキル、または N 、 O 、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～6 員のヘテロシクリルであり、ここでこの $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルおよびこの 4 員～6 員のヘテロシクリルは、1 個～5 個の R^b 基によって必要に応じて置換されており；

各 $R^{1 \sim 2}$ は、 $C_{1 \sim 2}$ アルキル、ハロ、 $-OC_{1 \sim 2}$ アルキル、またはシアノであり；

各 p は、0～4 であり；

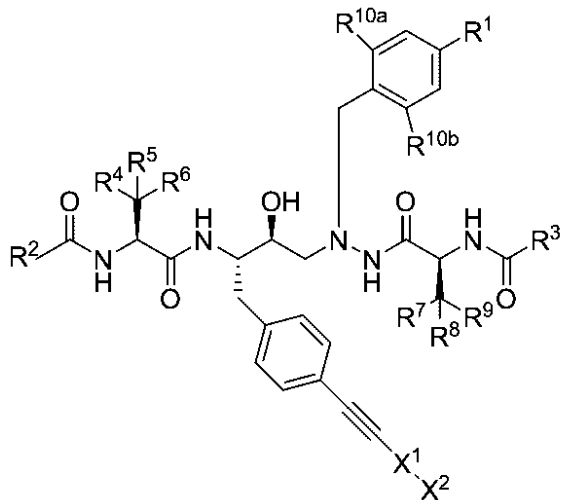
そして各 R^e は独立して、水素または $C_{1 \sim 4}$ アルキルである。

【0074】

特定の実施形態において、式 I の化合物は、式 (I a)：

【0075】

【化 10】



(Ia)

【0076】

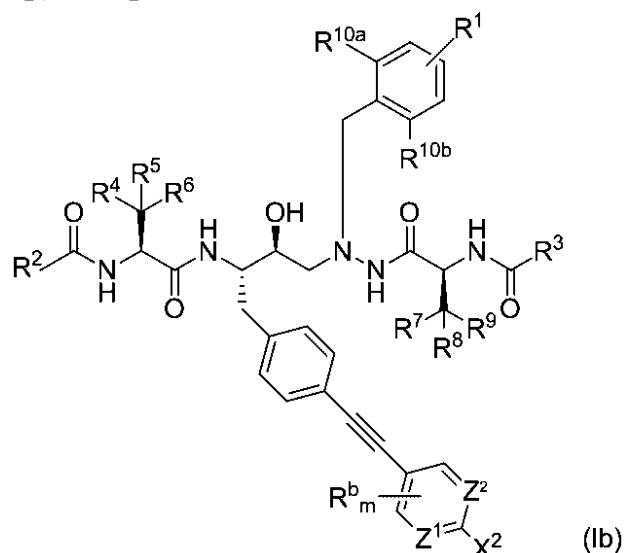
の化合物であり、式 (I a) において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 X^1 、および X^2 は、本明細書中で定義されるとおりであり、そして R^{10a} および R^{10b} は独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_{1 \sim 4}$ アルコキシ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、または $C_{3 \sim 6}$ シクロアルキルである。

【0077】

特定の実施形態において、式 I または式 (I a) の化合物は、式 (I b)

【0078】

【化 1 1】



【0079】

の化合物であり、式 (I b) において： Z^1 および Z^2 は独立して、N または CH であり； m は、0 ~ 2 であり、 R^{10a} および R^{10b} は独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、および X^2 は、本明細書中で定義されたとおりである。

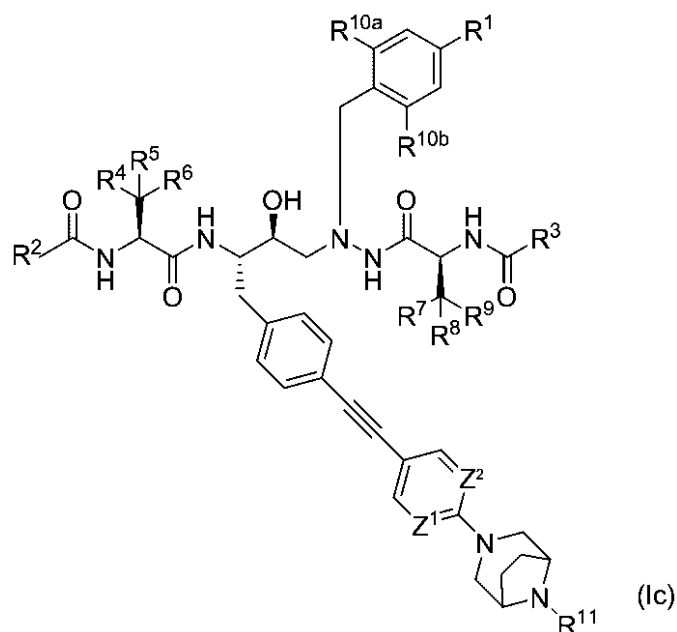
20

【0080】

特定の実施形態において、式 I、(I a)、または (I b) の化合物は、式 (I c)：

【0081】

【化 1 2】



【0082】

の化合物であり、式 (I c) において、 Z^1 および Z^2 は独立して、N または CH であり、 R^{10a} および R^{10b} は独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、および R^9 は、本明細書中で定義されたとおりである。

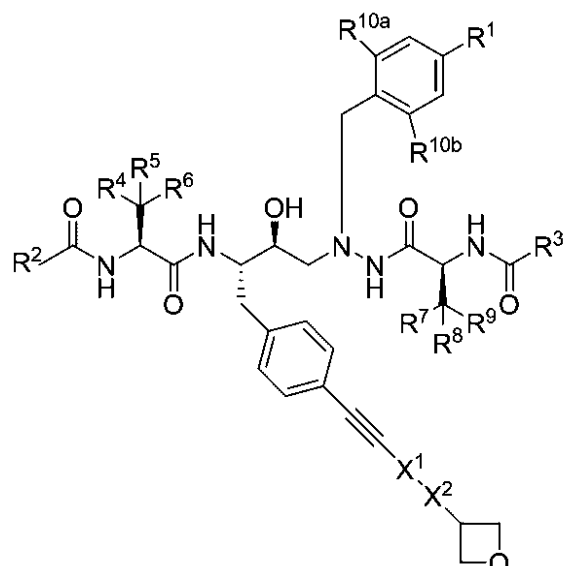
【0083】

特定の実施形態において、式 I または (I a) の化合物は、式 (I d)：

50

【0084】

【化13】



(Id)

【0085】

の化合物であり、式 (Id) において、 R^{10a} および R^{10b} は独立して、ハロゲン、シアノ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_3 \sim 6$ シクロアルキルであり、そして R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 X^1 および X^2 は、本明細書中で定義されるとおりである。

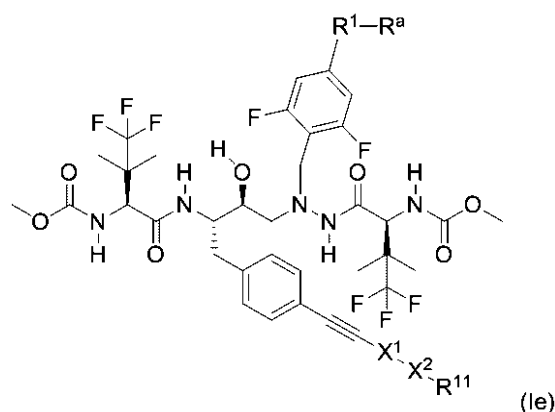
20

【0086】

特定の実施形態において、式 I または (Ia) の化合物は、式 (Ie) :

【0087】

【化14】



(Ie)

【0088】

の化合物であり、式 (Ie) において、 R^1 、 R^a 、 R^{11} 、 X^1 および X^2 は、本明細書中で定義されるとおりである。

40

【0089】

式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) または (Id) の化合物の特定の実施形態において、 R^4 と R^7 とは、同じであっても異なってもよい。式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) または (Id) の化合物の特定の実施形態において、 R^4 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_1 \sim 4$ ハロアルキルである。特定の実施形態において、 R^4 は $C_1 \sim 4$ ハロアルキルである。式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) または (Id) の化合物の特定の実施形態において、 R^4 は CF_3 である。式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) または (Id) の化合物の特定の実施形態において、 R^7 は、水素、 $C_1 \sim 4$ アルキル、または $C_1 \sim 4$ ハロアルキルである。式 (I)、(Ia)、(Ib)、(Ic) または (Id) の化合物の特定の実施形態において、 R^7 は $C_1 \sim 4$ ハロアルキルで

50

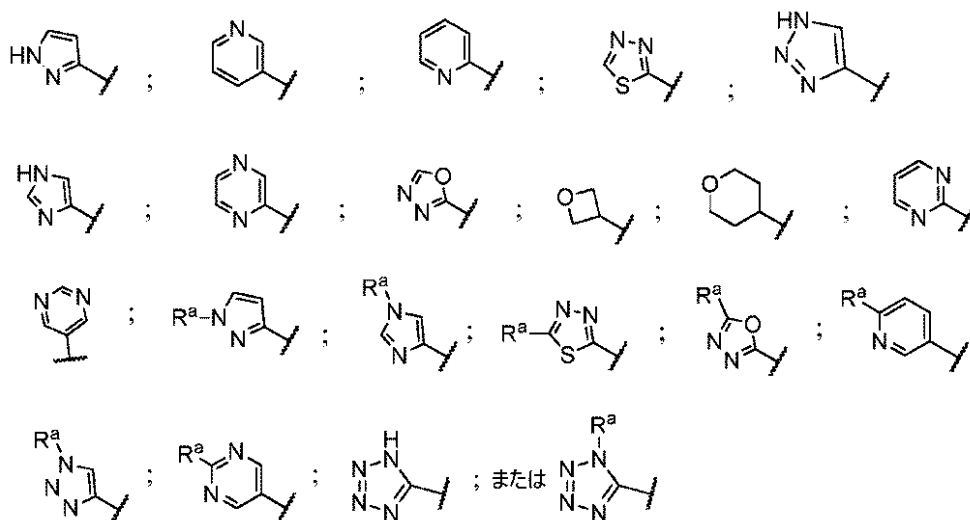
ある。特定の実施形態において、 R^7 は CF_3 である。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物の特定の実施形態において、 R^4 および R^7 は、 CF_3 またはメチルである。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物の特定の実施形態において、 R^5 と R^6 と R^8 と R^9 とは、同じであっても異なってもよい。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物の特定の実施形態において、 R^5 、 R^6 、 R^8 、および R^9 は各々独立して、水素、ハロ、 $C_{1\sim 2}$ アルキル、 $C_{1\sim 2}$ ハロアルキル、または $C_{3\sim 6}$ シクロアルキルである。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物の特定の実施形態において、 R^5 、 R^6 、 R^8 、および R^9 は、水素、メチル、またはフルオロである。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物の特定の実施形態において、 R^5 および R^6 は $C_{1\sim 2}$ アルキルである。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物の特定の実施形態において、 R^5 および R^6 はメチルである。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物の特定の実施形態において、 R^8 および R^9 は $C_{1\sim 2}$ アルキルである。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物の特定の実施形態において、 R^8 および R^9 はメチルである。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)または(Id)の化合物の特定の実施形態において、 R^4 、 R^5 、および R^6 のうちの2つもしくはそれより多く、または R^7 、 R^8 、および R^9 のうちの2つもしくはそれより多くは、一緒になって、1個またはそれより多くの $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル基を形成し得、これらの $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル基は、ハロゲンで必要に応じて置換されている。

【0090】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)または(Ie)の化合物の特定の実施形態において、 R^1 は、N、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員の複素環、またはN、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員のヘテロアリアルであり、ここでこの5員～6員の複素環または5員～6員のヘテロアリアルは、1個～3個の R^a 基で必要に応じて置換されている。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)または(Ie)の化合物の特定の実施形態において、 R^1 は、N、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する5員～6員の複素環であり、そして1個～3個の R^a 基で必要に応じて置換されている。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)または(Ie)の化合物の特定の実施形態において、 R^1 は：

【0091】

【化15】

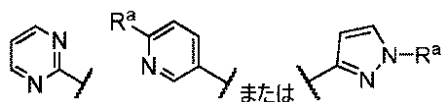


【0092】

である。特定の実施形態において、 R^1 は

【0093】

【化 1 6】

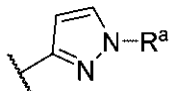


【0094】

である。特定の実施形態において、 R^1 は：

【0095】

【化 1 7】



【0096】

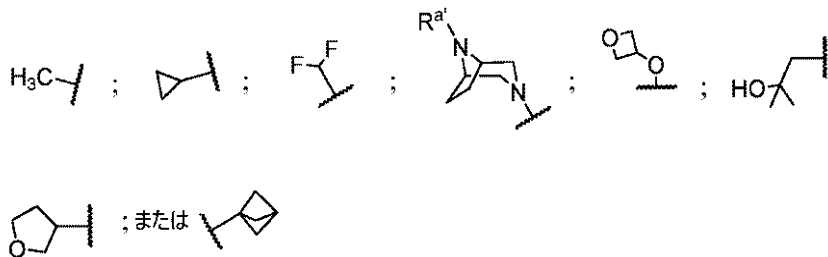
である。

【0097】

式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d) または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 R^a は独立して、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ヒドロキシルおよび $C_{1\sim4}$ アルコキシから選択される 1 個～2 個の基を有する $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有し R^{a1} で必要に応じて置換された 4 員～8 員のヘテロシクリルである。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d) または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 R^a は独立して、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ヒドロキシルおよび $C_{1\sim4}$ アルコキシから選択される 1 個～2 個の基を有する $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 R^{a1} で必要に応じて置換されたフラニル、オキセタニル、または 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニルである。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d) または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 R^a は独立して、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ヒドロキシルおよび $C_{1\sim4}$ アルコキシから選択される 1 個～2 個の基を有する $C_{1\sim4}$ アルキル、または $C_{1\sim4}$ ハロアルキルである。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d) または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 R^a は：

【0098】

【化 1 8】



【0099】

である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d) または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 R^a は $C_{1\sim4}$ ハロアルキルである。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d) または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 R^a は：

【0100】

【化 1 9】



【0101】

である。

【0102】

式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d) または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 R^a は、 R^{a1} によって置換され得る。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d) または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 R^a は、1 個の R^{a1} 基で置換されている。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d) または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 R^{a1} は、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～8 員のヘテロシクリルである。式 (I)、(I a)、(I b)、(I c)、(I d) または (I e) の化合物の特定の実施形態において、4 員～8 員のヘテロシクリルは、1 個～2 個の窒素ヘテロ原子、または 1 個～2 個の酸素原子を含む。

10

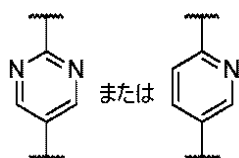
【0103】

式 (I)、(I a)、または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 X^1 は、6 員アリール、または N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリールであり、ここで 6 員アリールまたは 5 員～6 員のヘテロアリールの各々は、1 個～4 個の R^b 基で必要に応じて置換されている。式 (I)、(I a)、または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 X^1 は、1 個～4 個の R^b 基で必要に応じて置換されたピリミジンまたはピリジンである。式 (I)、(I a)、または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 X^1 は、ピリミジンまたはピリジンである。式 (I)、(I a)、または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 X^1 は：

20

【0104】

【化 20】



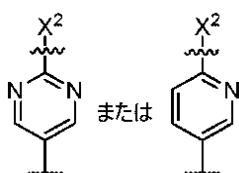
【0105】

である。式 (I)、(I a)、または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 X^1 は、

30

【0106】

【化 21】



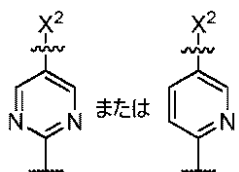
【0107】

である。式 (I)、(I a)、または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 X^1 は、

40

【0108】

【化 22】



【0109】

である。

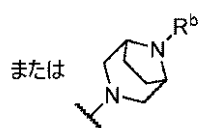
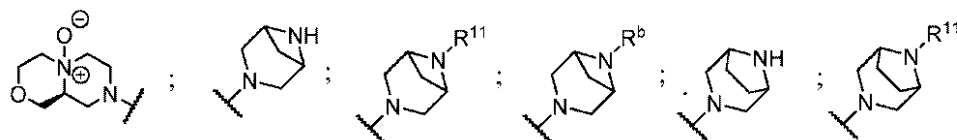
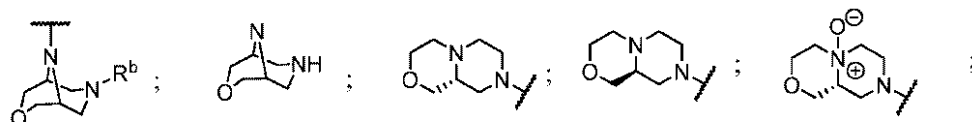
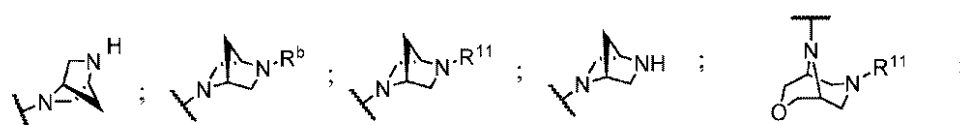
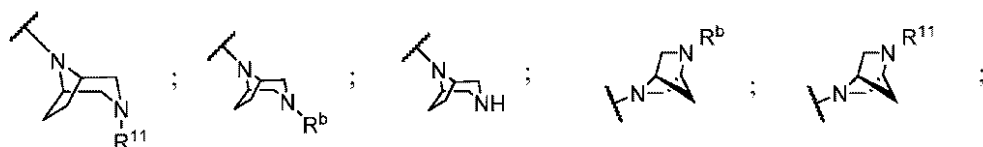
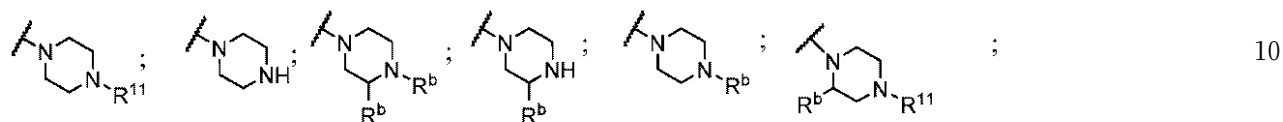
【0110】

50

式 (I)、(I a)、(I b)、(I d) または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 X^2 は、N、O、および S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～10 員のヘテロシクリルであり、そして 1 個の R^{11} で必要に応じて置換されており、そして 1 個～5 個の R^b 基で必要に応じて置換されている。特定の実施形態において、 X^2 は、 R^{11} および R^b で置換され得る。式 (I)、(I a)、(I b)、(I d) または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 X^2 は：

【0111】

【化23】



【0112】

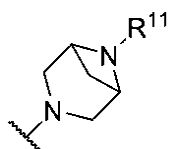
である。

【0113】

式 (I)、(I a)、(I b)、(I d) または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 X^2 は：

【0114】

【化24】



【0115】

である。式 (I)、(I a)、(I b)、(I d) または (I e) の化合物の特定の実施形態において、 X^2 は：

10

20

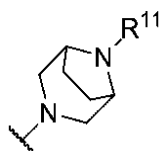
30

40

50

【0116】

【化25】



【0117】

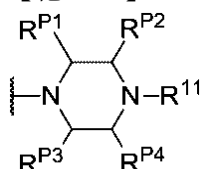
である。

【0118】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Id)または(Ie)の化合物の特定の実施形態において、 X^2 は、

【0119】

【化26】



【0120】

であり、ここで：

- a) R^{P1} 、 R^{P2} 、 R^{P3} 、および R^{P4} は、各々が水素であるか；
- b) R^{P1} と R^{P3} とは一緒になって、 $-CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P2} および R^{P4} は、各々が水素であるか；
- c) R^{P2} と R^{P4} とは一緒になって、 $-CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P1} および R^{P3} は、各々が水素である。

【0121】

d) R^{P1} と R^{P4} とは一緒になって、 $-CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P2} および R^{P3} は、各々が水素であるか；または

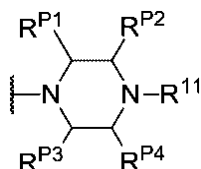
e) R^{P2} と R^{P3} とは一緒になって、 $-CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P1} および R^{P4} は、各々が水素である。

【0122】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Id)または(Ie)の化合物の特定の実施形態において、 X^2 は、

【0123】

【化27】



【0124】

であり、ここで：

- R^{P1} と R^{P3} とは一緒になって、 $-CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P2} および R^{P4} は、各々が水素であるか；または
- R^{P2} と R^{P4} とは一緒になって、 $-CH_2-$ もしくは $-CH_2CH_2-$ 基を形成し、そして R^{P1} および R^{P3} は、各々が水素である。

【0125】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)または(Ie)の化合物の特定の実施形態において、 X^2 は、 R^{11} によって必要に応じて置換されている。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)または(Ie)の化合物の特定の実施形態におい

10

20

30

40

50

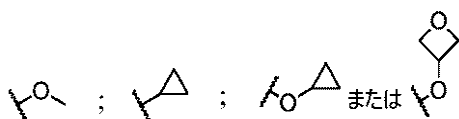
て、 R^{11} は、N、O、およびSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する4員～10員のヘテロシクリルである。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)または(Ie)の化合物の特定の実施形態において、 R^{11} は、酸素を有する4員～6員の複素環である。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)または(Ie)の化合物の特定の実施形態において、 R^{11} は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、またはテトラヒドロピラニルである。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)または(Ie)の化合物の特定の実施形態において、 R^{11} は、オキセタン-3-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、またはテトラヒドロピラン-4-イルである。

【0126】

式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(Id)の化合物の特定の実施形態において、 R^2 と R^3 とは、同じであっても異なってもよい。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(Id)の化合物の特定の実施形態において、 R^2 および R^3 は各々独立して、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、または $O-R^{2A}$ であり、ここで R^{2A} は、 $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1個～5個のヘテロ原子を有する4員～10員のヘテロシクリルである。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(Id)の化合物の特定の実施形態において、 R^2 および R^3 は、各々独立して、

【0127】

【化28】



【0128】

である。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(Id)の化合物の特定の実施形態において、 R^2 および R^3 は、それぞれメトキシである。

【0129】

式(I)の化合物の特定の実施形態において、 n が1より大きい場合、各 R^{10} は、同じであっても異なってもよい。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(Id)の化合物のいくつかの実施形態において、 $n=0, 1$, または2である。式(I)、(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(Id)の化合物の特定の実施形態において、各 R^{10} は、ハロゲンである。特定の実施形態において、各 R^{10} は、クロロまたはフルオロである。

【0130】

式(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(Id)の化合物の特定の実施形態において、 R^{10a} と R^{10b} とは、同じであっても異なってもよい。式(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(Id)の化合物の特定の実施形態において、 R^{10a} および R^{10b} は、それぞれハロゲンである。式(Ia)、(Ib)、(Ic)、または(Id)の化合物の特定のもののにおいて、 R^{10a} および R^{10b} は、それぞれクロロまたはフルオロである。

【0131】

式Iの化合物の特定の実施形態において、Aはエチニルである。式Iの化合物の特定の実施形態において、Aは結合である。

【0132】

特定の実施形態において、存在する場合にはいつでも、 X^1 および X^2 の各々は、1個またはそれより多くの R^b 基によって置換され得る。特定の実施形態において、各 R^b は独立して、ハロゲン、オキソ、 $C_{1\sim4}$ アルキル、ヒドロキシルおよび $C_{1\sim4}$ アルコキシから選択される1個～2個の基を有する $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{1\sim4}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim4}$ アルコキシ、または $COO(R^e)$ である。特定の実施形態において、各 R^b は独立して、オキソまたはハロである。

【0133】

式 I の化合物の特定の実施形態において、各 $R^{1,2}$ は、 $C_{1\sim 2}$ アルキル、ハロ、 $-O$ $C_{1\sim 2}$ アルキルまたはシアノである。式 I の化合物の特定の実施形態において、 $R^{1,2}$ は、フルオロ、クロロ、またはメチルである。

【0134】

式 (I b) または (I c) の化合物の特定の実施形態において、 Z^1 および Z^2 のうちの一方は N であり、そして他方は CH である。式 (I b) または (I c) の化合物の特定の実施形態において、 Z^1 と Z^2 との両方が N である。

【0135】

上で開示されたように、提供される可変物（例えば、A、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{10a} 、 R^{10b} 、 Z^1 、 Z^2 、 X^1 、および X^2 ）についての定義の任意のものが、具体的に一緒に記載されているか否かにかかわらず、他の可変物と組み合わせられ得、そしてグループにされ得る。

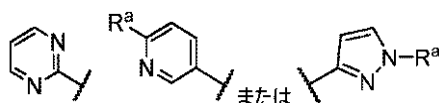
10

【0136】

式 (I a) の化合物の特定の実施形態において、 R^1 は

【0137】

【化29】



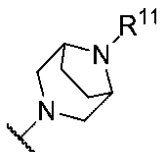
20

【0138】

であり； R^a は $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルであり； X^1 は、ピリミジンまたはピリジンであり、 R^2 および R^3 は各々がメトキシであり、 R^4 は、 CH_3 または CF_3 であり、 R^7 は、 CH_3 または CF_3 であり、 R^5 、 R^6 、 R^8 、および R^9 は各々がメチルであり、 X^2 は：

【0139】

【化30】



30

【0140】

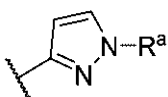
であり； R^{10a} および R^{10b} は各々がハロゲンであり；そして R^{11} は、1 個の酸素を有する 4 員～6 員の複素環である。

【0141】

式 (I b) の化合物の特定の実施形態において、 R^1 は

【0142】

【化31】



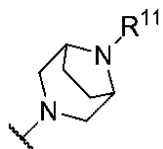
40

【0143】

であり； R^a は $C_{1\sim 4}$ ハロアルキルであり；m は 0 であり、 Z^1 および Z^2 は独立して、N または CH であり、 R^2 および R^3 は各々がメトキシであり、 R^4 は、 CH_3 または CF_3 であり、 R^7 は、 CH_3 または CF_3 であり、 R^5 、 R^6 、 R^8 、および R^9 は各々がメチルであり； X^2 は：

【0144】

【化 3 2】



【0 1 4 5】

であり； R^{10a} および R^{10b} は各々がハロゲンであり；そして R^{11} は、1 個の酸素を有する 4 員～6 員の複素環である。

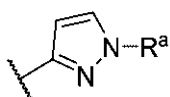
【0 1 4 6】

式 (I c) の化合物の特定の実施形態において、 R^1 は

10

【0 1 4 7】

【化 3 3】



【0 1 4 8】

であり； R^a は $C_1 \sim 4$ ハロアルキルであり； Z^1 および Z^2 は独立して、N または CH であり、 R^2 および R^3 は各々がメトキシであり、 R^4 は、 CH_3 または CF_3 であり、 R^7 は、 CH_3 または CF_3 であり、 R^5 、 R^6 、 R^8 、および R^9 は各々がメチルであり； R^{10a} および R^{10b} は各々がハロゲンであり；そして R^{11} は、オキセタニル、

20

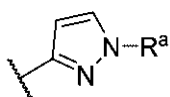
テトラヒドロフラニル、またはテトラヒドロピラニルである。

【0 1 4 9】

式 (I d) の化合物の特定の実施形態において、 R^1 は

【0 1 5 0】

【化 3 4】



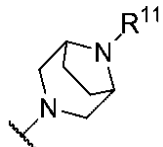
【0 1 5 1】

であり； R^a は $-CHF_2$ であり； X^1 は、ピリミジンまたはピリジンであり、 R^2 および R^3 は各々がメトキシであり、 R^4 は、 CH_3 または CF_3 であり、 R^7 は、 CH_3 または CF_3 であり、 R^5 、 R^6 、 R^8 、および R^9 は、それぞれがメチルであり、 X^2 は：

30

【0 1 5 2】

【化 3 5】



【0 1 5 3】

であり；そして R^{10a} および R^{10b} は各々がハロゲンであり、そして R^{11} は、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、またはテトラヒドロピラニルである。

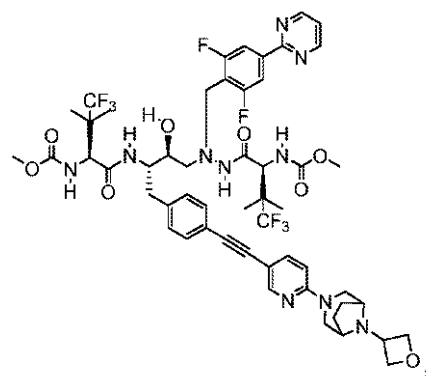
40

【0 1 5 4】

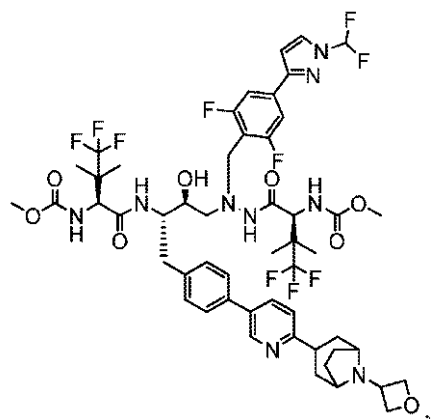
特定の実施形態において、上記化合物は：

【0 1 5 5】

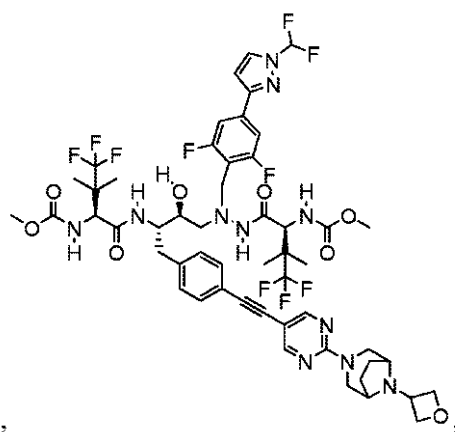
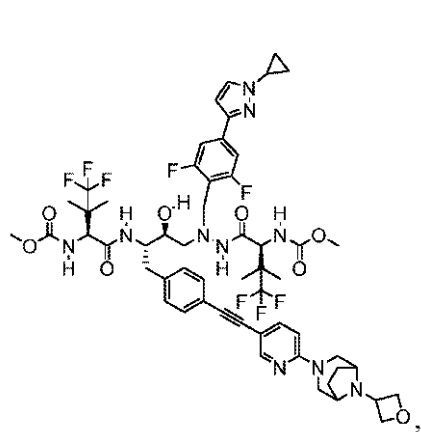
【化 3 6】



10



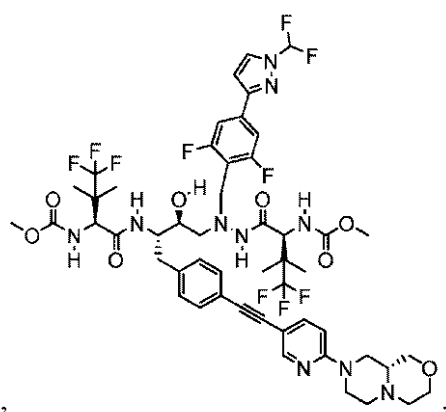
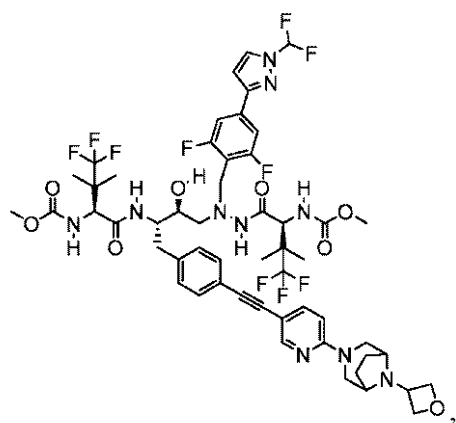
20



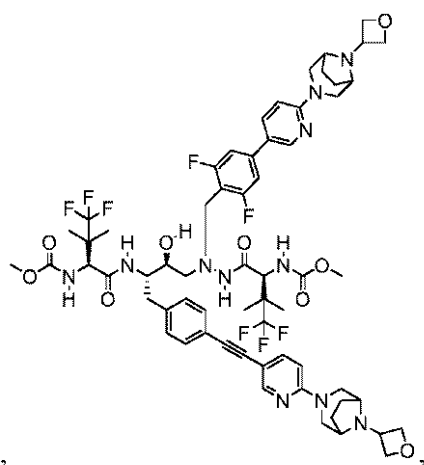
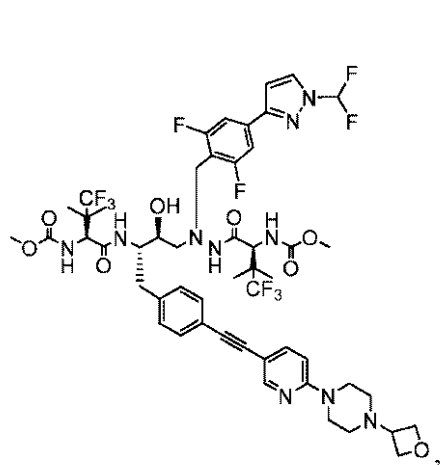
30

【 0 1 5 6 】

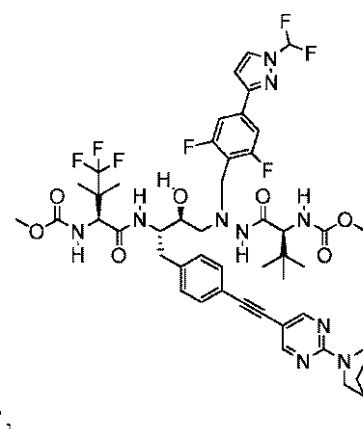
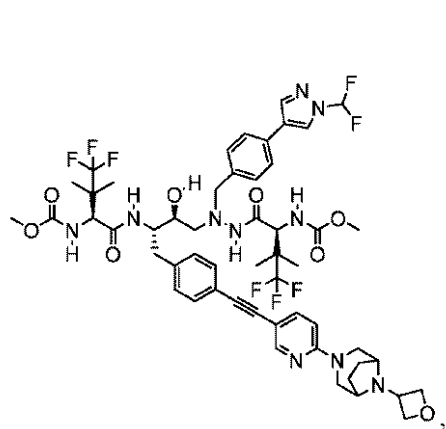
【化 3 7】



10



20



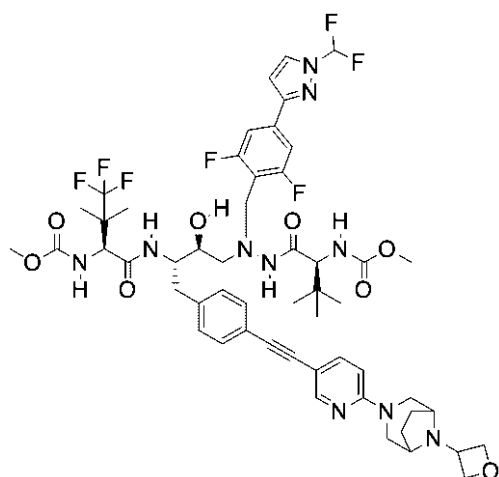
30

【 0 1 5 7】

, または

40

【化 3 8】



10

【 0 1 5 8 】

、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 1 5 9 】

特定の実施形態において、上記化合物は、実施例 1 ～ 2 4 5 のいずれかの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩である。

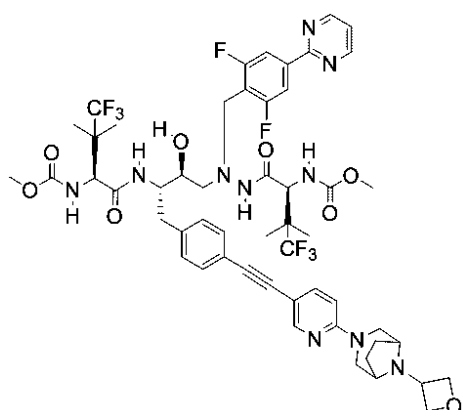
【 0 1 6 0 】

20

特定の実施形態において、上記化合物は、

【 0 1 6 1 】

【化 3 9】



30

【 0 1 6 2 】

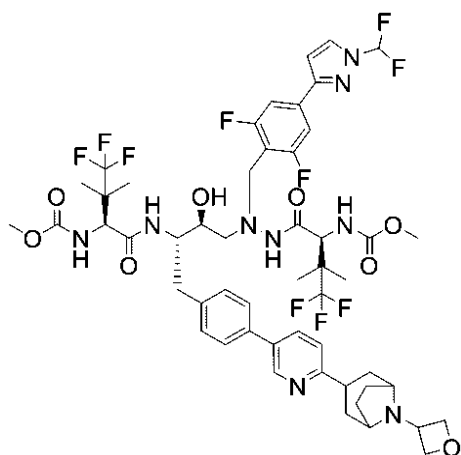
、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【 0 1 6 3 】

特定の実施形態において、上記化合物は、

【 0 1 6 4 】

【化 4 0】



10

【0 1 6 5】

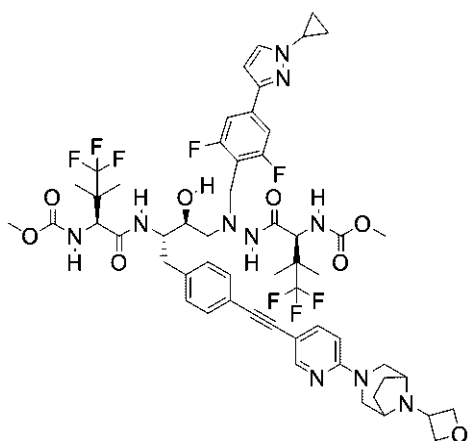
、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0 1 6 6】

特定の実施形態において、上記化合物は、

【0 1 6 7】

【化 4 1】



20

【0 1 6 8】

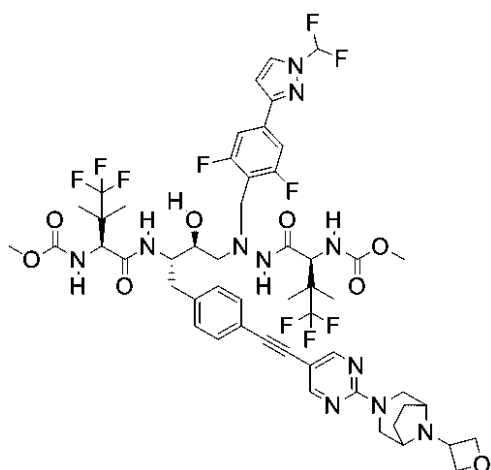
、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0 1 6 9】

特定の実施形態において、上記化合物は、

【0 1 7 0】

【化 4 2】



40

50

【0171】

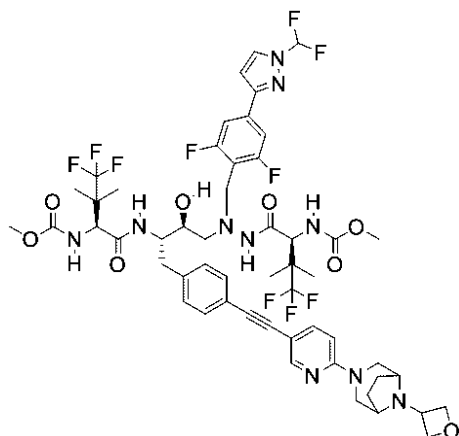
、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0172】

特定の実施形態において、上記化合物は、

【0173】

【化43】



10

【0174】

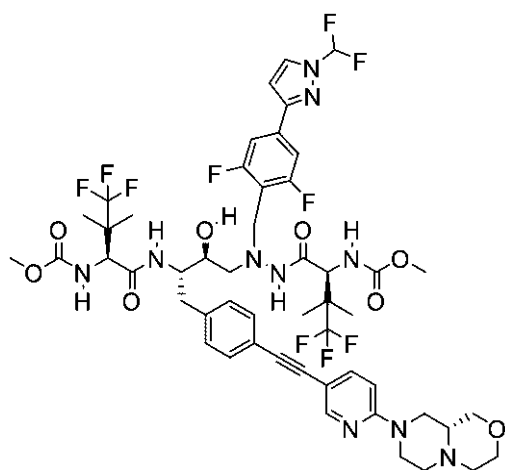
、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0175】

特定の実施形態において、上記化合物は、

【0176】

【化44】



30

【0177】

、またはその薬学的に受容可能な塩である。

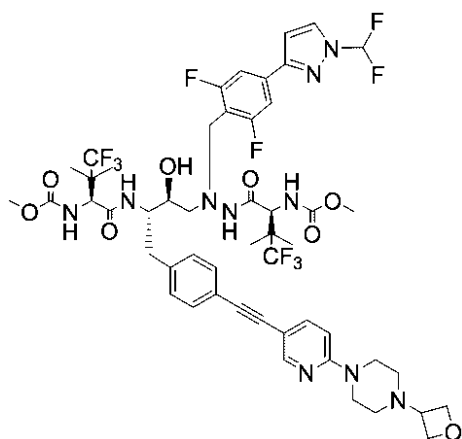
【0178】

特定の実施形態において、上記化合物は、

【0179】

40

【化 4 5】



10

【0 1 8 0】

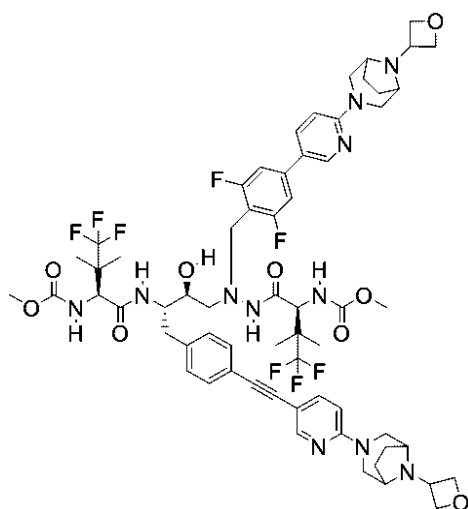
、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0 1 8 1】

特定の実施形態において、上記化合物は、

【0 1 8 2】

【化 4 6】



20

【0 1 8 3】

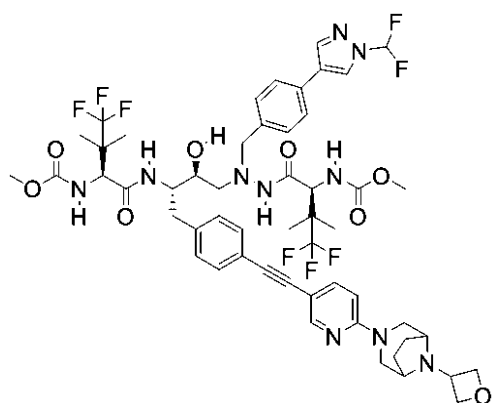
、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0 1 8 4】

特定の実施形態において、上記化合物は、

【0 1 8 5】

【化 4 7】



40

50

【0186】

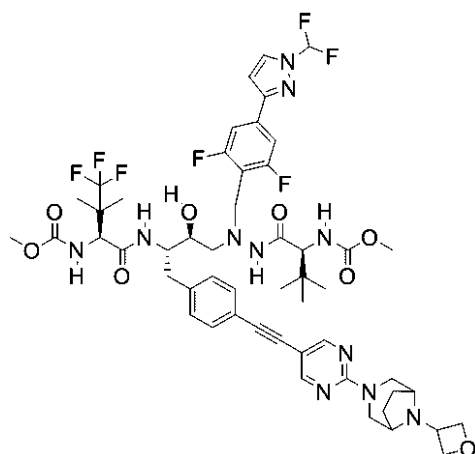
、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0187】

特定の実施形態において、上記化合物は、

【0188】

【化48】



10

【0189】

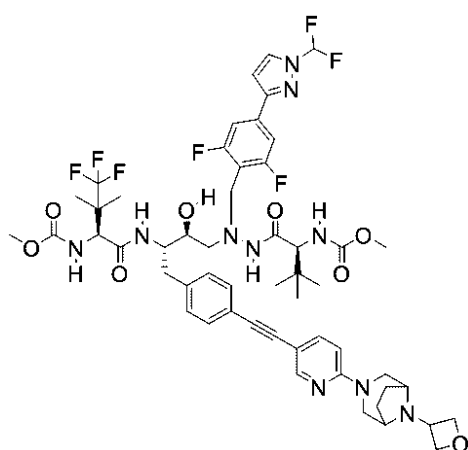
、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0190】

特定の実施形態において、上記化合物は、

【0191】

【化49】



30

【0192】

、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0193】

処置の方法

式(I)の化合物(式(Ia)～(Ie)の化合物を含む)の薬学的組成物は、単一または複数の用量のいずれかで、類似の有用性を有する薬剤の認容される投与様式のいずれか(例えば、参考として援用される特許および特許出願に記載されるような、直腸、口腔、鼻内および経皮の投与、動脈内注射によるもの、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所、吸入剤として、または含浸もしくはコーティングされたデバイス(例えば、ステントであり、例えば、動脈に挿入される円筒形ポリマー)を介するものが挙げられる)によって、投与され得る。

【0194】

1つの局面において、本明細書中に記載される化合物は、経口投与され得る。経口投与は、例えば、カプセル剤または腸溶コーティングされた錠剤を介し得る。少なくとも1種

50

の式（I）の化合物または薬学的に受容可能な塩を含有する薬学的組成物を作製する際に、通常、添加剤によって希釈され、そして／またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態であり得るようなキャリア内に収容される。添加剤が賦形剤として働く場合、これは、（上記の通り）固体、半固体、または液体の物質の形態であり得、これは、活性成分のためのビヒクル、キャリアまたは媒体として働く。従って、これらの組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ、サシェ、カシェ、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ、エアロゾル（固体として、または液体媒体中）、軟膏剤（例えば、10重量%までの活性化化合物を含有する）、軟および硬ゼラチンカプセル、滅菌注射溶液、ならびに滅菌包装された粉末の形態であり得る。

【0195】

10

適切な添加剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップ、およびメチルセルロースが挙げられる。製剤はさらに、滑沢剤（例えば、滑石、ステアリン酸マグネシウム、および鉱油）；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；防腐剤（例えば、ヒドロキシ安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピル）；甘味剤；ならびに矯味矯臭剤を含有し得る。

【0196】

少なくとも1種の式（I）の化合物または薬学的に受容可能な塩を含有する組成物は、当該分野において公知である手順を採用することによって、被験体に投与した後に、活性成分の迅速な放出、持続放出または遅延放出を提供するように製剤化され得る。経口投与のための制御放出薬物送達系としては、ポリマーコーティングされたレザバまたは薬物-ポリマーマトリックス製剤を含む、拡散系および浸透圧ポンプ系が挙げられる。制御放出系の例は、米国特許第3,845,770号；同第4,326,525号；同第4,902,514号；および同第5,616,345号に与えられている。本発明の方法において使用するための別の製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を採用する。このような経皮パッチは、本発明の化合物の、制御された量での、連続的または不連続な注入を提供するために使用され得る。薬学的薬剤の送達のための経皮パッチの構築および使用は、当該分野において周知である。例えば、米国特許第5,023,252号、同第4,992,445号および同第5,001,139号を参照のこと。このようなパッチは、薬学的薬剤の連続送達、パルス状送達、またはオンデマンド送達のために構築され得る。

20

30

【0197】

これらの組成物は、いくつかの実施形態において、単位剤形に製剤化され得る。用語「単位剤形」とは、ヒト被験体および他の哺乳動物のためのユニタリ投薬量として適切な、物理的に不連続な単位であって、各単位が、適切な薬学的添加剤と一緒にあって、所望の治療効果を生じるように計算された所定の量の活性物質を含有するもの（例えば、錠剤、カプセル剤、アンプル）をいう。化合物は一般に、治療有効量で投与される。いくつかの実施形態において、経口投与については、各投薬単位は、約10mg～約1000mgの本明細書中に記載される化合物、例えば、約50mg～約500mg、例えば、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、または約500mgを含有する。他の実施形態において、非経口投与については、各投薬単位は、0.1～700mgの本明細書中に記載される化合物を含有する。しかし、実際に投与される化合物の量は、通常、医師によって、関連する状況（処置されるべき状態、選択される投与経路、投与される実際の化合物およびその相対的な活性、個々の被験体の年齢、体重、および応答、ならびに被験体の症状の重篤度が挙げられる）を考慮して、決定されることが理解される。

40

【0198】

特定の実施形態において、投薬レベルは、1日あたり体重1キログラムあたり0.1mg～100mg、例えば、1キログラムあたり約1mg～約50mg、例えば、1キログ

50

ラムあたり約 5 mg ～ 約 30 mg であり得る。このような投薬レベルは、特定の例において、上に示される状態の処置において有用であり得る。他の実施形態において、投薬レベルは、1 日あたり被験体あたり約 10 mg ～ 約 2000 mg であり得る。単一の剤形を製造するためにビヒクル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具体的な投与様式に依存して変わる。投薬単位形態は、1 mg ～ 1000 mg の活性成分を含有し得る。

【0199】

本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、被験体に、有効な投与レジメンに従って、所望の期間または持続時間（例えば、少なくとも約 1 日、少なくとも約 1 週間、少なくとも約 1 か月間、少なくとも約 2 か月間、少なくとも約 3 か月間、少なくとも約 4 か月間、少なくとも約 6 か月間、もしくは少なくとも約 12 か月間、またはより長期間）にわたって、投与され得る。1 つのバリエーションにおいて、化合物は、毎日または断続的なスケジュールで投与される。1 つのバリエーションにおいて、化合物は、毎月のスケジュールで投与される。1 つのバリエーションにおいて、化合物は、2 か月おきに投与される。1 つのバリエーションにおいて、化合物は、3 か月おきに投与される。1 つのバリエーションにおいて、化合物は、4 か月おきに投与される。1 つのバリエーションにおいて、化合物は、5 か月おきに投与される。1 つのバリエーションにおいて、化合物は、6 か月おきに投与される。

10

【0200】

本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩の、投薬量または投与頻度は、投与する医師の判断に基づいて、処置の経過にわたって調節され得る。化合物は、被験体（例えば、ヒト）に、有効量で投与され得る。特定の実施形態において、上記化合物は、1 日 1 回投与される。

20

【0201】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要な活性成分は、薬学的添加剤と混合されて、式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩の均質な混合物を含む、固体予備製剤化組成物を形成し得る。これらの予備製剤化組成物が均質であるという場合、この活性成分は、この組成物の全体にわたって均一に分散し得、その結果、この組成物は、等しく有効な単位剤形（例えば、錠剤、丸剤およびカプセル剤）に容易に部分分割され得る。

【0202】

本明細書中に記載される化合物の錠剤または丸剤は、延長された作用という利点を与える剤形を提供するため、または胃の酸性条件から保護するために、コーティングされ得るか、または他の方法で配合され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内側投薬成分および外側投薬成分を含み得、外側投薬成分は、内側投薬成分を取り囲む形態である。これらの 2 つの成分は、腸溶層によって分離され得、この腸溶層は、胃内での崩壊に抵抗し、そして内側成分を無傷なまま十二指腸に通すか、または放出を遅延させるように、働く。種々の物質が、このような腸溶層または腸溶コーティングのために使用され得、このような物質としては、多数のポリマー酸、およびポリマー酸と、シェラック、セチルアルコール、および酢酸セルロースなどの物質との混合物が挙げられる。

30

【0203】

いくつかの実施形態において、非経口投与（例えば、筋肉内（IM）および皮下（SC）投与）に適した製剤は、1 種またはそれより多くの添加剤を含有する。添加剤は、製剤の他の成分と適合性であり、そしてそのレシピエントに対して生理学的に無害であるべきである。適切な添加剤の例は、非経口製剤の分野の当業者に周知であり、そして例えば、Handbook of Pharmaceutical Excipients（編者 Rowe、Sheskey および Quinn）、第 6 版 2009 に見出され得る。

40

【0204】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、シリンジで投与され得る。いくつかの実施形態において、このシリンジは使い捨てである。いくつかの実施形態において、このシリンジは再使用可能である。いくつ

50

かの実施形態において、このシリンジは、本明細書中に記載される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を予め充填される。

【0205】

いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、シリンジを備える自動注入器で投与され得る。いくつかの実施形態において、このシリンジは使い捨てである。いくつかの実施形態において、このシリンジは再使用可能である。いくつかの実施形態において、このシリンジは、本明細書中に記載される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を予め充填される。

【0206】

特定の実施形態において、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染を処置または予防する方法が提供され、この方法は、治療有効量の、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、その処置または予防を必要とする被験体に投与する工程を包含する。特定の実施形態において、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染を処置する方法が提供され、この方法は、治療有効量の、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、その処置を必要とする被験体に投与する工程を包含する。特定の実施形態において、この方法は、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、1種、2種、3種、または4種のさらなる治療剤と組み合わせて投与する工程を包含する。特定の実施形態において、この被験体は、HIVウイルスと接触する危険がある（例えば、HIVウイルスとの接触に関連することが既知である1つまたはより多くの危険因子を有する被験体など）。特定の実施形態において、この被験体は、抗ウイルス処置を以前には受けていないかもしれない（処置ナীব）。特定の実施形態において、この被験体は、抗ウイルス処置を以前に受けたかもしれない（処置経験済み）。特定の実施形態において、この被験体は、抗ウイルス処置を以前に受け、そしてこの以前に受けた抗ウイルス処置に対する耐性を発しているかもしれない。

【0207】

特定の実施形態において、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染を処置または予防する方法が提供され、この方法は、治療有効量の、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、その処置または予防を必要とする被験体に、治療有効量の1種またはそれより多く（例えば、1種、2種、3種、もしくは4種；または1種もしくは2種；または1種～3種；または1種～4種）のさらなる治療剤と組み合わせて投与する工程を包含し、このさらなる治療剤は、HIVのための併用薬物、HIVを処置するための他の薬物、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIV非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、HIV侵入阻害剤、HIV成熟阻害剤、潜伏逆転剤（latency reversing agent）、HIVカプシドを標的とする化合物、免疫ベースの治療法、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3K）阻害剤、HIV抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質、HIV p17マトリックスタンパク質阻害剤、IL-13アンタゴニスト、ペプチジル-プロリルシス-トランスイソメラーゼAモジュレーター、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ阻害剤、補体C5a受容体アンタゴニスト、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、HIV vif遺伝子モジュレーター、Vif二量化アンタゴニスト、HIV-1ウイルス感染性因子（viral infectivity factor）阻害剤、TATタンパク質阻害剤、HIV-1 Nefモジュレーター、Hckチロシンキナーゼモジュレーター、混合系統キナーゼ-3（mixed lineage kinase-3）（MLK-3）阻害剤、HIV-1スプライシング阻害剤、Revタンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子モジュレーター、COMMドメイン含有タンパク質1モジュレーター、HIVリボヌクレアーゼH阻害剤、レトロサイクリンモジュレーター、CDK-9阻害剤、樹状ICAM-3結合ノンインテグリン1阻害剤（dendritic ICAM-3 grabbing nonintegrin 1 inhibi

10

20

30

40

50

b i t o r)、H I V G A Gタンパク質阻害剤、H I V P O Lタンパク質阻害剤、補体因子Hモジュレーター、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質転換酵素P C 9刺激因子、A T P依存性R N AヘリカーゼD D X 3 X阻害剤、逆トランスクリプターゼプライミング複合体阻害剤、G 6 P DおよびN A D H-オキシダーゼ阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、H I V遺伝子療法、ならびにH I Vワクチン、あるいはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。特定の実施形態において、この1種またはそれより多く（例えば、1種、2種、3種、もしくは4種；または1種もしくは2種；または1種～3種；または1種～4種）のさらなる治療剤は、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非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、C C R 5阻害剤、カプシド重合阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、およびH I Vを処置するための他の薬物、またはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。特定の実施形態において、この1種またはそれより多くのさらなる治療剤は、薬物動態学的エンハンサーを含まない。

10

【0208】

特定の実施形態において、被験体（例えば、ヒト）におけるH I Vウイルスの複製を阻害するため、A I D Sを処置するため、またはA I D Sの病発を遅延させるための方法が開示され、この方法は、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、この被験体に投与する工程を包含する。

20

【0209】

特定の実施形態において、H I V感染（例えば、被験体（例えば、ヒト）におけるH I V-1、またはH I Vウイルス（例えば、H I V-1）の複製もしくはA I D S、またはA I D Sの病発の遅延）の医学的治療において使用するための、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩が開示される。

【0210】

特定の実施形態において、被験体（例えば、ヒト）におけるH I V感染、またはH I Vウイルスの複製もしくはA I D Sを処置するか、あるいはA I D Sの病発を遅延させるための、医薬の製造において使用するための、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩が開示される。1つの実施形態は、H I V感染もしくはA I D Sの予防処置もしくは治療処置において使用するため、またはA I D Sの治療処置もしくはその病発の遅延において使用するための、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩に関する。

30

【0211】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩の、被験体（例えば、ヒト）におけるH I V感染のための医薬の製造のための使用が、開示される。特定の実施形態において、H I V感染の予防処置または治療処置において使用するための、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩が開示される。

40

【0212】

特定の実施形態において、使用の方法において、投与は、その処置を必要とする被験体（例えば、ヒト）に対してなされる。特定の実施形態において、使用の方法において、投与は、A I D Sを発症する危険がある被験体（例えば、ヒト）に対してなされる。

【0213】

治療において使用するための、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供される。1つの実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、被験体（例えば、ヒト）におけるH I V感染、またはH I Vウイルスの複製もしくはA I D Sを処置するか、あるいはA I D Sの病発を遅延させる方法において、使用するためのものである。

50

【0214】

H I V感染の処置または予防を必要とする被験体における、この処置または予防の方法において使用するための、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供される。特定の実施形態において、H I V感染の処置を必要とする被験体における、この処置の方法において使用するための、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供される。特定の実施形態において、その必要がある被験体は、H I Vに感染したヒトである。特定の実施形態において、その必要がある被験体は、H I Vに感染しているが、A I D Sを発症していないヒトである。特定の実施形態において、その必要がある被験体は、A I D Sを発症する危険がある被験体である。特定の実施形態において、その必要がある被験体は、H I Vに感染しており、A I D Sを発症したヒト

10

【0215】

1つの実施形態において、H I V感染の処置または予防を必要とする被験体における、その処置または予防の方法において使用するための、本明細書中に記載されるような1種またはそれより多く（例えば、1種、2種、3種、もしくは4種；または1種もしくは2種；または1種～3種；または1種～4種）のさらなる治療剤と組み合わせた、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供される。1つの実施形態において、このさらなる治療剤は、H I Vのための併用薬物、H I Vを処置するための他の薬物、H I Vプロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、H I V非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、H I V侵入阻害剤、H I V成熟阻害剤、潜伏逆転剤、H I Vカプシドを標的とする化合物、免疫ベースの療法、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（P I 3 K）阻害剤、H I V抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質、H I V p 1 7マトリックスタンパク質阻害剤、I L - 1 3アンタゴニスト、ペプチジルプロリルシーストランスイソメラーゼAモジュレーター、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ阻害剤、補体C 5 a受容体アンタゴニスト、D N Aメチルトランスフェラーゼ阻害剤、H I V v i f遺伝子モジュレーター、V i f二量体アンタゴニスト、H I V-1ウイルス感染性因子阻害剤、T A Tタンパク質阻害剤、H I V-1 N e fモジュレーター、H c kチロシンキナーゼモジュレーター、混合系統キナーゼ-3（M L K-3）阻害剤、H I V-1スプライシング阻害剤、R e vタンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子モジュレーター、C O M M Dメイン含有タンパク質1モジュレーター、H I VリボヌクレアーゼH阻害剤、レトロサイクリンモジュレーター、C D K-9阻害剤、樹状I C A M-3結合ノンインテグリン1阻害剤、H I V G A Gタンパク質阻害剤、H I V P O Lタンパク質阻害剤、補体因子Hモジュレーター、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質転換酵素P C 9刺激因子、A T P依存性R N AヘリカーゼD D X 3 X阻害剤、逆トランスクリプターゼプライミング複合体阻害剤、G 6 P DおよびN A D H-オキシダーゼ阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、H I V遺伝子療法、ならびにH I Vワクチン、あるいはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。特定の実施形態において、このさらなる治療剤は、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非ヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、g p 4 1阻害剤、C X C R 4阻害剤、g p 1 2 0阻害剤、C C R 5阻害剤、カプシド重合阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、およびH I Vを処置するための他の薬物、またはこれらの任意の組み合わせからなる群より選択される。

20

30

40

【0216】

1つの実施形態において、H I V感染を処置または予防することを必要とする被験体における、H I V感染を処置または予防する方法において使用するための、テノホビルアラ

50

フェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群より選択される第一のさらなる治療剤、ならびに第二のさらなる治療剤と組み合わせた、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、ここで第二のさらなる治療剤はエムトリシタビンである。特定の実施形態において、H I V感染を処置または予防することを必要とする被験体における、H I V感染を処置または予防する方法において使用するための、フマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルジソプロキシル、およびヘミフマル酸テノホビルジソプロキシルからなる群より選択される第一のさらなる治療剤、ならびに第二のさらなる治療剤と組み合わせた、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供され、ここで第二のさらなる治療剤はエムトリシタビンである。

10

【0217】

特定の実施形態において、個体がH I Vウイルスに曝露される場合に、H I V感染が定着することを防止するため、およびこのウイルスが持続性の感染を確立することを防ぐため、および／またはこの疾患の症状の出現を防止するため、および／またはこのウイルスが血液中で検出可能なレベルに達することを防止するため（例えば、曝露前予防（P r E P）または曝露後予防（P E P）のため）に使用するための、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩が提供される。従って、特定の実施形態において、H I V（例えば、H I V－1および／またはH I V－2）を獲得する危険性を減少させるための方法が提供される。例えば、H I V（例えば、H I V－1および／またはH I V－2）を獲得する危険性を減少させるための方法は、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩の投与を包含する。特定の実施形態において、H I V（例えば、H I V－1および／またはH I V－2）を獲得する危険性を減少させるための方法は、1種またはそれより多くのさらなる治療剤と組み合わせた、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩の投与を包含する。特定の実施形態において、H I V（例えば、H I V－1および／またはH I V－2）を獲得する危険性を減少させるための方法は、治療有効量の本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能な添加剤を含有する、薬学的組成物の投与を包含する。

20

【0218】

特定の実施形態において、H I V（例えば、H I V－1および／またはH I V－2）を獲得する危険性を減少させるための方法は、より安全な性行為の実施と組み合わせた、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩の投与を包含する。特定の実施形態において、H I V（例えば、H I V－1および／またはH I V－2）を獲得する危険性を減少させるための方法は、H I Vを獲得する危険がある個体に投与することを包含する。H I Vを獲得する危険が高い個体の例としては、限定されないが、性行為によるH I Vの伝搬の危険がある個体が挙げられる。

30

【0219】

特定の実施形態において、H I Vを獲得する危険性の減少は、少なくとも約40%、50%、60%、70%、80%、90%、または95%である。特定の実施形態において、H I Vを獲得する危険性の減少は、少なくとも約75%である。特定の実施形態において、H I Vを獲得する危険性の減少は、約80%、85%、または90%である。

40

【0220】

別の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩の、H I V感染を有するかまたはこの感染を有する危険があるヒトにおける、この感染の処置のための医薬の製造のための、使用が開示される。

【0221】

A I D Sの治療処置またはその病発の遅延において使用するための、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた、本明細書中に開示される。

【0222】

H I V感染の予防処置または治療処置において使用するための、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩もまた、本明細書中に開示される。

50

【0223】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、研究ツールとして（例えば、被験体中またはインビトロでHIV逆トランスクリプターゼの阻害を研究するために）使用され得る。

【0224】

式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および適切な包装材料を備えるキットが、提供される。1つの実施形態において、キットは、使用説明書をさらに備える。1つの局面において、キットは、式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および本明細書中に記載される疾患または状態の処置におけるこれらの化合物の使用についての説明書を備える。

10

【0225】

式（I）の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、適切な容器内に含む製品が、提供される。この容器は、バイアル、ビン、アンプル、予め充填されたシリンジ、および静脈内バッグであり得る。

【0226】

HIV併用療法の投与

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物は、1種またはそれより多くのさらなる治療剤と一緒に投与される。本明細書中に開示される化合物と、1種またはそれより多くのさらなる治療剤との共投与とは、一般に、治療有効量の本明細書中に開示される化合物および1種またはそれより多くのさらなる治療剤の両方が患者の体内に存在するような、治療有効量の本明細書中に開示される化合物および1種またはそれより多くのさらなる治療剤の同時または逐次的な投与をいう。逐次的に投与される場合、この組み合わせ物は、2回またはそれより多くの投与で投与され得る。

20

【0227】

共投与は、単位投薬量の本明細書中に開示される化合物の、単位投薬量の1種またはそれより多くのさらなる治療剤の投与前または投与後の投与を含む。例えば、本明細書中に開示される化合物は、1種またはそれより多くのさらなる治療剤の投与の、数秒以内、数分以内、または数時間以内に、投与され得る。いくつかの実施形態において、単位用量の本明細書中に開示される化合物が最初に投与され、その後、数秒または数分以内に、単位用量の1種またはそれより多くのさらなる治療剤が投与される。あるいは、単位用量の1種またはそれより多くのさらなる治療剤が最初に投与され、その後、数秒または数分以内に、単位用量の本明細書中に開示される化合物が投与される。他の実施形態において、単位用量の本明細書中に開示される化合物が最初に投与され、その後、数時間（例えば、1～12時間）の期間の後に、単位用量の1種またはそれより多くのさらなる治療剤が投与される。なお他の実施形態において、単位用量の1種またはそれより多くのさらなる治療剤が最初に投与され、その後、数時間（例えば、1～12時間）の期間の後に、単位用量の本明細書中に開示される化合物が投与される。

30

【0228】

ある特定の実施形態では、本明細書において開示されている化合物は、1つまたは複数の追加の治療剤と、患者への同時投与のためのユニタリ剤形で、例えば、経口投与用の固体剤形として、組み合わせられる。

40

【0229】

ある特定の実施形態では、式（I）の化合物は、錠剤として製剤化され、これは、HIVを処置するために有用な1つまたは複数の化合物を必要に応じて含有してよい。ある特定の実施形態では、錠剤は、HIVプロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIV非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、およびそれらの組み合わせ等、HIVを処置するための別の活性成分を含有することができる。

【0230】

50

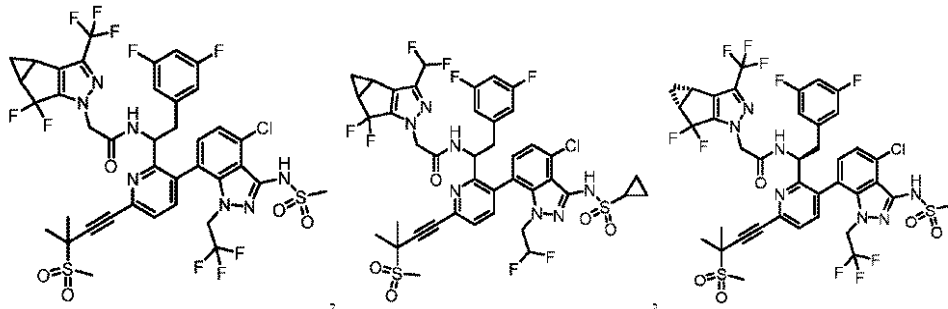
ある特定の実施形態では、式（I）の化合物は、錠剤として製剤化され、これは、H I Vを処置するために有用な1つまたは複数の化合物を必要に応じて含有してよい。ある特定の実施形態では、錠剤は、H I Vカプシドを標的とする化合物、H I Vプロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、H I V非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、およびそれらの組み合わせ等、H I Vを処置するための別の活性成分を含有することができる。

【0231】

いくつかの実施形態において、H I Vカプシドを標的とする化合物は：

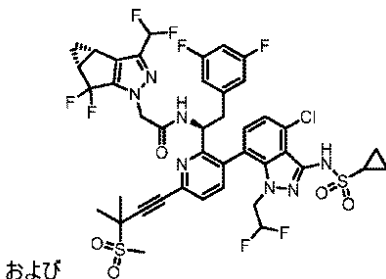
【0232】

【化50】



【0233】

【化51】



および

【0234】

、またはその薬学的に受容可能な塩からなる群より選択される。

【0235】

特定の実施形態において、このような錠剤は、1日1回の投薬のために適切である。

【0236】

H I V併用療法

上記実施形態において、さらなる治療剤は、抗H I V剤であり得る。H I Vプロテアーゼ阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、H I Vインテグラーゼ阻害剤、H I V非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤、H I V侵入阻害剤、H I V成熟阻害剤、潜伏逆転剤、H I Vカプシドを標的とする化合物、免疫ベースの療法、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（P I 3 K）阻害剤、H I V抗体、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質、H I V p 17マトリクスタンパク質阻害剤、I L-13アンタゴニスト、ペプチジルプロリルシストランシソメラーゼAモジュレーター、タンパク質ジスルフィドイソメラーゼ阻害剤、補体C 5 a受容体アンタゴニスト、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、H I V v i f遺伝子モジュレーター、V i f二量化アンタゴニスト、H I V-1ウイルス感染性因子阻害剤、T A Tタンパク質阻害剤、H I V-1 N e fモジュレーター、H c kチロシンキナーゼモジュレーター、混合系統キナーゼ-3（M L K-3）阻害剤、H I V-1スプライ

10

20

30

40

50

シング阻害剤、Revタンパク質阻害剤、インテグリンアンタゴニスト、核タンパク質阻害剤、スプライシング因子モジュレーター、COMMドメイン含有タンパク質1モジュレーター、HIVリボヌクレアーゼ阻害剤、レトロサイクリンモジュレーター、CDK-9阻害剤、樹状ICAM-3結合ノンインテグリン1阻害剤、HIV GAGタンパク質阻害剤、HIV POLタンパク質阻害剤、補体因子Hモジュレーター、ユビキチンリガーゼ阻害剤、デオキシシチジンキナーゼ阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、プロタンパク質転換酵素PC9刺激因子、ATP依存性RNAヘリカーゼDDX3X阻害剤、逆トランスクリプターゼプライミング複合体阻害剤、G6PDおよびNADH-オキシダーゼ阻害剤、薬物動態学的エンハンサー、HIV遺伝子療法、HIVワクチン、ならびにこれらの組み合わせ。

10

【0237】

いくつかの実施形態において、さらなる治療剤は、免疫調節剤、免疫療法剤、抗体-薬物結合体、遺伝子モディファイア (gene modifier)、遺伝子エディタ (gene editor) (例えば、CRISPR/Cas9、ジンクフィンガーヌクレアーゼ、ホーミングヌクレアーゼ、合成ヌクレアーゼ、TALENs)、および細胞治療 (例えば、キメラ抗原受容体T細胞、CAR-T (例えば、YESCARTA (登録商標) (アキシカブタゲン シロロイセル (axicabtagene ciloleucel)))、および操作されたT細胞受容体、TCR-T) から選択される。

【0238】

いくつかの実施形態において、さらなる治療剤は、HIVのための併用薬物、HIVを処置するための他の薬物、HIVプロテアーゼ阻害剤、HIV逆トランスクリプターゼ阻害剤、HIVインテグラーゼ阻害剤、HIV非触媒部位 (またはアロステリック) インテグラーゼ阻害剤、HIV侵入 (融合) 阻害剤、HIV成熟阻害剤、潜伏逆転剤、カプシド阻害剤、免疫ベースの療法、PI3K阻害剤、HIV抗体、および二重特異性抗体、および「抗体様」治療用タンパク質、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。

20

【0239】

HIV併用薬物

併用薬物の例としては、ATRIPLA (登録商標) (エファビレンツ、フマル酸テノホビルジソプロキシル、およびエムトリシタビン) ; COMPLERA (登録商標) (E 30
VIPLEA (登録商標) ; リルピビル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、およびエムトリシタビン) ; STRIBILD (登録商標) (エルビテグラビル、コビススタット、フマル酸テノホビルジソプロキシル、およびエムトリシタビン) ; ツルバダ (登録商標) (フマル酸テノホビルジソプロキシルおよびエムトリシタビン ; TDF+FTC) ; DESCOVY (登録商標) (テノホビルアラフェナミドおよびエムトリシタビン) ; ODEFSEY (登録商標) (テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン、およびリルピビル) ; GENVOYA (登録商標) (テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン、コビススタット、およびエルビテグラビル) ; ダルナビル、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタビン、およびコビススタット ; エファビレンツ、ラミブジン、およびフマル酸テノホビルジソプロキシル ; ラミブジンおよびフマル酸テノホビ
40
ルジソプロキシル ; テノホビルおよびラミブジン ; テノホビルアラフェナミドおよびエムトリシタビン ; テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩およびエムトリシタビン ; テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタビン、およびリルピビル ; テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エムトリシタビン、コビススタット、およびエルビテグラビル ; コンビビル (登録商標) (ジドブジンおよびラミブジン ; AZT+3TC) ; エプジコム (登録商標) (LIVEXA (登録商標) ; 硫酸アバカビルおよびラミブジン ; ABC+3TC) ; カレトラ (登録商標) (ALUVIA (登録商標) ; ロピナビルおよびリトナビル) ; TRIUMEQ (登録商標) (ドルテグラビル、アバカビル、およびラミブジン) ; TRIZIVIR (登録商標) (硫酸アバカビル、ジドブジン、およびラミブジン ; ABC+AZT+3TC) ; アタザナビルおよびコビススタット ; 硫酸アタ
50

ザナビルおよびコビシスタット；硫酸アタザナビルおよびリトナビル；ダルナビルおよびコビシスタット；ドルテグラビルおよびリルピビリン；ドルテグラビルおよびリルピビリン塩酸塩；ドルテグラビル、硫酸アバカビル、およびラミブジン；ラミブジン、ネビラピン、およびジドブジン；ラルテグラビルおよびラミブジン；ネビラピン、ラミブジン、およびフマル酸テノホビルジソプロキシル；ネビラピン、ラミブジン、およびテノホビルジソプロキシル；ドルテグラビル＋ラミブジン、ラミブジン＋アバカビル＋ジドブジン、ラミブジン＋アバカビル、ラミブジン＋フマル酸テノホビルジソプロキシル、ラミブジン＋ジドブジン＋ネビラピン、ロピナビル＋リトナビル、ロピナビル＋リトナビル＋アバカビル＋ラミブジン、ロピナビル＋リトナビル＋ジドブジン＋ラミブジン、テノホビル＋ラミブジン、およびフマル酸テノホビルジソプロキシル＋エムトリシタビン＋リルピビリン塩酸塩、ロピナビル、リトナビル、ジドブジンおよびラミブジン；V a c c－4 xおよびロミデプシン；ならびにA P H－0 8 1 2が挙げられる。

10

【0240】

他のH I V薬物

H I Vを処置するための他の薬物の例としては、アセマンナン、アリスポリビル (a l i s p o r i v i r)、B a n L e c、デフェリプロン、G a m i m u n e、メトエンケファリン (m e t e n k e f a l i n)、ナルトレキソン、プロラスチン、R E P 9、R P I－M N、V S S P、H l v i r a l、S B－7 2 8－T、1, 5－ジカフェオイルキナ酸 (1, 5－d i c a f f e o y l q u i n i c a c i d)、r H I V 7－s h l－T A R－C C R 5 R Z、A A V－e C D 4－I g 遺伝子療法、M a z F 遺伝子療法、B l o c k A i d e、A B X－4 6 4、A G－1 1 0 5、A P H－0 8 1 2、B I T－2 2 5、C Y T－1 0 7、H G T V－4 3、H P H－1 1 6、H S－1 0 2 3 4、I M O－3 1 0 0、I N D－0 2、M K－1 3 7 6、M K－8 5 0 7、M K－8 5 9 1、N O V－2 0 5、P A－1 0 5 0 0 4 0 (P A－0 4 0)、P G N－0 0 7、S C Y－6 3 5、S B－9 2 0 0、S C B－7 1 9、T R－4 5 2、T E V－9 0 1 1 0、T E V－9 0 1 1 2、T E V－9 0 1 1 1、T E V－9 0 1 1 3、R N－1 8、I m m u g l o、およびV I R－5 7 6が挙げられる。

20

【0241】

H I Vプロテアーゼ阻害剤

H I Vプロテアーゼ阻害剤の例としては、アンブレナビル、アタザナビル、ブレカナビル (b r e c a n a v i r)、ダルナビル、ホスアンブレナビル、ホスアンブレナビルカルシウム、インジナビル、硫酸インジナビル、ロピナビル、ネルフィナビル、メシル酸ネルフィナビル、リトナビル、サキナビル、メシル酸サキナビル、チプラナビル、D G－1 7、T M B－6 5 7 (P P L－1 0 0)、T－1 6 9、B L－0 0 8、およびT M C－3 1 0 9 1 1が挙げられる。

30

【0242】

H I V逆トランスクリプターゼ阻害剤

逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤の例としては、ダピビリン (d a p i v i r i n e)、デラビルジン、メシル酸デラビルジン、ネビラピン、エファビレンツ、エトラビリン、レンチナン、ネビラピン、リルピビリン、A I C－2 9 2、K M－0 2 3、およびV M－1 5 0 0が挙げられる。

40

【0243】

いくつかの実施形態において、逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオシドまたは非ヌクレオチド阻害剤の例としては、ダピビリン、デラビルジン、メシル酸デラビルジン、ネビラピン、エファビレンツ、エトラビリン、レンチナン、ネビラピン、リルピビリン、A I C－2 9 2、K M－0 2 3、P C－1 0 0 5、およびV M－1 5 0 0が挙げられる。

【0244】

逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤の例としては、アデホビル、アデホビルジピボキシル、アズブジン (a z v u d i n e)、エムトリシ

50

タビン、テノホビル、テノホビルアラフェナミド、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、VIDEX（登録商標）およびVIDEX EC（登録商標）（ジダノシン、ddl）、アバカビル、硫酸アバカビル、アロブジン（allovudine）、アプリシタビン（apricitabine）、センサブジン（censavudine）、ジダノシン、エルブシタビン、フェスチナビル（festinavir）、フォサルブジンチドキシル（fosalvudine tidoxil）、CMX-157、ダピピリン、ネビラピン、エトラピリン、OCR-5753、オロチン酸テノホビルジソプロキシル、フォジブジンチドキシル（fozivudine tidoxil）、ラミブジン、ホスファジド（phosphazide）、スタブジン、ザルシタビン、ジドブジン、GS-9131、GS-9148、ならびにKP-1461が挙げられる。

10

【0245】

HIVインテグラーゼ阻害剤

HIVインテグラーゼ阻害剤の例としては、エルビテグラビル、クルクミン、クルクミンの誘導体、チコリ酸（chicoric acid）、チコリ酸の誘導体、3, 5-ジカフェオイルキナ酸、3, 5-ジカフェオイルキナ酸の誘導体、アウリントリカルボン酸、アウリントリカルボン酸の誘導体、カフェイン酸フェネチルエステル、カフェイン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、ラルテグラビル、ドルテグラビル、JTK-351、ビクテグラビル（bictegrovir）、AVX-15567、カボテグラビル（長時間作用型注射剤）、ジケトキノリン-4-1誘導体、インテグラーゼ-LEDGF阻害剤、ledgin、M-522、M-532、NSC-310217、NSC-371056、NSC-48240、NSC-642710、NSC-699171、NSC-699172、NSC-699173、NSC-699174、スチルベンジスルホン酸、T-169およびカボテグラビルが挙げられる。

20

【0246】

HIV非触媒部位（またはアロステリック）インテグラーゼ阻害剤（NCINI）の例としては、CX-05045、CX-05168、およびCX-14442が挙げられる。

30

【0247】

HIV侵入阻害剤

HIV侵入（融合）阻害剤の例としては、セニクリビロク（cenicriviroc）、CCR5阻害剤、gp41阻害剤、CD4結合阻害剤、gp120阻害剤、およびCXCR4阻害剤が挙げられる。

【0248】

CCR5阻害剤の例としては、アプラビロク（aplaviroc）、ビクリビロク（vicriviroc）、マラビロク、セニクリビロク、PRO-140、アダプタビル（adaptavir）（RAP-101）、ニフェビロク（nifeviroc）（TD-0232）、抗GP120/CD4またはCCR5二重特異性抗体、B-07、MB-66、ポリペプチドC25P、TD-0680、およびvMIP（Haimipu）が挙げられる。

40

【0249】

gp41阻害剤の例としては、アルブビルジド（albuvirtide）、エンフビルチド（enfuvirtide）、BMS-986197、エンフビルチドバイオバター、エンフビルチドバイオシミラー、HIV-1融合阻害剤（P26-Bapc）、ITV-1、ITV-2、ITV-3、ITV-4、PIE-12三量体およびシフビルチド（sifuvirtide）が挙げられる。

【0250】

CD4結合阻害剤の例としては、イバリズマブ（ibalizumab）およびCAD

50

Aアナログが挙げられる。

【0251】

gp120阻害剤の例としては、Radha-108（レセプトル（receptol））3B3-PE38、BanLec、ベントナイトベースのナノメディシン、ホステムサビルトロメタミン（fostemsavir tromethamine）、IQP-0831、およびBMS-663068が挙げられる。

【0252】

CXCR4阻害剤の例としては、プレリキサホル（plerixafor）、ALT-1188、N15ペプチド、およびvMIP（Haimipu）が挙げられる。

【0253】

HIV成熟阻害剤

HIV成熟阻害剤の例としては、BMS-955176およびGSK-2838232が挙げられる。

【0254】

潜伏逆転剤

潜伏逆転剤の例としては、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤、ベルケードなどのプロテアソーム阻害剤、プロテインキナーゼC（PKC）アクチベーター、BET-ブロモドメイン4（BRD4）阻害剤、イオノマイシン、PMA、SAHA（スベルアニリノヒドロキサム酸（suberanilohydroxamic acid）、すなわち、スベロイル、アニリド、およびヒドロキサム酸）、IL-15、JQ1、ジスルフラム（disulfiram）、アムホテリシンB、ならびにラルガゾール（largazole）アナログおよびGSK-343などのユビキチン阻害剤が挙げられる。

【0255】

HDAC阻害剤の例としては、ロミデプシン、ポリノスタット、およびパノビノスタットが挙げられる。

【0256】

PKCアクチベーターの例としては、インドラクタム（indolactam）、プロストラチン、インゲノールB（ingenol B）、およびDAG-ラクトンが挙げられる。

【0257】

カプシド阻害剤

カプシド阻害剤の例としては、カプシド重合阻害剤またはカプシド破壊化合物、HIVヌクレオカプシドp7（NCp7）阻害剤（例えばアゾジカーボンアミド）、HIV p24カプシドタンパク質阻害剤、AVI-621、AVI-101、AVI-201、AVI-301、およびAVI-CAN1-15シリーズが挙げられる。

【0258】

いくつかの実施形態において、カプシド阻害剤の例としては：

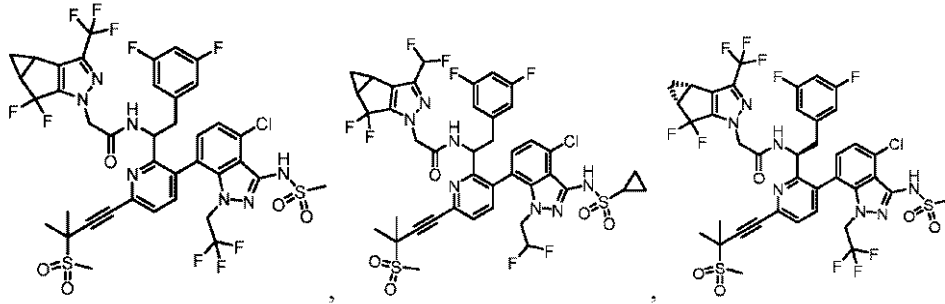
【0259】

10

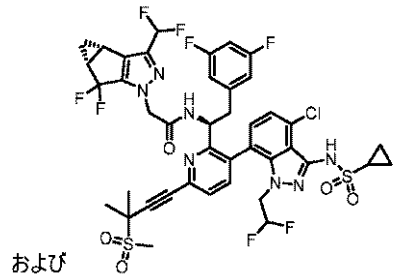
20

30

【化 5 2】



10



および

【 0 2 6 0】

、またはその薬学的に受容可能な塩が挙げられる。

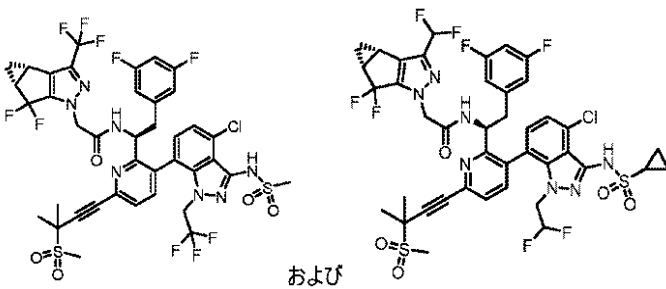
20

【 0 2 6 1】

いくつかの実施形態において、カプシド阻害剤は：

【 0 2 6 2】

【化 5 3】



および

30

【 0 2 6 3】

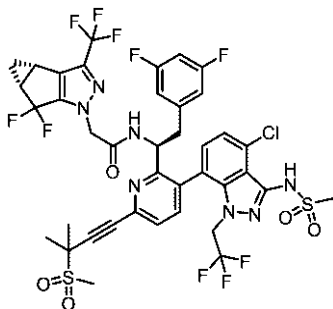
、またはその薬学的に受容可能な塩から選択される。

【 0 2 6 4】

いくつかの実施形態において、カプシド阻害剤は：

【 0 2 6 5】

【化 5 4】



40

【 0 2 6 6】

、またはその薬学的に受容可能な塩である。

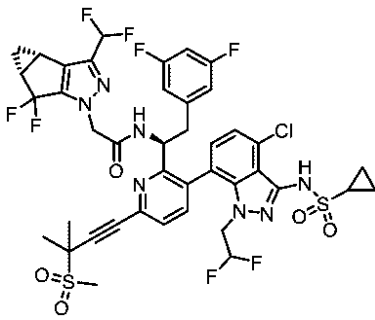
【 0 2 6 7】

いくつかの実施形態において、カプシド阻害剤は：

50

【0268】

【化55】



10

【0269】

、またはその薬学的に受容可能な塩である。

【0270】

免疫ベースの療法

免疫ベースの療法の例としては、トール様受容体モジュレーター（例えば、t l r 1、t l r 2、t l r 3、t l r 4、t l r 5、t l r 6、t l r 7、t l r 8、t l r 9、t l r 10、t l r 11、t l r 12、およびt l r 13）；プログラム細胞死タンパク質1（Pd-1）モジュレーター；プログラム死-リガンド1（Pd-L1）モジュレーター；IL-15アゴニスト；デルマビル（DermaVir）；インターロイキン-7；プラケニル（plaqueenil）（ヒドロキシクロロキン）；プロロイキン（proleukin）（アルデスロイキン、IL-2）；インターフェロンアルファ；インターフェロンアルファ-2b；インターフェロンアルファ-n3；ペグ化インターフェロンアルファ；インターフェロンガンマ；ヒドロキシ尿素；ミコフェノール酸モフェチル（MPA）およびそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル（MMF）；リバビリン；リントトリモド（rintatolimod）、ポリマーポリエチレンイミン（PEI）；ゲボン（gepon）；リントトリモド；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；BMS-936559；CYT-107、インターロイキン-15/Fc融合タンパク質、ノルムフェロン（normferon）、ペグインターフェロンアルファ-2a、ペグインターフェロンアルファ-2b、組換えインターロイキン-15、RPI-MN、GS-9620、およびIR-103が挙げられる。

20

30

【0271】

いくつかの実施形態において、免疫ベースの療法の例としては、トール様受容体モジュレーター（例えば、t l r 1、t l r 2、t l r 3、t l r 4、t l r 5、t l r 6、t l r 7、t l r 8、t l r 9、t l r 10、t l r 11、t l r 12、およびt l r 13）；プログラム細胞死タンパク質1（Pd-1）モジュレーター；プログラム死-リガンド1（Pd-L1）モジュレーター；IL-15アゴニスト；デルマビル；インターロイキン-7；プラケニル（ヒドロキシクロロキン）；プロロイキン（アルデスロイキン、IL-2）；インターフェロンアルファ；インターフェロンアルファ-2b；インターフェロンアルファ-n3；ペグ化インターフェロンアルファ；インターフェロンガンマ；ヒドロキシ尿素；ミコフェノール酸モフェチル（MPA）およびそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル（MMF）；リバビリン；リントトリモド、ポリマーポリエチレンイミン（PEI）；ゲボン；リントトリモド；IL-12；WF-10；VGV-1；MOR-22；BMS-936559；CYT-107、インターロイキン-15/Fc融合タンパク質、ノルムフェロン、ペグインターフェロンアルファ-2a、ペグインターフェロンアルファ-2b、組換えインターロイキン-15、RPI-MN、GS-9620、STINGモジュレーター、RIG-Iモジュレーター、NOD2モジュレーター、およびIR-103が挙げられる。

40

【0272】

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3K）阻害剤

50

PI3K阻害剤の例としては、イデラリシブ (idelalisib)、アルペリシブ (alpelisib)、ブパルリシブ (buparlisib)、CAIオロテート、コパンリシブ (copanlisib)、デュベリシブ (duvelisib)、ゲダトリシブ (gedatolisib)、ネラチニブ (neratinib)、パヌリシブ (panulisib)、ペリホシン (perifosine)、ピクチリシブ (pictilisib)、ピララリシブ (pilaralisib)、プキチニブメシレート (puquitinib mesylate)、リゴセルチブ (rigoseritib)、リゴセルチブナトリウム、ソノリシブ (sonolisib)、タセリシブ (taselisib)、AMG-319、AZD-8186、BAY-1082439、CLR-1401、CLR-457、CUDC-907、DS-7423、EN-3342、GSK-2126458、GSK-2269577、GSK-2636771、INCB-040093、LY-3023414、MLN-1117、PQR-309、RG-7666、RP-6530、RV-1729、SAR-245409、SAR-260301、SF-1126、TGR-1202、UCB-5857、VS-5584、XL-765、およびZSTK-474が挙げられる。

10

【0273】

アルファ-4/ベータ-7アンタゴニスト

インテグリンアルファ-4/ベータ-7アンタゴニストの例としては、PTG-100、TRK-170、アブリルマブ (abrilumab)、エトロリズマブ (etrolizumab)、カロテグラストメチル (carotegrast methyl)、およびベドリズマブ (vedolizumab) が挙げられる。

20

【0274】

HIV抗体、二重特異性抗体、および「抗体様」治療用タンパク質

HIV抗体、二重特異性抗体、および「抗体様」治療用タンパク質の例としては、DARTs (登録商標)、DUOBODIES (登録商標)、BITES (登録商標)、XmAbs (登録商標)、TandAbs (登録商標)、Fab誘導体、bnABs (広域中和HIV-1抗体)、BMS-936559、TMB-360、およびHIV gp120またはgp41を標的とするもの、HIVを標的とする抗体動員分子、抗CD63モノクローナル抗体、抗GBウイルスC抗体、抗GP120/CD4、CCR5二重特異性抗体、抗nef単一ドメイン抗体、抗Rev抗体、ラクダ科由来抗CD18抗体、ラクダ科由来抗ICAM-1抗体、DCVax-001、gp140標的化抗体、gp41ベースのHIV治療用抗体、ヒト組換えmAb (PGT-121)、イバリズマブ、Immuglo、MB-66が挙げられる。

30

【0275】

このような様式でHIVを標的とするものの例としては、バビツキシマブ (bavituximab)、UB-421、C2F5、C2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、3-BNC-117、PGT145、PGT121、MDX010 (イピリムマブ (ipilimumab))、VRC01、A32、7B2、10E8、VRC-07-523、VRC-HIVMAB080-00-AB、MGD-014およびVRC07が挙げられる。

40

【0276】

いくつかの実施形態において、このような様式でHIVを標的とするものの例としては、バビツキシマブ、UB-421、C2F5、2G12、C4E10、C2F5+C2G12+C4E10、8ANC195、3BNC117、3BNC60、10-1074、PGT145、PGT121、PGT-151、PGT-133、MDX010 (イピリムマブ)、DH511、N6、VRC01 PGDM1400、A32、7B2、10E8、10E8v4、CAP256-VRC26.25、DRVIA7、VRC-07-523、VRC-HIVMAB080-00-AB、VRC-HIVMAB060-00-AB、MGD-014およびVRC07が挙げられる。HIV二重特異性抗体の例としては、MGD014が挙げられる。

50

【0277】

薬物動態学的エンハンサー

薬物動態学的エンハンサーの例としては、コビスタットおよびリトナビルが挙げられる。

【0278】

さらなる治療剤

さらなる治療剤の例としては、WO 2004/096286 (Gilead Sciences)、WO 2006/015261 (Gilead Sciences)、WO 2006/110157 (Gilead Sciences)、WO 2012/003497 (Gilead Sciences)、WO 2012/003498 (Gilead Sciences)、WO 2012/145728 (Gilead Sciences)、WO 2013/006738 (Gilead Sciences)、WO 2013/159064 (Gilead Sciences)、WO 2014/100323 (Gilead Sciences)、US 2013/0165489 (University of Pennsylvania)、US 2014/0221378 (Japan Tobacco)、US 2014/0221380 (Japan Tobacco)、WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim)、WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim)、WO 2013/006792 (Pharma Resources)、US 20140221356 (Gilead Sciences)、US 20100143301 (Gilead Sciences) および WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim) に開示される化合物が挙げられる。

【0279】

HIVワクチン

HIVワクチンの例としては、ペプチドワクチン、組換えサブユニットタンパク質ワクチン、生ベクターワクチン、DNAワクチン、CD4由来ペプチドワクチン、ワクチン組み合わせ物、rgp120 (AIDSVAX)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、モノマーgp120 HIV-1サブタイプCワクチン、レミューン (Remune)、ITV-1、コントレビル (Contre Vir)、Ad5-ENVA-48、DCVax-001 (CDX-2401)、Vacc-4x、Vacc-C5、VAC-3S、マルチクレード (multiclade) DNA組換えアデノウイルス-5 (rAd5)、ペンバックス (Pennvax)-G、ペンバックス-GP、HIV-TriMix-mRNAワクチン、HIV-LAMP-vax、Ad35、Ad35-GRIN、NAcGM3/VSSP ISA-51、ポリ-ICLCアジュバント化ワクチン、Tat Immune、GTU-multiHIV (FIT-06)、gp140 [デルタ] V2、TV1+MF-59、rVSV IN HIV-1 gag ワクチン、SeV-Gag ワクチン、AT-20、DNK-4、ad35-Grin/ENV、TBC-M4、HIVAX、HIVAX-2、NYVAC-HIV-PT1、NYVAC-HIV-PT4、DNA-HIV-PT123、rAAV1-PG9DP、GOVX-B11、GOVX-B21、TVI-HIV-1、Ad-4 (Ad4-env クレード C (Clade C) + Ad4-mGag)、EN41-UGR7C、EN41-FPA2、PreVaxTat、AE-H、MYM-V101、CombiHIVvac、ADVAX、MYM-V201、MVA-CMDR、DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)、MVATG-17401、ETV-01、CDX-1401、rcAD26、MOS1、HIV-Env、Ad26、Mod、HIV ワクチン、AGS-004、AVX-101、AVX-201、PEP-6409、SAV-001、ThV-01、TL-01、TUTI-16、VGX-3300、IHV-001、およびウイルス様粒子ワクチン、例えば偽ビリオンワクチン、CombiVICHvac、LFn-p24 B/C 融合ワクチン、GTUベースのDNAワクチン、HIV gag/pol/nef/env DNA ワクチン、抗TAT

10

20

30

40

50

H I V ワクチン、結合体ポリペプチドワクチン、樹状細胞ワクチン、g a g ベースの D N A ワクチン、G I - 2 0 1 0、g p 4 1 H I V - 1 ワクチン、H I V ワクチン (P I K A アジュバント)、I i - k e y / M H C I I 型エピトープハイブリッドペプチドワクチン、I T V - 2、I T V - 3、I T V - 4、L I P O - 5、マルチクレード E n v ワクチン、M V A ワクチン、P e n n v a x - G P、p p 7 1 欠損 H C M V ベクター H I V g a g ワクチン、組換えペプチドワクチン (H I V 感染)、N C I、r g p 1 6 0 H I V ワクチン、R N A c t i v e H I V ワクチン、S C B - 7 0 3、T a t O y i ワクチン、T B C - M 4、治療用 H I V ワクチン、U B I H I V g p 1 2 0、V a c c - 4 x + ロミデプシン、バリエーション g p 1 2 0 ポリペプチドワクチン、r A d 5 g a g - p o l e n v A / B / C ワクチンが挙げられる。

10

【0280】

いくつかの実施形態において、H I V ワクチンの例としては、ペプチドワクチン、組換えサブユニットタンパク質ワクチン、生ベクターワクチン、D N A ワクチン、C D 4 由来ペプチドワクチン、ワクチン組み合わせ物、r g p 1 2 0 (A I D S V A X)、A L V A C H I V (v C P 1 5 2 1) / A I D S V A X B / E (g p 1 2 0) (R V 1 4 4)、モノマー g p 1 2 0 H I V - 1 サブタイプ C ワクチン、レミューン、I T V - 1、コントロール、A d 5 - E N V A - 4 8、D C V a x - 0 0 1 (C D X - 2 4 0 1)、V a c c - 4 x、V a c c - C 5、V A C - 3 S、マルチクレード D N A 組換えアデノウイルス - 5 (r A d 5)、ペンバックス - G、ペンバックス - G P、H I V - T r i M i x - m R N A ワクチン、H I V - L A M P - v a x、A d 3 5、A d 3 5 - G R I N、N A c G M 3 / V S S P I S A - 5 1、ポリ - I C L C アジュバント化ワクチン、T a t I m m u n e、G T U - m u l t i H I V (F I T - 0 6)、g p 1 4 0 [デルタ] V 2、T V 1 + M F - 5 9、r V S V I N H I V - 1 g a g ワクチン、S e V - G a g ワクチン、A T - 2 0、D N K - 4、a d 3 5 - G r i n / E N V、T B C - M 4、H I V A X、H I V A X - 2、N Y V A C - H I V - P T 1、N Y V A C - H I V - P T 4、D N A - H I V - P T 1 2 3、r A A V 1 - P G 9 D P、G O V X - B 1 1、G O V X - B 2 1、T V I - H I V - 1、A d - 4 (A d 4 - e n v クレード C + A d 4 - m G a g)、E N 4 1 - U G R 7 C、E N 4 1 - F P A 2、P r e V a x T a t、A E - H、M Y M - V 1 0 1、C o m b i H I V v a c、A D V A X、M Y M - V 2 0 1、M V A - C M D R、D N A - A d 5 g a g / p o l / n e f / n e v (H V T N 5 0 5)、M V A T G - 1 7 4 0 1、E T V - 0 1、C D X - 1 4 0 1、r c A D 2 6、M O S 1、H I V - E n v、A d 2 6、M o d、H I V ワクチン、A G S - 0 0 4、A V X - 1 0 1、A V X - 2 0 1、P E P - 6 4 0 9、S A V - 0 0 1、T h V - 0 1、T L - 0 1、T U T I - 1 6、V G X - 3 3 0 0、I H V - 0 0 1、およびウイルス様粒子ワクチン、例えば偽ビリオンワクチン、C o m b i V I C H v a c、L F n - p 2 4 B / C 融合ワクチン、G T U ベースの D N A ワクチン、H I V g a g / p o l / n e f / e n v D N A ワクチン、抗 T A T H I V ワクチン、結合体ポリペプチドワクチン、樹状細胞ワクチン、g a g ベースの D N A ワクチン、G I - 2 0 1 0、g p 4 1 H I V - 1 ワクチン、H I V ワクチン (P I K A アジュバント)、I i - k e y / M H C I I 型エピトープハイブリッドペプチドワクチン、I T V - 2、I T V - 3、I T V - 4、L I P O - 5、マルチクレード E n v ワクチン、M V A ワクチン、P e n n v a x - G P、p p 7 1 欠損 H C M V ベクター H I V g a g ワクチン、組換えペプチドワクチン (H I V 感染)、N C I、r g p 1 6 0 H I V ワクチン、R N A c t i v e H I V ワクチン、S C B - 7 0 3、T a t O y i ワクチン、T B C - M 4、治療用 H I V ワクチン、U B I H I V g p 1 2 0、V a c c - 4 x + ロミデプシン、バリエーション g p 1 2 0 ポリペプチドワクチン、r A d 5 g a g - p o l e n v A / B / C ワクチン、D N A、H T I および M V A、H T I が挙げられる。

20

30

40

【0281】

H I V 併用療法

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能

50

な塩は、A T R I P L A（登録商標）（エファビレンツ、フマル酸テノホビルジソプロキシ
シル、およびエムトリシタビン）；C O M P L E R A（登録商標）（E V I P L E R A（
登録商標）；リルピビリン、フマル酸テノホビルジソプロキシシル、およびエムトリシタビ
ン）；S T R I B I L D（登録商標）（エルビテグラビル、コビシスタット、フマル酸テ
ノホビルジソプロキシシル、およびエムトリシタビン）；ツルバダ（登録商標）（フマル酸
テノホビルジソプロキシシルおよびエムトリシタビン；T D F + F T C）；D E S C O V Y
（登録商標）（テノホビルアラフェナミドおよびエムトリシタビン）；O D E F S E Y（
登録商標）（テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン、およびリルピビリン）；G
E N V O Y A（登録商標）（テノホビルアラフェナミド、エムトリシタビン、コビシスタ
ット、およびエルビテグラビル）；アデホビル；アデホビルジピボキシシル；コビシスタ
ット；エムトリシタビン；テノホビル；テノホビルジソプロキシシル；フマル酸テノホビルジ
ソプロキシシル；テノホビルアラフェナミド；テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩；
T R I U M E Q（登録商標）（ドルテグラビル、アバカビル、およびラミブジン）；ドル
テグラビル、硫酸アバカビル、およびラミブジン；ラルテグラビル；ラルテグラビルおよ
びラミブジン；マラビロク；エンフビルチド；A L U V I A（登録商標）（カレトラ（登
録商標）；ロピナビルおよびリトナビル）；コンビビル（登録商標）（ジドブジンおよび
ラミブジン；A Z T + 3 T C）；エプジコム（登録商標）（L I V E X A（登録商標）；
硫酸アバカビルおよびラミブジン；A B C + 3 T C）；T R I Z I V I R（登録商標）（
硫酸アバカビル、ジドブジン、およびラミブジン；A B C + A Z T + 3 T C）；リルピビ
リン；リルピビリン塩酸塩；硫酸アタザナビルおよびコビシスタット；アタザナビルおよ
びコビシスタット；ダルナビルおよびコビシスタット；アタザナビル；硫酸アタザナビル
；ドルテグラビル；エルビテグラビル；リトナビル；硫酸アタザナビルおよびリトナビル
；ダルナビル；ラミブジン；プロラスチン；ホスアンプレナビル；ホスアンプレナビルカル
シウム エファビレンツ；エトラビリン；ネルフィナビル；メシル酸ネルフィナビル；
インターフェロン；ジダノシン；スタブジン；インジナビル；硫酸インジナビル；テノホ
ビルおよびラミブジン；ジドブジン；ネビラピン；サキナビル；メシル酸サキナビル；アル
デスロイキン；ザルシタビン；チプラナビル；アンプレナビル；デラビルジン；メシル
酸デラビルジン；R a d h a - 1 0 8（レセプトル）；ラミブジンおよびフマル酸テノホ
ビルジソプロキシシル；エファビレンツ、ラミブジン、およびフマル酸テノホビルジソプロ
キシシル；ホスファジド；ラミブジン、ネビラピン、およびジドブジン；アバカビル；なら
びに硫酸アバカビルから選択される、1種、2種、3種、4種、またはそれより多くのさら
なる治療剤と組み合わせられる。

【0282】

上に列挙されたさらなる治療剤は、上に列挙されたクラスのうちの1つより多くに含ま
れ得ることが、当業者によって理解される。具体的なクラスは、これらのクラスに列挙さ
れる化合物の機能性を限定することを意図されない。

【0283】

具体的な実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可
能な塩は、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤およ
び逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレオシド阻害剤と組み合わせられる。別の具体
的な実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩
は、逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、およびH
I Vプロテアーゼ阻害化合物と組み合わせられる。さらなる実施形態において、本明細書
中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、逆トランスクリプターゼのH
I Vヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤、逆トランスクリプターゼのH I V非ヌクレ
オシド阻害剤、および薬物動態学的エンハンサーと組み合わせられる。特定の実施形態に
おいて、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、少なくとも
1つの逆トランスクリプターゼのH I Vヌクレオシド阻害剤、およびインテグラーゼ阻害
剤、および薬物動態学的エンハンサーと組み合わせられる。別の実施形態において、本明
細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、2つの逆トランスクリプ

10

20

30

40

50

ターゼのH I Vヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤と組み合わせられる。

【0284】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、またはテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせられる。

【0285】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、またはテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩と組み合わせられる。

10

【0286】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、硫酸アバカビル、ビクテグラビル、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群より選択される第一のさらなる治療剤、ならびにエムトリシタビンおよびラミブジンからなる群より選択される第二のさらなる治療剤と組み合わせられる。

【0287】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、フマル酸テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド、およびテノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩からなる群より選択される第一のさらなる治療剤、ならびに第二のさらなる治療剤と組み合わせられ、ここでこの第二のさらなる治療剤は、エムトリシタビンである。

20

【0288】

いくつかの実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、カプシド阻害剤（単数または複数）（例えば、カプシド重合阻害剤および／またはカプシド破壊化合物）と組み合わせられる。

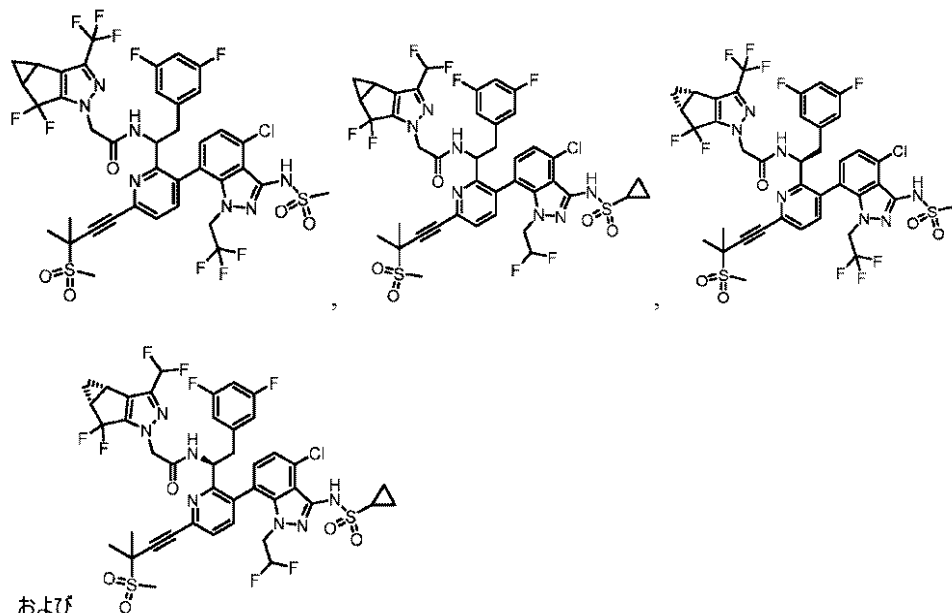
【0289】

いくつかの実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は：

30

【0290】

【化56】



40

50

【0291】

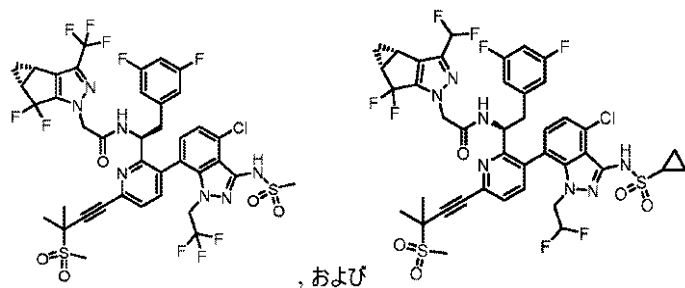
、またはその薬学的に受容可能な塩から選択される、（約10～約1000mg）のカプシド阻害剤と組み合わせられる。

【0292】

いくつかの実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は：

【0293】

【化57】



10

【0294】

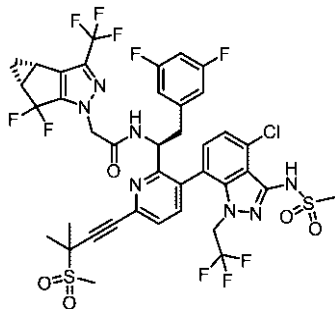
から選択されるカプシド阻害剤またはその薬学的に受容可能な塩と組み合わせられる。

【0295】

いくつかの実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は：

【0296】

【化58】



30

【0297】

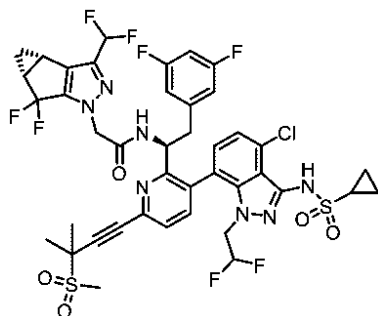
、またはその薬学的に受容可能な塩と組み合わせられる。

【0298】

いくつかの実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は：

【0299】

【化59】



40

【0300】

、またはその薬学的に受容可能な塩と組み合わせられる。

【0301】

50

本明細書中に開示される化合物（例えば、式（I）の任意の化合物）は、1種またはそれより多くのさらなる治療剤と、式（I）の化合物の任意の投薬量（例えば、1 mg～1 000 mgの化合物）で、組み合わせられ得る。

【0302】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、5～30 mgのテノホビルアラフェナミド（テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、もしくはテノホビルアラフェナミドの形態、またはテノホビルアラフェナミドの溶媒和物の任意の塩）と組み合わせられる。特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、5～30 mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミド、および200 mgのエムトリシタビンと組み合わせられる。特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、5～10 mg、5～15 mg、5～20 mg、5～25 mg、25～30 mg、20～30 mg、15～30 mg、または10～30 mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミド、および200 mgのエムトリシタビンと組み合わせられる。特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、10 mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミド、および200 mgのエムトリシタビンと組み合わせられる。特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、25 mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、またはテノホビルアラフェナミド、および200 mgのエムトリシタビンと組み合わせられる。本明細書中に開示されるような化合物（例えば、式（I）の化合物）は、投薬量の各組み合わせが具体的に個々に列挙されていると同様に、本明細書中に提供される薬剤と、化合物の任意の投薬量（例えば、1 mg～1 000 mgの化合物）で、組み合わせられ得る。

【0303】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、200～400 mgのフマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、またはテノホビルジソプロキシル、および200 mgのエムトリシタビンと組み合わせられる。特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、200～250 mg、200～300 mg、200～350 mg、250～350 mg、250～400 mg、350～400 mg、300～400 mg、または250～400 mgのフマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、またはテノホビルジソプロキシル、および200 mgのエムトリシタビンと組み合わせられる。特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、300 mgのフマル酸テノホビルジソプロキシル、ヘミフマル酸テノホビルジソプロキシル、またはテノホビルジソプロキシル、および200 mgのエムトリシタビンと組み合わせられる。本明細書中に開示されるような化合物（例えば、式（I）の化合物）は、投薬量の各組み合わせが具体的に個々に列挙されていると同様に、本明細書中に提供される薬剤と、化合物の任意の投薬量（例えば、1 mg～1 000 mgの化合物）で、組み合わせられ得る。

【0304】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、HIVヌクレオシドまたはヌクレオチド阻害剤およびインテグラーゼ阻害剤と組み合わせられる。特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩は、GS-9131およびビクテグラビルと組み合わせられる。

【0305】

1つの実施形態において、1種またはそれより多く（例えば、1種、2種、3種、1種もしくは2種、または1種～3種）さらなる治療剤と組み合わせた、本明細書中に開示さ

10

20

30

40

50

れる化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含むキットが提供される。

【0306】

産児制限（避妊）併用療法

産児制限（避妊）のために使用される治療剤としては、酢酸シプロテロン、デソゲストレル、ジエノゲスト（dienogest）、ドロスピレノン（drospirenone）、吉草酸エストラジオール、エチニルエストラジオール、エチノジオール、エトノゲストレル（etonogestrel）、レボメフォレート（levomefolate）、レボノルゲストレル、リネストレノール、酢酸メドロキシプロゲステロン、メストラノール、ミフェプリストン、ミソプロストール、ノメゲストロールアセテート、ノルエルゲストロミン（norelgestromin）、ノルエチンドロン、ノルエチノドレル（noretynodrel）、ノルゲチスメート（norgestimate）、オルメロキシフェン（ormeloxifene）、セゲステルソンアセテート（segesterone acetate）、ウリプリスタルアセテート（ulipristal acetate）、およびこれらの任意の組み合わせが挙げられる。

10

【0307】

遺伝子療法および細胞治療

遺伝子をサイレントにするための遺伝子改変；感染した細胞を直接殺傷するための遺伝的アプローチ；感染した細胞に対する免疫応答を増強するために患者自身の免疫系の大部分を置き換えるように、感染した細胞を殺傷するために患者自身の免疫系を活性化するように、または感染した細胞を見つけて殺傷するように設計された、免疫細胞の注入；感染に対する内因性免疫応答性をさらに変更するように細胞活性を改変するための遺伝的アプローチが挙げられる、遺伝子療法および細胞治療。

20

【0308】

樹状細胞治療の例としては、AGS-004が挙げられる。

【0309】

遺伝子エディタ

ゲノム編集系は、CRISPR/Cas9系、ジンクフィンガーヌクレアーゼ系、TALEN系、ホーミングエンドヌクレアーゼ系、およびメガヌクレアーゼ（megannuclease）系からなる群より選択される。

【0310】

HIVを標的とするCRISPR/Cas9系の例としては、EBT101が挙げられる。

30

【0311】

CAR-T細胞治療

キメラ抗原受容体（CAR）を発現するように操作された免疫エフェクター細胞の集団であり、このCARは、HIV抗原結合ドメインを含む。このHIV抗原は、HIVエンベロープタンパク質またはその一部分、gp120またはその一部分、gp120上のCD4結合部位、gp120上のCD4誘導結合部位、gp120上のNグリカン、gp120のV2、gp41上の膜近位領域を含む。この免疫エフェクター細胞は、T細胞またはNK細胞である。いくつかの実施形態において、このT細胞は、CD4⁺ T細胞、CD8⁺ T細胞、またはこれらの組み合わせである。

40

【0312】

HIV CAR-Tの例としては、VC-CAR-Tが挙げられる。

【0313】

TCR-T細胞治療

TCR-T細胞は、ウイルス感染した細胞の表面に存在するHIV由来ペプチドを標的化するように操作される。

【0314】

本明細書中に開示される方法のうちの特定の実施形態は、薬物動態学的エンハンサーの投与を除外する。例えば、本明細書中に開示される特定の方法において、本明細書中に開

50

示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩での処置中に、被験体は、薬物動態学的エンハンサー（例えば、コピシスタットまたはリトナビル）を投与されない。従って、特定の実施形態において、ヒト免疫不全ウイルス（H I V）感染を処置または予防する方法が提供され、この方法は、治療有効量の、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、その処置または予防を必要とする被験体に投与する工程を包含し、ここでこの処置は、薬物動態学的エンハンサーの投与を含まない。特定の実施形態において、ヒト免疫不全ウイルス（H I V）感染を処置または予防する方法が提供され、この方法は、治療有効量の、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に受容可能な塩を、その処置または予防を必要とする被験体に 1 日 1 回投与する工程を包含し、ここでこの処置は、薬物動態学的エンハンサーの投与を含まない。

10

【0315】

本開示はまた、下記の実施例の節に記載される、P、S、AおよびI中間体の全てを提供する。

【実施例】

【0316】

本明細書中に記載される新規化合物を調製するための方法は、当業者に明らかであり、適切な手順が、例えば、下記の反応スキームおよび実施例に記載されている。

【0317】

第1. 1～1. 8節は、式Iの化合物を組み立てるための例示的な合成スキームを提供する。第2. 1～2. 4節は、本明細書中で使用されるような、中間体I、中間体P、中間体S、および中間体Aの調製を示す。第3節は、実施例の合成および化合物を提供する。第4節は、生物学的活性を示す。

20

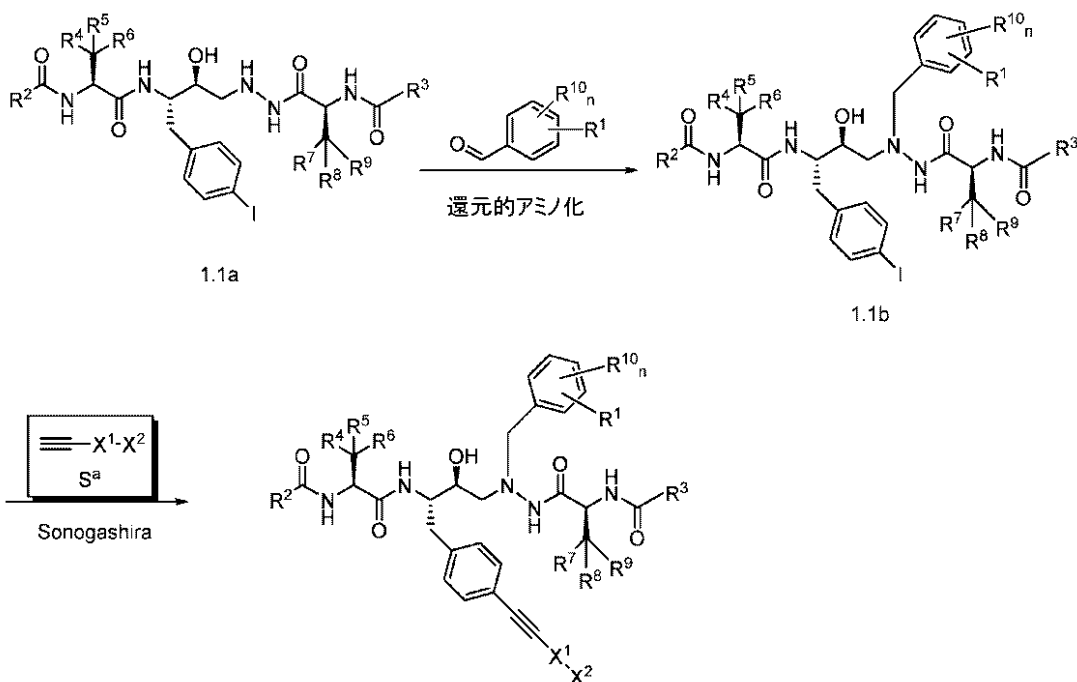
【0318】

1. 一般スキーム

スキーム1. 1

【0319】

【化60】



30

40

【0320】

スキーム1. 1は、化合物1. 1 aの置換ベンズアルデヒド（中間体P）での還元的アミノ化で開始する、式Iの範囲内の化合物の一般合成を示す。還元的アミノ化は、例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどのシアノ水素化ホウ素試薬を用いて達成され得る。その後、SonogashiraカップリングまたはSuzukiカップリングなどの金

50

属触媒カップリング。化合物 1. 1b とアルキニル中間体 S^a との Sonogashira カップリングは、式 I の化合物を与える。

【0321】

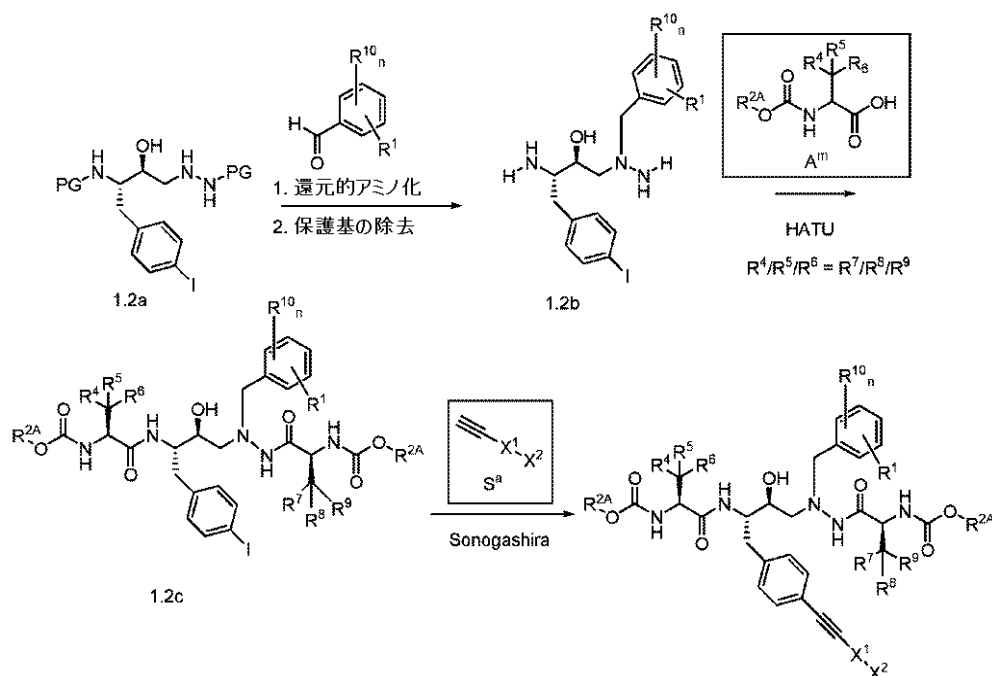
実施例 1～130、219、および 224～245 を、この一般戦略により（適切な中間体 P の、対応する有機ハロゲン化物ペプチド中間体 I での還元的アミノ化、その後、適切な中間体 S との Sonogashira カップリングにより）調製した。実施例 1 は、式 I の化合物をスキーム 1. 1 に従って調製するために適切な、例示的な反応条件および試薬を提供する。

【0322】

スキーム 1. 2

【0323】

【化 6 1】



【0324】

スキーム 1. 2 は、保護されたアミノヒドラジニルヨードフェニルブタノール（化合物 1. 2a）の還元的アミノ化を用いる、式 I の範囲内の化合物の一般合成を示す。化合物 1. 2a のための例示的な保護基（PG）としては、*t*-ブチルカルボニル（BOC）保護基、およびフルオレニルメチルオキシカルボニル（FMOC）が挙げられる。化合物 1. 2a の置換ベンズアルデヒド中間体 P での還元的アミノ化は、その保護基の除去後、化合物 1. 2b を与える。還元的アミノ化は、非限定的な例として、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて達成され得る。化合物 1. 2b とアミノ酸中間体 A^m との HATU カップリングは、化合物 1. 2c を与える。化合物 1. 2c とアルキン中間体 S^a との Sonogashira カップリングは、式 I の化合物を与える。

【0325】

実施例 133～180 および 220 を、この一般戦略（適切な P のアミノヒドラジニルヨードフェニルブタノールとの還元的アミノ化、その後、 A^m の HATU カップリング、次いでその後、アルキニル中間体 S^a との Sonogashira カップリング）により調製した。実施例 133 は、式 I の化合物をスキーム 1. 2 に従って調製するために適切な、例示的な反応条件および試薬を提供する。

【0326】

スキーム 1. 3

【0327】

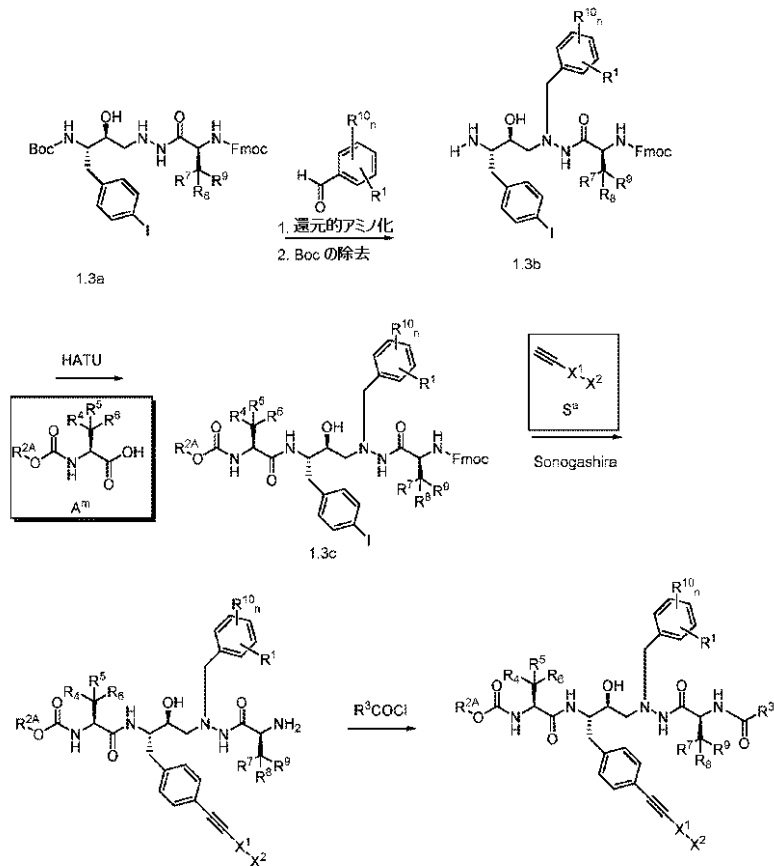
10

20

30

40

【化 6 2】



10

20

【 0 3 2 8 】

スキーム 1. 3 は、保護された有機ハロゲン化物化合物 1. 3 a のベンズアルデヒド中間体 P での還元的アミノ化、および化合物 1. 3 b を与えるための Boc 除去で開始する、式 I の範囲内の化合物の一般合成を示す。還元的アミノ化は、非限定的な例として、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて達成され得る。Boc 除去は、非限定的な例として、トリフルオロ酢酸または塩酸を用いて達成され得る。化合物 1. 3 b とアミノ酸中間体 A^m との HATU カップリングは、中間体ペプチド 1. 3 c を与える。中間体ペプチド 1. 3 c とアルキニル中間体 S^a との Sonogashira カップリングは、中間体 1. 3 d を与える。化合物 1. 3 d の塩化アシルとのその後の反応は、式 I の化合物を与える。

30

【 0 3 2 9 】

実施例 183～186 を、この一般ストラテジーにより調製した。実施例 183 は、本発明の化合物をスキーム 1. 3 に従って調製するために適切な、例示的な反応条件および試薬を提供する。

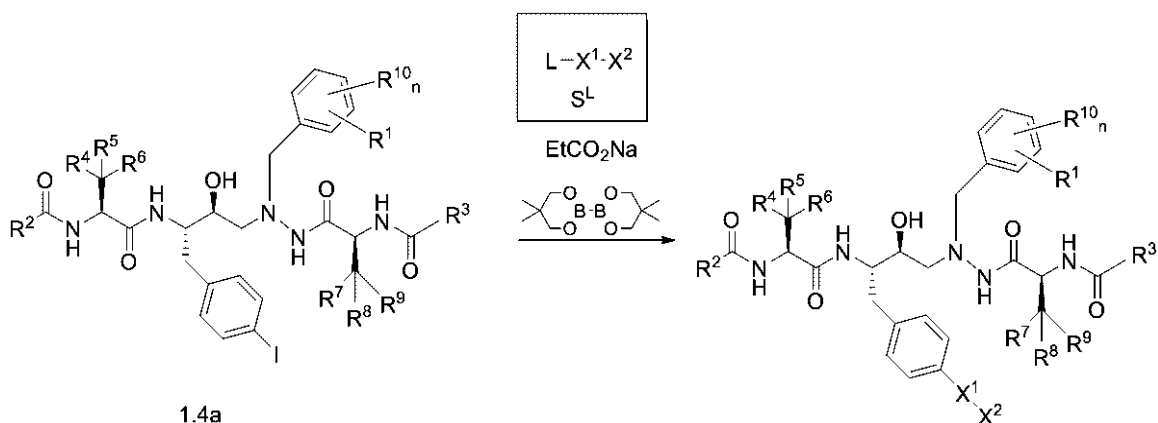
【 0 3 3 0 】

スキーム 1. 4

40

【 0 3 3 1 】

【化 6 3】



10

【0 3 3 2】

X^1 は、スキーム 1. 4 に例示されるように、ハロフェニルに直接導入され得る。この例において、有機ハロゲン化物中間体 S^L (L がヨード、ブromo、またはクロロである、上に示されるもの) は、ボリル化—Suzuki 反応によって、化合物 1. 4 a とカップリングされる。実施例 188 ~ 201 を、スキーム 1. 4 に示される方法を使用して調製した。例示的な反応条件は、実施例 188 に見られる。

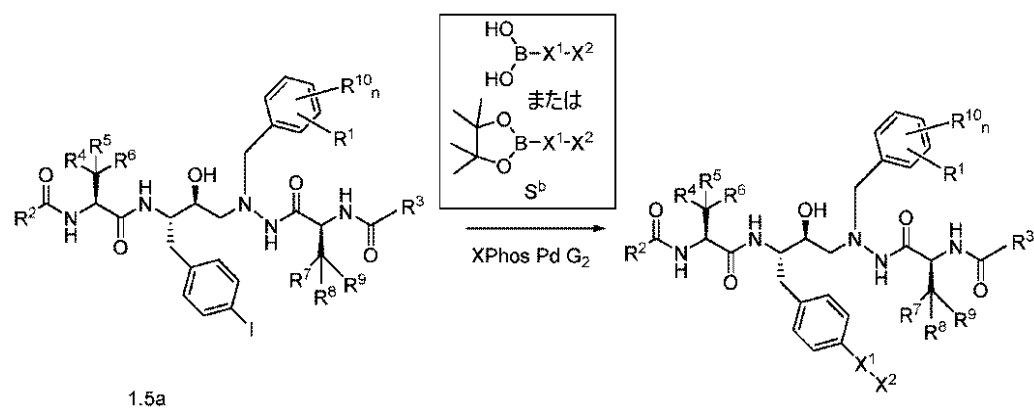
【0 3 3 3】

スキーム 1. 5

20

【0 3 3 4】

【化 6 4】



30

【0 3 3 5】

あるいは、 X^1 は、ボロン酸またはボロン酸エステル (中間体 S^b) と化合物 1. 5 a との金属触媒カップリングによって、導入され得る。この反応は、 $XPhos Pd G_2$ を用いて実施される。 $XPhos$ は、 $XPhos$ が 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であるとしても公知である。 $Pd G_2$ は、クロロ (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-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) である。実施例 202 ~ 211 および 218 を、スキーム 1. 5 に従って調製した。実施例 202 は、この転換のための例示的な反応条件を提供する。

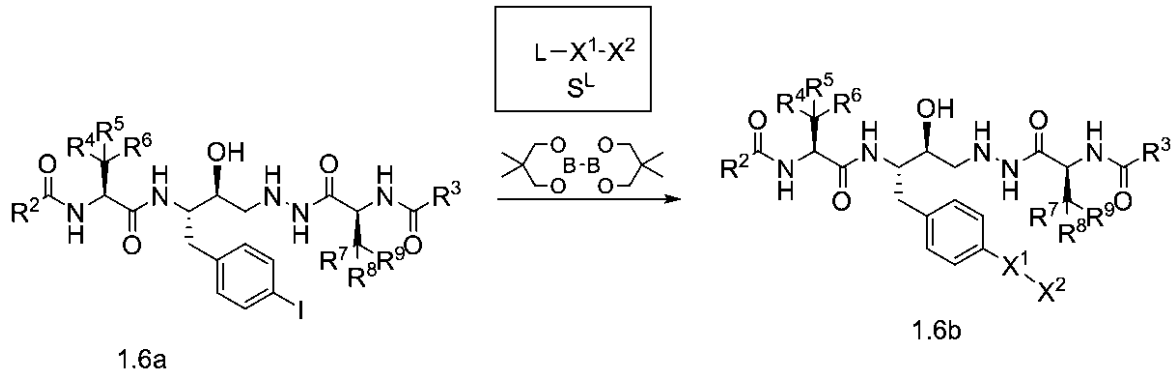
40

【0 3 3 6】

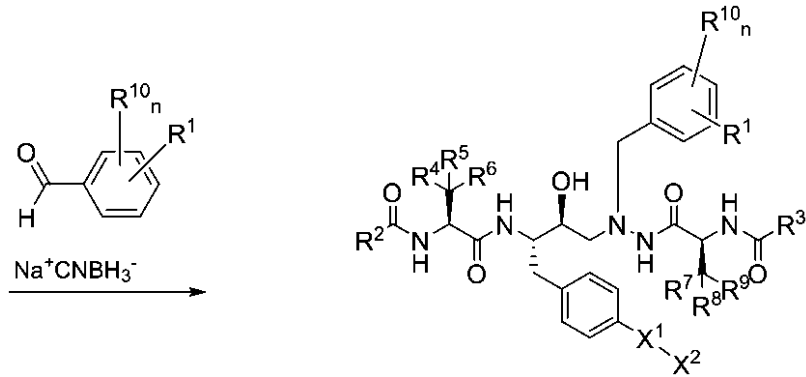
スキーム 1. 6

【0 3 3 7】

【化 6 5】



10



20

【 0 3 3 8 】

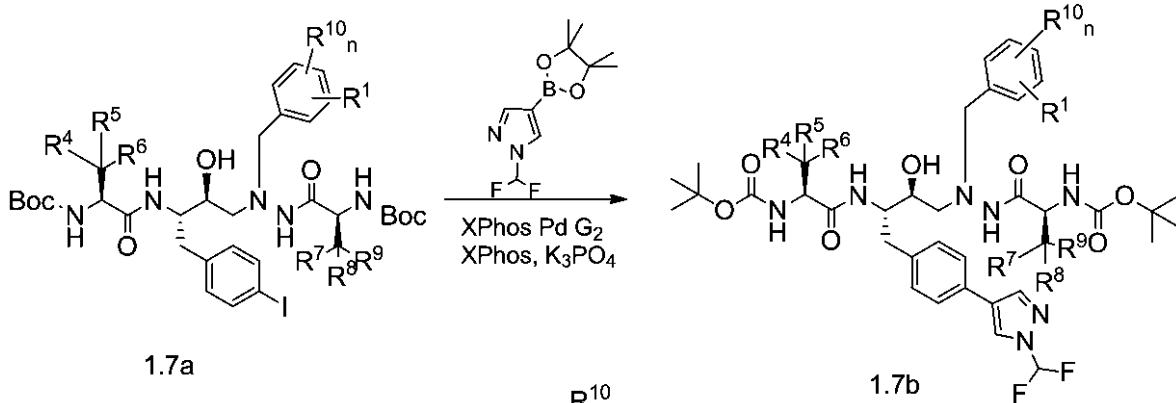
実施例 2 1 2 を、スキーム 1 . 6 に従って作製した。実施例 2 1 2 は、スキーム 1 . 6 に従う転換のための例示的な反応条件を提供する。

【 0 3 3 9 】

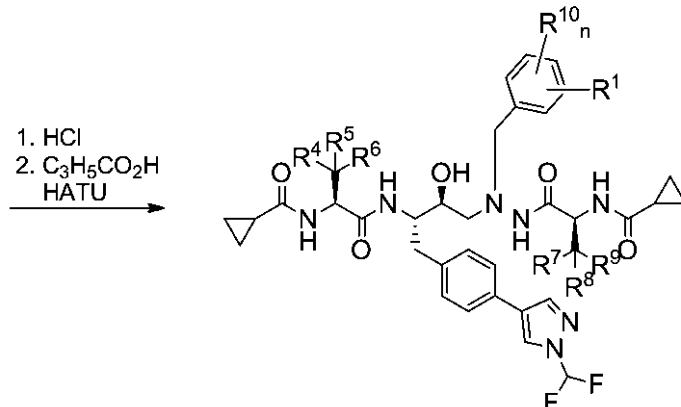
スキーム 1 . 7

【 0 3 4 0 】

【化 6 6】



30



40

【 0 3 4 1 】

50

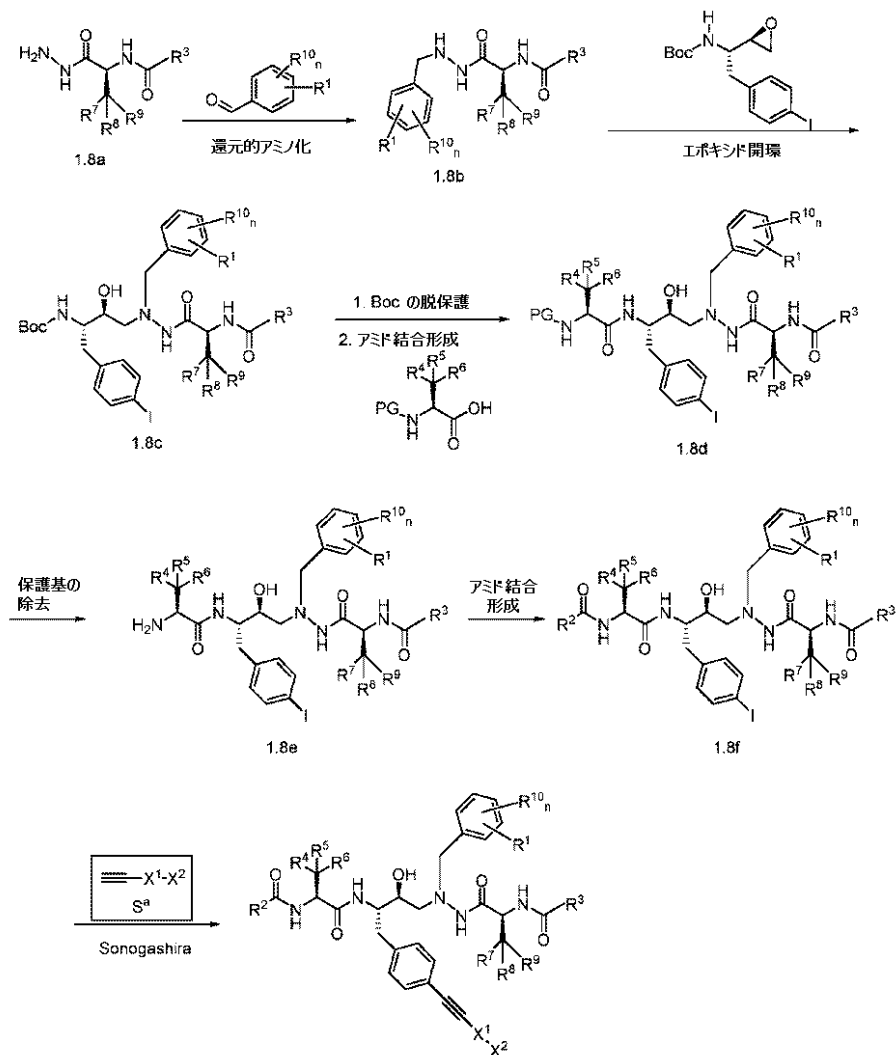
スキーム 1. 7 は、Suzuki クロスカップリング、その後、Boc 脱保護およびアミド結合形成の例を示す。例示的な反応条件は、実施例 2 1 3 に見られる。実施例 2 1 4 ~ 2 1 7 は、同じ一般戦略および適切な酸塩化物物を使用する、様々な R^2 基および R^3 基の導入を示す。

【0342】

スキーム 1. 8

【0343】

【化 6 7】



【0344】

スキーム 1. 8 は、化合物 1. 8 a の置換ベンズアルデヒド（中間体 P）での還元的アミノ化で開始する、式 I の範囲内の化合物の一般合成を示す。化合物 1. 8 a の置換ベンズアルデヒド中間体 P での還元的アミノ化は、化合物 1. 8 b を与える。還元的アミノ化は、非限定的な例として、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを用いて達成され得る。その後の、((S)-2-(4-ヨードフェニル)-1-((R)-オキシラン-2-イル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチルのエポキシド開環は、化合物 1. 8 c を与える。その後の Boc 除去、その後のアミド結合形成は、化合物 1. 8 d を与える。Boc 除去は、非限定的な例として、トリフルオロ酢酸または塩酸を用いて達成され得る。アミド結合形成は、非限定的な例として、カルボン酸および HATU などの試薬を用いて達成され得る。その後の保護基の除去は、化合物 1. 8 e を与える。その後のアミド結合形成は、化合物 1. 8 f を与える。アミド結合形成は、非限定的な例として、カルボン酸および HATU などの試薬を用いて達成され得る。その後、Sonogashira カップリングまたは Suzuki カップリングなどの金属触媒カップリングが実施され得る。化合物 1.

8 dとアルキニル中間体 S^aとのSonogashiraカップリングは、式 I の化合物を与える。

【0345】

実施例 221～223を、この一般ストラテジーにより調製した。

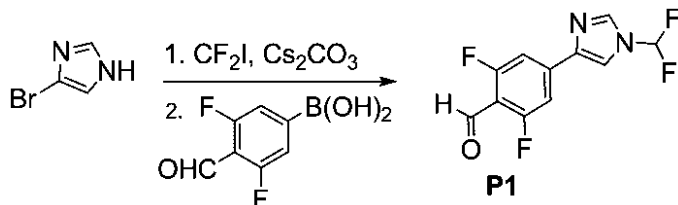
【0346】

2. 中間体の合成

2. 1 P中間体の合成

【0347】

【化68】



10

【0348】

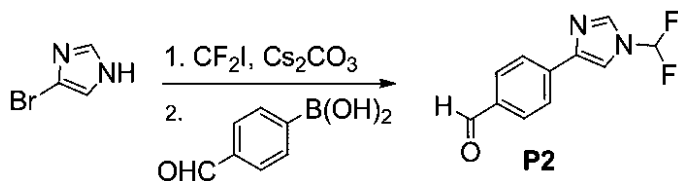
4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド (P1)。4-ブロモ-1H-イミダゾール (1 g、6.8 mmol)、炭酸セシウム (44430 mg、136.36 mmol)、およびジフルオロヨードメタン (THF中10 wt%、20 ml、10.62 mmol) の、75 mLの密封容器内の懸濁物を、50℃で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、次いでセライトで濾過した。そのフィルターケーキをEtOAcで洗浄した。その濾液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして注意深く濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (17%～47%のEtOAc/Hex) により精製して、1.3 gの位置異性体の混合物を得た。この混合物を、ジオキサン (11 ml) 中の3,5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニルボロン酸 (1.6 g、8.58 mmol)、XPhos Pd G2 (0.4 g、0.26 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 (0.12 g、0.26 mmol)、リン酸三カリウム (2 M, 3.3 ml) と合わせ、そしてアルゴンで10分間脱気し、次いで100℃で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、その残渣をEtOAcで希釈し、そしてブラインで2回洗浄し、次いで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 (23%～92%のEtOAc/Hex) により精製して、所望の異性体P1を得た。MS (ESI) m/z 259.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.32 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.16 (t, J = 60.8 Hz, 1H)。

20

30

【0349】

【化69】



40

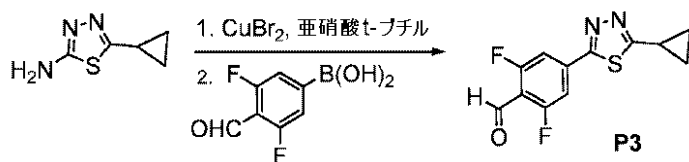
【0350】

4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)ベンズアルデヒド (P2)。表題化合物P2を、中間体P1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに(4-ホルミルフェニル)ボロン酸を利用して調製した。MS (ESI) m/z 223.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.02 (s, 1H), 8.01 - 7.89 (m, 5H), 7.62 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 60.9 Hz, 1H)。

50

【0351】

【化70】

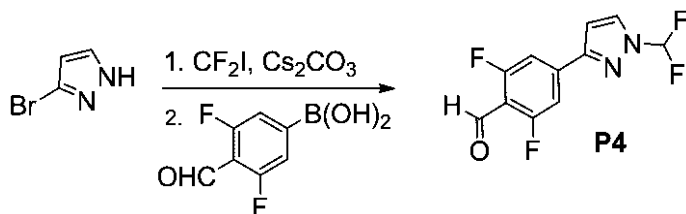


【0352】

4-((5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド (P3)。臭化第二銅 (3.8 g、17 mmol) および亜硝酸tert-ブチル (2.53 ml、21.25 mmol) のMeCN (78 mL) 中の不均質な溶液に、攪拌棒、サイドアーム入口を備える3つ口フラスコ内で、アルゴン下で、5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール-2-アミン (2 g、14.16 mmol) を、発熱反応であるのでゆっくりと添加し、そしてアルゴン下で室温で一晩攪拌した。この反応混合物を78 mLの飽和NH₄Cl (aq) でクエンチし、そしてジエチルエーテルで抽出し、そしてその有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。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/Hex) により精製した。その生成物 (0.28 g、1.34 mmol) を、ジオキサン (4.9 ml) 中の3,5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニルボロン酸 (0.5 g、2.69 mmol)、XPhos Pd G2 (0.15 g、0.09 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 (45.06 mg、0.09 mmol)、リン酸三カリウム (2 M、1.34 ml) と合わせ、そしてアルゴンで10分間脱気し、次いで100℃で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、その残渣をEtOAcで希釈し、そしてブラインで2回洗浄し、次いで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 (21%~100%のEtOAc/Hex) により精製して、所望の異性体P3を得た。MS (ESI) m/z 267.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.37 (s, 1H), 7.56 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 5.30 (d, J = 0.7 Hz, 0H), 2.47 (dt, J = 8.1, 3.7 Hz, 1H), 1.55 (s, 5H), 1.33 (dd, J = 8.3, 4.1 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 4.4 Hz, 5H), 0.92 - 0.79 (m, 2H)。

【0353】

【化71】



【0354】

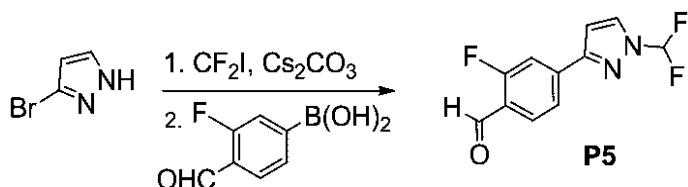
4-((1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド (P4) の合成。150 mLの耐圧容器内で、3-ブロモ-1H-ピラゾール (8 g、54.43 mmol)、炭酸セシウム (53.2 g、163.29 mmol)、およびジフルオロヨードメタン (THF中10 wt. %, 200 ml、106.23 mmol) の懸濁物を45℃で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、次いでセライトで濾過した。そのフィルターケーキをEt₂O (3×150 mL) で洗浄した。その濾液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして注意深く濃縮して (20℃の浴、100 mbの減圧)、約17 gの1.5:1の比の位置異性体、および依然として存在する溶媒を得た。この粗製物を、ジオキサン (150 mL) および水 (50 mL) 中の3,5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニルボロン酸 (12.65 g、68.

0.3 mmol)、酢酸パラジウム (0.31 g、1.381 mmol)、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン (1.171 g、3.265 mmol) および炭酸カリウム (22.80 g、164.96 mmol) と合わせ、この混合物をアルゴンで10分間脱気し、次いで100℃で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、その残渣をEtOAcで希釈し、そしてブラインで2回洗浄し、次いで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 (5%~15%のEtOAc/Hex) により精製した。混合した画分を再結晶し (5:1のHex/EtOAc)、合わせた純粋な生成物により、P4を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.35 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 60.5 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1H)。

10

【0355】

【化72】



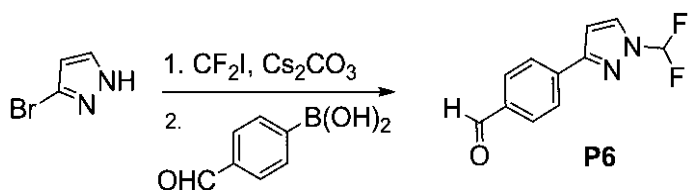
【0356】

4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フルオロベンズアルデヒド (P5) の合成。表題化合物 P5 を、中間体 P4 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに (3-フルオロ-4-ホルミルフェニル) ボロン酸を利用して調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.41 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0, 7.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 2H), 6.55 (d, J = 1.7 Hz, 1H)。

20

【0357】

【化73】



30

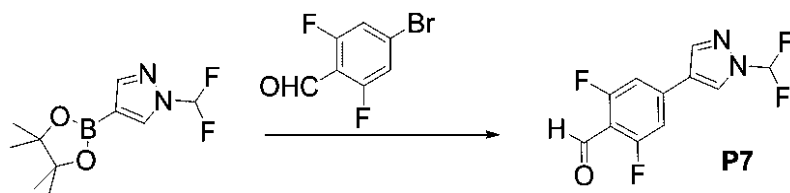
【0358】

4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアルデヒド (P6) の合成。表題化合物 P6 を、中間体 P4 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに (4-ホルミルフェニル) ボロン酸を利用して調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.05 (s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 4H), 7.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H)。

【0359】

【化74】

40



【0360】

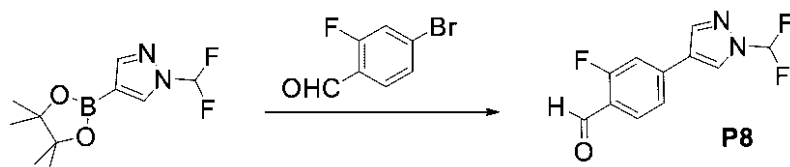
4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド (P7) の合成。1-ジフルオロメチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1.4

50

7 g、6.03 mmol)、4-ブロモ-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド (1.1 g、4.98 mmol)、酢酸パラジウム (0.03 g、0.12 mmol)、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン (0.11 g、0.3 mmol)、および炭酸カリウム (2.06 g、14.93 mmol) の、水 (7 ml) および 1,4-ジオキサン (22 ml) 中の懸濁物を、管内で、アルゴンで 10 分間脱気し、次いでこの管を密封し、そして 100 °C で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、その残渣を EtOAc で希釈し、そしてブラインで 2 回洗浄し、次いで 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% ~ 25% の EtOAc/Hex) により精製して、P7 を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.32 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.23 (t, J = 60.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 2H)。

【0361】

【化75】

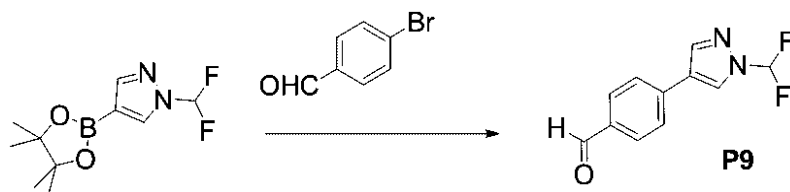


【0362】

4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンズアルデヒド (P8) の合成。表題化合物 P8 を、中間体 P7 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒドを利用して調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.35 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.98 (q, J = 0.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.1, 7.3 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 8.1, 1.7, 0.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H)。

【0363】

【化76】

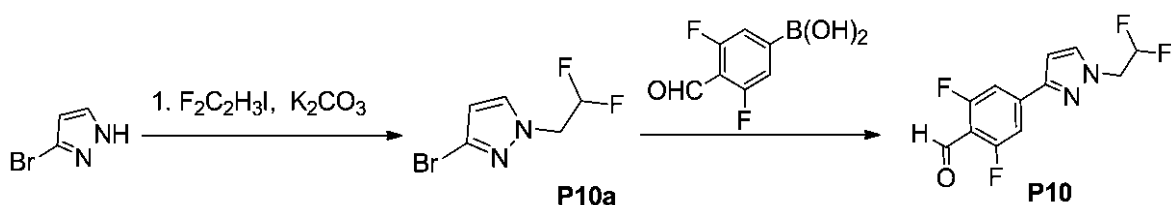


【0364】

4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアルデヒド (P9) の合成。表題化合物 P9 を、中間体 P7 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 4-ブロモベンズアルデヒドを利用して調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.02 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.96 - 7.90 (m, 2H), 7.71 - 7.66 (m, 2H), 7.24 (t, J = 0.14 Hz, 1H)。

【0365】

【化77】



【0366】

10

20

30

40

50

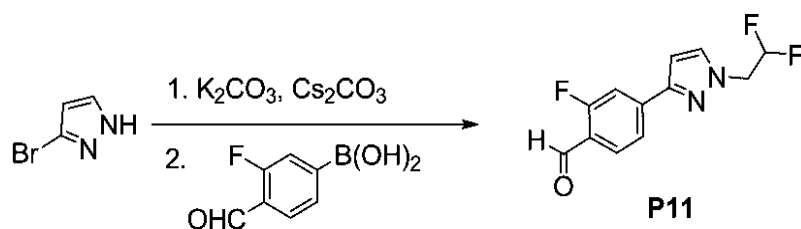
3-ブロモ-1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール(P10a)の合成。3-ブロモ-1H-ピラゾール(6g、42.86mmol)および炭酸カリウム(20.73g、150.03mmol)のDMF(20mL)中の溶液に、35℃で、1,1-ジフルオロ-2-ヨードエタン(24.68g、128.59mmol)の溶液を添加漏斗を介して滴下により添加した。この反応物を一晩攪拌し、次いで室温まで冷却し、エーテル/ヘキサンで希釈し、そしてブラインおよびNH₄Cl溶液で洗浄した。その有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(7%~25%のEtOAc/Hex)により精製して、P10a(5.4g、63.6%)を得た。MS (ESI) m/z 211.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.06 (tt, J = 55.4, 4.3 Hz, 1H), 4.41 (td, J = 13.3, 4.3 Hz, 2H)。

【0367】

4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド(P10)の合成。P10a(4.31g、0.02mol)を、2-メチルテトラヒドロフラン(20mL)および水(20mL)中で、3,5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニルボロン酸(4.96g、24.49mmol)、PdCl₂(tBu₂PPh)₂(570mg、0.92mmol)、およびリン酸三カリウム一水和物(1.0M、40.82mL)と合わせ、この混合物をアルゴンで10分間脱気し、次いで75℃で一晩加熱した。この反応物を室温まで冷却し、その有機層を分離し、そしてその水層をEtOAc中に抽出した。合わせた有機層を1MのHCl、次いでブラインで洗浄し、減圧下でフィルター濃縮し、その残渣をEtOAcで希釈し、そしてブラインで2回洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、再結晶した(1:3のEtOAc/ヘキサン)。分離した固体は、所望の異性体と未反応ボロン酸との混合物を含んだ。この混合物をシリカカラムクロマトグラフィー(70%~100%のDCM/Hex)により精製して、P10(2.3g、41%)を得た。MS (ESI) m/z 273.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.34 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 6.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.15 (tt, J = 55.3, 4.3 Hz, 1H), 4.52 (td, J = 13.5, 4.3 Hz, 2H)。

【0368】

【化78】

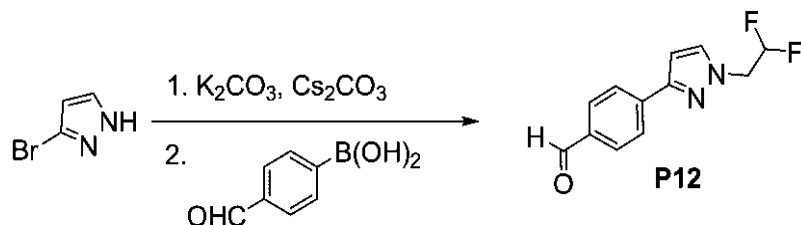


【0369】

4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-フルオロベンズアルデヒド(P11)の合成。表題化合物P11を、中間体P10の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに(3-フルオロ-4-ホルミルフェニル)ボロン酸を利用して調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.34 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 7.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.58 (m, 2H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (dt, J = 8.0, 1.0 Hz, 0H), 7.26 (dd, J = 10.7, 1.5 Hz, 0H), 6.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 1.9 Hz, 0H), 6.15 (tt, J = 55.4, 4.3 Hz, 1H), 4.52 (td, J = 13.5, 4.3 Hz, 2H)。

【0370】

【化 7 9】

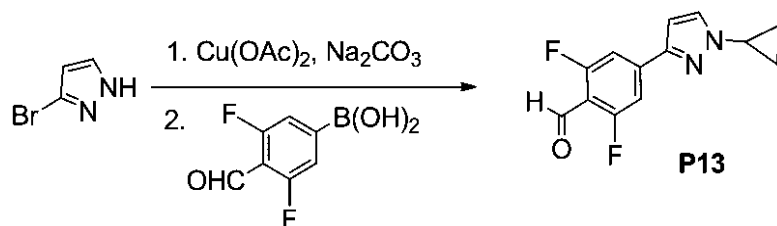


【0371】

4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアルデヒド (P12) の合成。表題化合物 P12 を、化合物 P10 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに (4-ホルミルフェニル) ボロン酸を利用して調製した。MS (ESI) m/z 273.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.34 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.47 - 7.38 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.15 (tt, $J = 55.3, 4.3$ Hz, 1H), 4.52 (td, $J = 13.5, 4.3$ Hz, 2H)。

【0372】

【化 8 0】



【0373】

4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド (P13) の合成。酢酸銅 (I) 無水物 (3.7 g、20.41 mmol) および 2,2'-ビピリジル (3.2 g、20.41 mmol) の DCE (40 mL) 中の懸濁物を脱気し、50℃まで温め、そして10分間攪拌し、その後、DCE (60 mL) 中の 3-ブロモ-1H-ピラゾール (3 g、20.41 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (5.3 g、20.41) および炭酸ナトリウム (4.8 g、44.91 mmol) に添加した。この反応物を 65℃で 48 時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、セライトフリットで濾過し、そして EtOAc ですすいだ。その濾液を減圧下で濃縮し、その残渣を EtOAc と NH_4Cl 溶液との間で分配し、その有機層を NH_4Cl 、 Na_2CO_3 溶液、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そしてシリカカラムクロマトグラフィー (10%~35%の EtOAc/Hex) により精製して、3-ブロモ-1-シクロプロピル-1H-ピラゾールを得た。

【0374】

3-ブロモ-1-シクロプロピル-1H-ピラゾール (1.5 g、8.18 mmol) を、3,5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニルボロン酸 (1.8 g、9.8 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{tBu}_2\text{PPh})_2$ (0.29 g、0.41 mmol)、およびリン酸三カリウム一水和物 (4.71 g、20.45 mmol) と、2-メチルテトラヒドロフラン (60 mL) および水 (60 mL) 中で合わせ、アルゴンで 10 分間脱気し、次いで 3 時間加熱還流させた。この反応混合物を室温まで冷却し、その有機層を分離し、そしてその水層を EtOAc 中に抽出した。合わせた有機層を 1M の HCl、次いでブラインで洗浄し、濾過し、そして減圧下で濃縮し、その残渣を EtOAc で希釈し、そしてブラインで 2 回洗浄し、次いで Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この混合物をシリカカラムクロマトグラフィー (50%~100%の DCM/Hex~10%の EtOAc/DCM) により精製して、P13 (1.2 g、49%) を得た。MS (ESI) m/z 249.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.33 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 6.57 (d

10

20

30

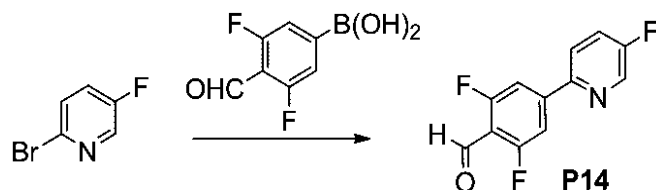
40

50

, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.66 (tt, $J = 7.4, 3.9$ Hz, 1H), 1.26 - 1.15 (m, 2H), 1.09 (qd, $J = 5.7, 2.4$ Hz, 2H)。

【0375】

【化81】



10

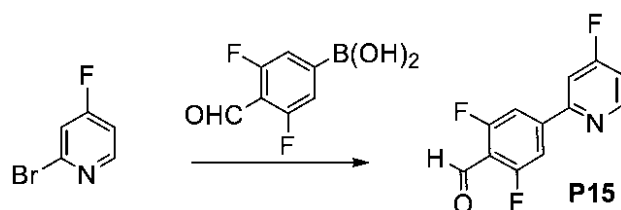
【0376】

2, 6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド (P14) の合成。2-ブロモ-5-フルオロピリジン (0.95 g、5.39 mmol)、3, 5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニルボロン酸 (0.8 g、4.3 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (302 mg、0.43 mmol)、および炭酸カリウム (1.49 g、10.76 mmol) の、DME (10 ml) と水 (5 ml) との混合物中の懸濁物を、アルゴンで10分間脱気し、次いで85℃で一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、その残渣をEtOAcで希釈し、そしてブラインで2回洗浄し、次いで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%~20%のEtOAc/Hex) により精製して、P14 (122 mg、12%) を得た。MS (ESI) m/z 238.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.38 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.78 (ddd, $J = 8.8, 4.2, 0.6$ Hz, 1H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.55 (ddd, $J = 8.8, 7.8, 2.9$ Hz, 1H)。

20

【0377】

【化82】



30

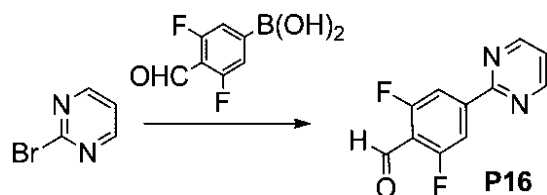
【0378】

2, 6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド (P15) の合成。表題化合物 P15 を、化合物 P14 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに2-ブロモ-4-フルオロピリジンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 238.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.39 (s, 1H), 8.70 (dd, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 9.9$ Hz, 3H), 7.48 (dd, $J = 9.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.11 (ddd, $J = 7.9, 5.5, 2.3$ Hz, 1H)。

40

【0379】

【化83】



【0380】

2, 6-ジフルオロ-4-(ピリミジン-2-イル)ベンズアルデヒド (P16) の合

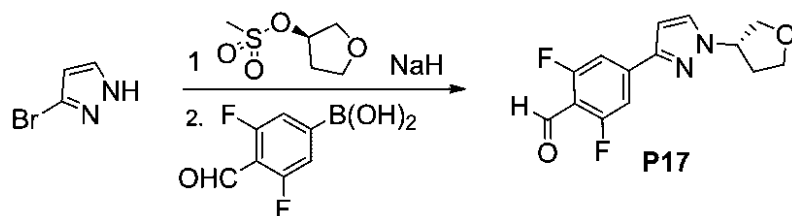
50

成。1, 2-ジメトキシエタン (30 ml) 中の2-ブロモピリミジン (1 g、6.29 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 (218.05 mg、0.19 mmol) を5分間脱気し、次いで水 (15 ml) を添加し、その後、3, 5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニルボロン酸 (1.4 g、7.55 mmol) および重炭酸ナトリウム (THF中1.0 M、1.59 g、18.87 mmol) を添加した。この反応混合物を85℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後に、この混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和NaHCO₃溶液およびブラインで洗浄し、次いで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 (0%~40%のEtOAc/Hexにより精製して、P16を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.42 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.16 - 8.03 (m, 2H), 7.32 (t, J = 4.8 Hz, 1H)。

10

【0381】

【化84】



【0382】

20

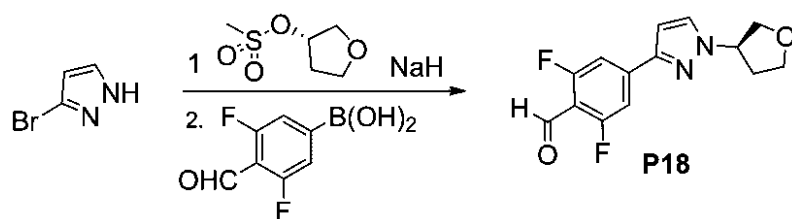
(S)-2, 6-ジフルオロ-4-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアルデヒド (P17)。氷浴内で冷却した、3-ブロモ-1H-ピラゾール (583 mg、3.97 mmol) のDMF (15 mL) 中の溶液に、水素化ナトリウム (60%の油分散物、241 mg、6.03 mmol) を添加した。1.5時間攪拌した後に、メタンスルホン酸 (R)-テトラヒドロフラン-3-イル (参考文献：国際出願第2013068458号) (998 mg、6.01 mmol) のDMF (5 mL) 中の溶液を添加し、そしてこの反応混合物を100℃まで一晩加熱した。この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そしてブラインで洗浄した。その有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、そしてその粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (20%~40%のEtOAc/Hexにより精製して、(S)-3-ブロモ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール (0.17 g、0.78 mmol) を得、この物質を、20 mLのマイクロ波バイアル内で、水 (2 ml) と1, 4-ジオキサン (6 ml) との混合物中の3, 5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニルボロン酸 (0.19 g、1 mmol)、酢酸パラジウム (6.5 mg、0.03 mmol)、ブチルジ-1-アダマンチルホスフィン (21.4 mg、0.06 mmol)、および炭酸カリウム (0.33 g、2.4 mmol) と合わせ、この混合物をアルゴンで5分間脱気した。この反応物を100℃で1.5時間マイクロ波処理し、次いで室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、次いでEtOAcで希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この混合物をシリカカラムクロマトグラフィー (20%~40%のEtOAc/hex) により精製して、P17を得た。MS (ESI) m/z 279.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.32 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.48 - 7.34 (m, 2H), 6.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.03 (ddt, J = 8.2, 5.8, 3.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.03 (m, 4H), 3.98 (td, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.51 (dtd, J = 13.4, 8.3, 7.1 Hz, 1H), 2.43 - 2.28 (m, 1H)。

30

40

【0383】

【化 8 5】

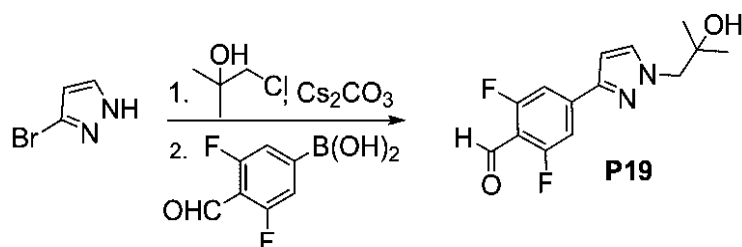


【 0 3 8 4】

(R)-2, 6-ジフルオロ-4-(1-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアルデヒド (P18)。表題化合物 P18 を、化合物 P17 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにメタンスルホン酸 (S)-テトラヒドロフラン-3-イル (参考文献：国際出願第 2013068458 号) を利用して調製した。MS (ESI) m/z 279.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d)
 δ 10.34 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 - 7.33 (m, 2H), 6.63 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.04 (ddt, $J = 9.0, 6.6, 3.5$ Hz, 1H), 4.27 - 4.04 (m, 4H), 3.99 (td, $J = 8.6, 5.5$ Hz, 1H), 2.52 (dtd, $J = 13.3, 8.2, 7.1$ Hz, 1H), 2.38 (dddd, $J = 13.3, 8.0, 5.5, 3.4$ Hz, 1H)。

【 0 3 8 5】

【化 8 6】

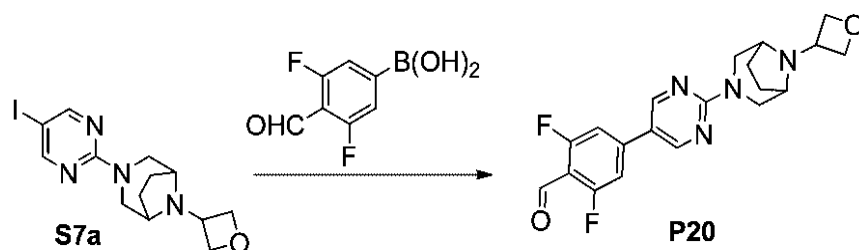


【 0 3 8 6】

2, 6-ジフルオロ-4-(1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアルデヒド (P19)。表題化合物 P19 を、化合物 P4 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 1-クロロ-2-メチルプロパン-2-オールを利用して調製した。MS (ESI) m/z 281.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.33 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 6.64 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 1.22 (s, 7H)。

【 0 3 8 7】

【化 8 7】



【 0 3 8 8】

2, 6-ジフルオロ-4-(2-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒド (P20) の合成。S7a (0. 14 g、3. 7 mmol)、(3, 5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニル) ボロン酸 (110. 29 mg、5. 9 mmol)、炭酸カリウム (0. 15 g、1 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 (20 m

10

20

30

40

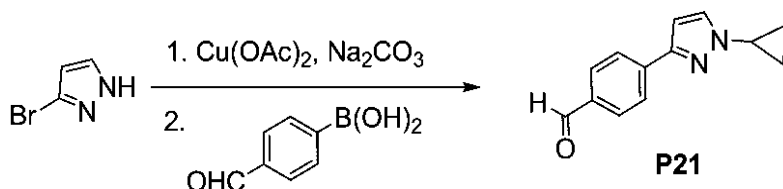
50

g、0.19 mmol) の、ジオキサン (15 ml) と水 (15 ml) との混合物中の懸濁物を 10 分間脱気した。この反応混合物を 85 °C で 3 時間加熱した。室温まで冷却した後に、この混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、次いで 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 (0% ~ 40% の EtOAc / Hex により精製して、P20 (99 mg、62%) を得た。MS (ESI) m/z 387.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.33 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.74 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.40 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.33 - 3.02 (m, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 1.55 (s, 2H)。

10

【0389】

【化88】



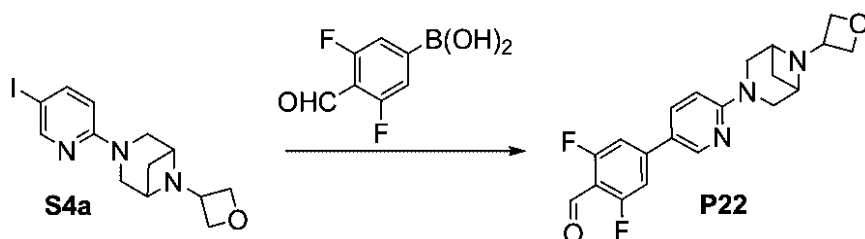
【0390】

4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)ベンズアルデヒド (P21) の合成。表題化合物 P21 を、化合物 P13 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに (4-ホルミルフェニル) ボロン酸を利用して調製した。MS (ESI) m/z 213.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.01 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.92 - 7.86 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 3.66 (tt, J = 7.4, 3.8 Hz, 1H), 1.22 - 1.15 (m, 2H), 1.11 - 1.03 (m, 2H)。

20

【0391】

【化89】



30

【0392】

2,6-ジフルオロ-4-(6-(6-(オキセタン-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアルデヒド (P22) の合成。S4a (0.53 g、1 mmol)、(3,5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニル) ボロン酸 (413.8 mg、2.0 mmol) および炭酸カリウム (0.16 g、4 mmol) による、および Cl₂Pd (tBu₂PPh)₂ (0.02 g、0.37 mmol) の、ジオキサン (15 ml) と水 (15 ml) との混合物中の懸濁物を 10 分間脱気した。この反応混合物を 60 °C で 3 時間加熱した。室温まで冷却した後に、この混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和 NaHCO₃ 溶液およびブラインで洗浄し、次いで 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% ~ 15% の (MeOH / (EtOAc 中 1% の E₃N)) により精製して、P22 (470 mg、85%) を得た。MS (ESI) m/z 372.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.34 (s, 1H), 8.52 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.71 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 3.87 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 3.57 (s, 4H), 2.78 (d,

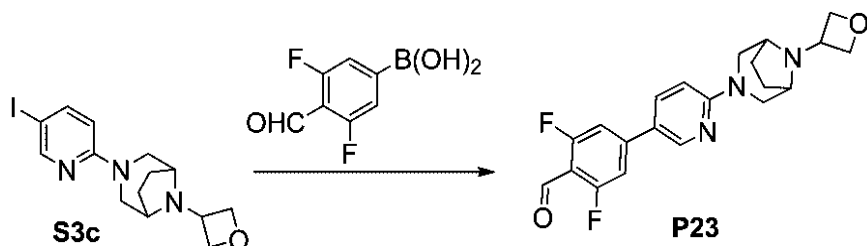
40

50

$J = 7.3 \text{ Hz}$, 1H), 1.64 (d, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 1H)。

【0393】

【化90】



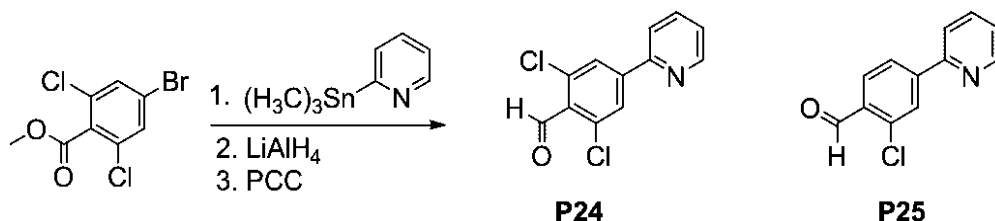
10

【0394】

2, 6-ジフルオロ-4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ベンズアルデヒド (P23) の合成。表題化合物 P23 を、化合物 P20 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S3c を利用して調製した。MS (ESI) m/z 386.1 $[M+H]^+$ 。

【0395】

【化91】



20

【0396】

2, 6-ジクロロ-4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド (P24) および 2-クロロ-4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド (P25) の合成。密封管内で、4-ブロモ-2, 6-ジクロロ安息香酸メチル (3. 18 g, 11. 2 mmol) および 2-(トリメチルスタンニル)ピリジン (1. 94 mL, 11. 2 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 (647. 1 mg, 0. 56 mmol) を DMF (25 mL) に懸濁させる。この混合物をアルゴンで 10 分間脱気し、100℃ まで 18 時間、次いで室温で加熱する。48 時間後、この反応物を EtOAc で希釈し、そして KF (50 mL の水中 3 g) およびブライン (3 回) で洗浄し、そして Na_2SO_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%~20% の EtOAc / ヘキサン) により精製して、2, 6-ジクロロ-4-(ピリジン-2-イル)安息香酸メチル (1. 5 g, 47. 5%) を得た。この物質を THF (25 mL) に溶解させ、0℃ まで冷却し、次いで水素化アルミニウムリチウム (0. 4 g, 10. 63 mmol) をゆっくりと添加し、この添加が完了した後に、この反応混合物を室温までゆっくりと温め、そして 1 時間攪拌し、次いで冷却して 0℃ まで戻し、水 (500 μ L) をゆっくりと添加し (激しい気体発生)、その後、NaOH (2 M, 500 μ L)、次いで水 (1500 μ L) を添加した。このスラリーを室温で攪拌した。1 時間後、 Na_2SO_4 を添加し、次いでこの混合物をセライトで濾過した。その固体を Et₂O (約 200 mL) ですすぎ、そしてその濾液を減圧下で濃縮し、その残渣を EtOAc で希釈し、そして水で洗浄し、次いで Na_2SO_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 (1. 5 g, 5. 9 mmol) を、クロクロム酸ピリジニウム (1. 91 g, 8. 85 mmol) およびセライト (700 mg, 7 mmol) と合わせ、DCM (10 mL) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で 48 時間攪拌した。この反応物をシリカの小さいプラグを備えるセライトフリットで濾過し、そして DCM / EtOAc で数回すすぎ、次いでその濾液を Na_2SO_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、P24 (392 mg, 26. 3%) を得た。MS (ESI) m/z 252.0 $[M+H]^+$ 。1H N

30

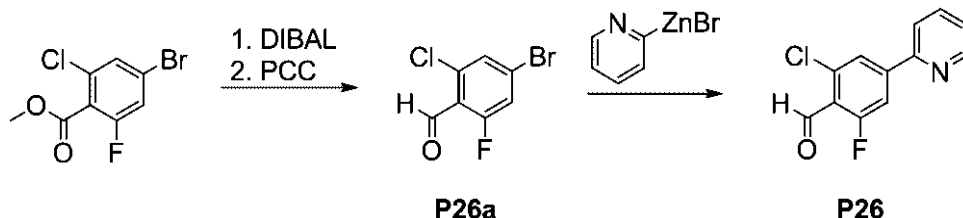
40

50

MR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.54 (s, 1H), 8.74 (ddd, J = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.83 (ddd, J = 8.0, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 7.77 (dt, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.4, 4.8, 1.2 Hz, 1H) および P 2 5 (195mg, 15.2%)。MS (ESI) m/z 218.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.74 (ddd, J = 4.8, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.17 (dd, J = 1.6, 0.5 Hz, 1H), 8.07 - 7.95 (m, 2H), 7.91 - 7.75 (m, 2H), 7.39 - 7.29 (m, 1H)。

【0397】

【化92】



10

【0398】

4-ブロモ-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド (P 2 6 a) の合成。4-ブロモ-2-クロロ-6-フルオロ安息香酸メチル (5.6 g, 20.94 mmol) の DCM (100 mL) 中の溶液に、-78℃で、水素化ジイソブチルアルミニウム (トルエン中 1.0 M, 60 mL) を滴下により添加した。4.5 時間後、この反応混合物を MeOH (2.4 mL)、次いで NaOH (6.0 M, 2.4 mL)、その後水 (5 mL) でクエンチした。この反応物を 1 時間攪拌し、次いで Na₂SO₄ を添加し、濾過し、そして減圧下で濃縮し、その残渣 (4.96 g, 20.71 mmol) を DCM (100 mL) に溶解させ、そして 5℃まで冷却し、次いでクロクロム酸ピリジニウム (6.27 g, 0.03 mol) を添加し、そしてこの混合物を一晩攪拌して、室温までゆっくりと昇温させた。シリカゲル (10 g) を添加し、この混合物を、5:1 の DCM/EtOAc で溶出するシリカゲルの 1.5 インチのプラグで濾過して、P 2 6 a (4.67 g, 92%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.38 (s, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 9.7, 1.8 Hz, 1H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, クロロホルム-d) δ -113.31 (d, J = 9.7 Hz)。

20

30

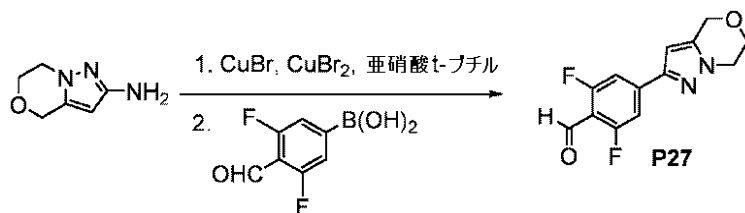
【0399】

2-クロロ-6-フルオロ-4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド (P 2 6) の合成。P 2 6 a (2.5 g, 10.53 mmol) および Pd(tBu)₂PPPh)₂Cl₂ (213 mg, 0.34 mmol) のメチルテトラヒドロフラン (7 mL) 中の溶液に、室温で、2-ピリジル亜鉛ブロミド (THF 中 0.5 M, 28.43 mL) を添加した。この反応物を Ar で 10 分間脱気し、次いで 60℃まで温めた。3 時間後、この混合物を室温まで冷却し、EtOAc で希釈し、そして NH₄Cl の飽和溶液で洗浄した。その有機抽出物を 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 (1:1 の DCM/ヘキサン中 3%~35% の EtOAc) により精製して、P 2 6 (1.09 g, 41%) を得た。MS (ESI) m/z 236.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.49 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.74 (ddd, J = 4.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.96 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 1.8 Hz, 0H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.78 (q, J = 1.1 Hz, 1H), 7.77 - 7.74 (m, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.4, 4.8, 1.2 Hz, 1H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, クロロホルム-d) δ -114.35 (d, J = 11.6 Hz)。

40

【0400】

【化 9 3】

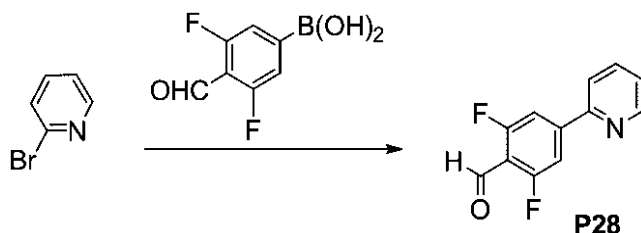


【0401】

4-(6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド(P27)の合成。 CH_3CN (5 mL)中の6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-アミン(1 g、0.01 mol)を、15℃で、臭化第一銅(1.24 g、0.01 mol)および臭化第二銅(16.05 mg、0.07 mmol)と合わせ、次いで亜硝酸tert-ブチル(1.11 mL、0.01 mol)を非常にゆっくりと添加し、そしてこの反応物を一晩攪拌した。この混合物を水性 NH_4Cl でクエンチし、DCMで希釈し、その層を分離し、そしてその有機層を Na_2SO_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(7%~40%のEtOAc/ヘキサン)により精製し、その生成物(0.59 g、2.91 mmol)を2-メチルテトラヒドロフラン(25 mL)および水(60 mL)中の3,5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニルボロン酸(0.81 g、4.36 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{tBu}_2\text{PPh})_2$ (0.08 g、0.12 mmol)、およびリン酸三カリウム水和物(1.67 g、7.27 mmol)と合わせ、アルゴンで10分間脱気し、次いで3時間加熱還流させた。この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、水、5%のクエン酸溶液、およびブラインで洗浄した。分離した有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をEtOAc/エーテルから結晶化させて、P27(486 mg、63%)を得た。MS (ESI) m/z 265.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0402】

【化 9 4】

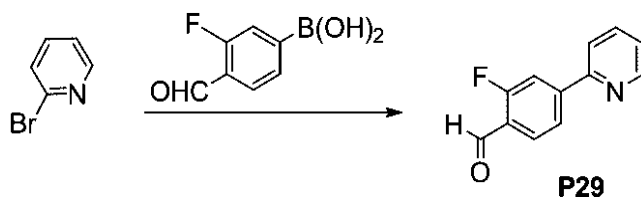


【0403】

2,6-ジフルオロ-4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド(P28)の合成。表題化合物P28を、化合物P20の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに2-ブロモピリジンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 202.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0404】

【化 9 5】



【0405】

2,6-ジフルオロ-4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド(P29)の合成。表題化合物P29を、化合物P20の合成について提示した方法に従って、ただし代わ

10

20

30

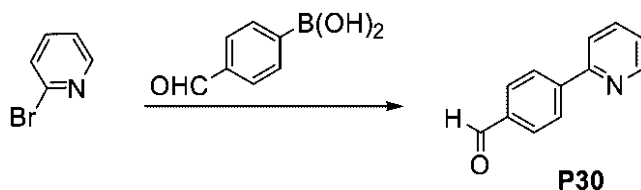
40

50

りに 2-ブロモピリジンおよび (3-フルオロ-4-ホルミルフェニル) ボロン酸を利用して調製した。MS (ESI) m/z 220.2 $[M+H]^+$ 。

【0406】

【化96】



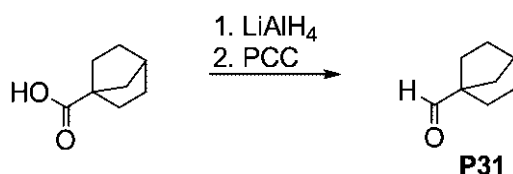
10

【0407】

4-(ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド (P30) の合成。表題化合物 P30 を、化合物 P20 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 2-ブロモピリジンおよび (4-ホルミルフェニル) ボロン酸を利用して調製した。MS (ESI) m/z 184.1 $[M+H]^+$ 。

【0408】

【化97】



20

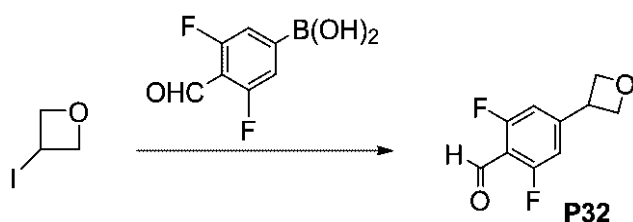
【0409】

ビスクロ [2.2.1] ヘプタン-1-カルバルデヒド (P31) の合成。ビスクロ [2.2.1] ヘプタン-1-カルボン酸 (1000 mg, 0.01 mol) をメチルテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解させ、0℃まで冷却し、次いで水素化アルミニウムリチウム (0.5 g, 14 mmol) をゆっくりと添加し、この添加が完了した後に、この反応混合物を室温までゆっくりと温め、そして2時間攪拌し、この混合物を冷却して0℃に戻し、水 (540 μ L) をゆっくりと添加し (激しい気体発生)、その後、NaOH (2 M, 540 μ L)、次いで水 (1500 μ L) を添加した。このスラリーを室温で攪拌した。1時間後、Na₂SO₄を添加し、次いでこの混合物をセライトで濾過した。その固体をDCM (約200 mL) ですすぎ、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その粗製残渣 (900 mg, 7.13 mmol) を、氷浴内で冷却しているDCM (10 mL) に溶解させ、そしてクロクロム酸ピリジニウム (2.61 g, 12.12 mmol) およびセライト (700 mg, 7 mmol) と合わせ、この反応物を室温までゆっくりと昇温させ、そして48時間攪拌した。この反応物をシリカの小さいプラグを備えるセライトフリットで濾過し、そしてDCMで数回すすぎ、次いでその濾液を5℃で減圧下で濃縮して、P31 (1.7 g, 95%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.85 (s, 1H), 2.41 (td, J = 4.2, 2.1 Hz, 1H), 2.04 - 1.27 (m, 10H)。

30

【0410】

【化98】



【0411】

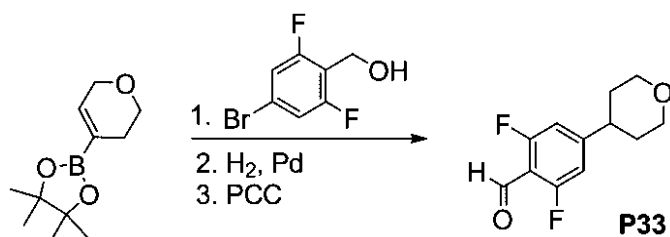
2,6-ジフルオロ-4-(オキシタン-3-イル)ベンズアルデヒド (P32) の合成。密封管内で、3-ヨードオキシタン (0.24 mL, 3 mmol)、(3,5-ジ

50

フルオロ-4-ホルミルフェニル) ボロン酸 (250 mg、1.34 mmol)、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジル (18.05 mg、0.07 mmol)、Ni(NO₃)₂·6H₂O (19.55 mg、0.07 mmol) および炭酸カリウム (557.51 mg、4.03 mmol) を1,4-ジオキサン (5 ml) 内で混合した。この混合物をアルゴンで10分間脱気し、80℃まで12時間加熱し、次いで室温まで冷却した。48時間後、この反応物をEtOAcで希釈し、そしてブラインで洗浄し (2回)、そして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、P32 (49 mg、18%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.26 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 8.2, 6.3 Hz, 2H), 4.62 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.14 (tt, J = 8.2, 6.2 Hz, 1H)。

【0412】

【化99】



【0413】

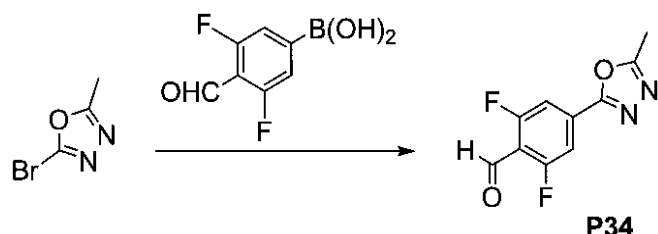
2,6-ジフルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアルデヒド (P33) の合成。3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-ボロン酸ピナコールエステル (414.48 mg、1.97 mmol)、4-ブロモ-2,6-ジフルオロベンジルアルコール (0.4 g、2 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (103.63 mg、0.09 mmol)、および炭酸ナトリウム (2 M、2.24 mL) を、1,4-ジオキサン (6 ml) 中で混合した。この混合物をアルゴンで10分間脱気し、80℃まで12時間加熱し、次いで室温まで冷却した。この反応物をEtOAcで希釈し、そしてブラインで洗浄し (2回)、そして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 (20%~50%のEtOAc/ヘキサン) により精製し、その生成物 (405 mg、1.79 mmol) をEtOAc (8 mL) に溶解させ、パラジウム (C上10%、38.1 mg、0.36 mmol) を添加し、そしてこの混合物を室温で水素下で18時間攪拌した。この混合物をセライトで濾過し、そしてEtOAcで数回すすぎ、その濾液を減圧下で濃縮した。

【0414】

その粗製残渣 (450 mg、1.97 mmol) をDCM (10 mL) に溶解させ、そしてクロクロム酸ピリジニウム (637.49 mg、2.96 mmol) と合わせ、この反応物を室温で48時間攪拌した。次いで、この反応物をセライトで濾過し、そしてDCMで数回すすぎ、その濾液を減圧下で濃縮して、P33を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.28 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 4.08 (dt, J = 11.5, 3.2 Hz, 2H), 3.60 - 3.33 (m, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 4H)。

【0415】

【化100】



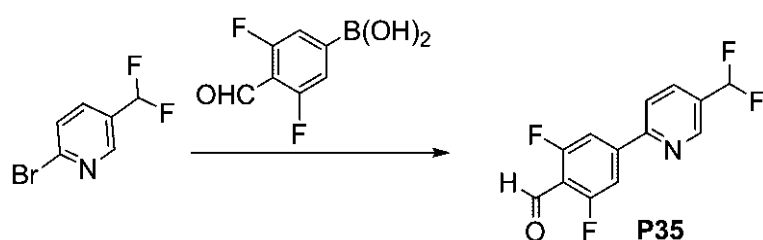
【0416】

2, 6-ジフルオロ-4-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)ベンズアルデヒド (P34) の合成。表題化合物 P34 を、化合物 P1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 2-ブロモ-5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾールを利用して調製した。MS (ESI) m/z 225.1 [M+H]⁺。

10

【0417】

【化101】



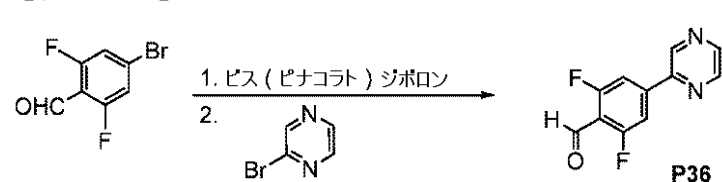
20

【0418】

4-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 6-ジフルオロベンズアルデヒド (P35) の合成。表題化合物 P35 を、化合物 P1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 2-ブロモ-5-(ジフルオロメチル)ピリジンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 270.1 [M+H]⁺。

【0419】

【化102】



30

【0420】

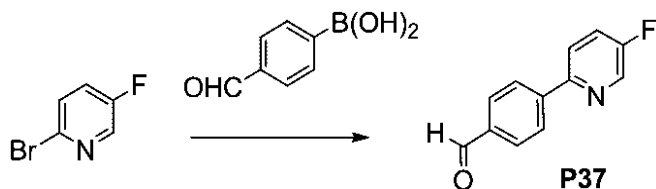
2, 6-ジフルオロ-4-(ピラジン-2-イル)ベンズアルデヒド (P36) の合成。4-ブロモ-2, 6-ジフルオロベンズアルデヒド (2 g、9.05 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (3.22 g、12.67 mmol)、ジクロロ1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム (II) ジクロロメタン (739.04 mg、0.9 mmol) および酢酸カリウム (1776.34 mg、18.1 mmol) の1, 4-ジオキサン (18 mL) 中の混合物を90℃まで12時間加熱した。室温まで冷却した後に、2-ブロモピラジン (1.64 mL、18.1 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.05 g、0.9 mmol) および炭酸カリウム (2 M、11.31 mL) を添加した。この混合物を、真空で引いてArを逆充填することにより脱気し (3回)、次いでこの反応物を90℃まで12時間加熱し、室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そしてブラインの飽和溶液で洗浄した。その有機抽出物を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 (0%~100%のEtOAc/DCM/) により精製して、P36を得た。MS (ESI) m/z 221.1 [M+H]⁺。

40

【0421】

50

【化 1 0 3】



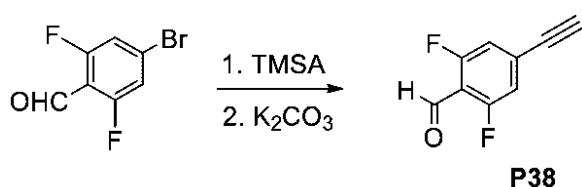
【0 4 2 2】

4-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド(P37)の合成。表題化合物P37を、化合物P14の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに(4-ホルミルフェニル)ボロン酸を利用して調製した。MS (ESI) m/z 202.14 $[M+H]^+$ +

10

【0 4 2 3】

【化 1 0 4】



【0 4 2 4】

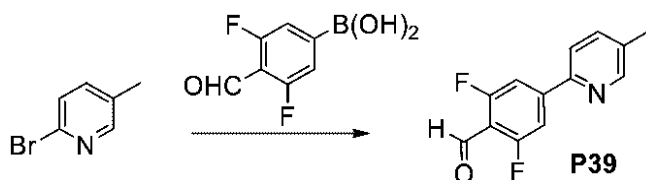
4-エチニル-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド(P38)の合成。4-ブロモ-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド反応物2(6g、27.15mmol)、CuI(517.06mg、2.71mmol)、PdCl₂(tBu₂PPh)₂(955.53mg、1.36mmol)、トリメチルシリルアセチレン(7.67ml、54.3mmol)の、CH₃CN(50mL)/Et₃N(10mL)の3:1の混合物中の溶液を、アルゴンで10分間脱気した。この反応混合物を70℃まで18時間加熱した。室温まで冷却した後に、この混合物をシリカで濾過し、その濾液を濃縮し、そしてシリカカラムクロマトグラフィー(1%~15%のEtOAc/Hex)により精製した。この生成物をMeOH(5ml)に溶解させ、そして炭酸カリウム(1876.01mg、13.57mmol)を添加し、この混合物を室温で攪拌した。20分後、この反応物を濃縮乾固させ、次いでDCMで希釈し、そしてブラインで洗浄した。その有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させて、p38(2.99g、66%)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.30 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 0.26 (s, 9H)。

20

30

【0 4 2 5】

【化 1 0 5】



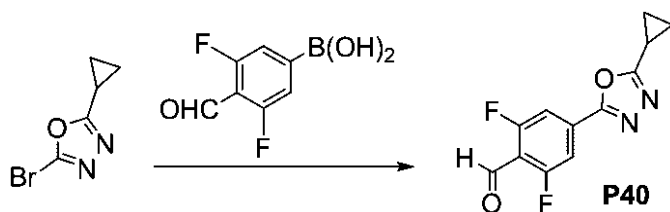
【0 4 2 6】

2,6-ジフルオロ-4-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド(P39)の合成。表題化合物P39を、化合物P16の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに2-ブロモ-5-メチルピリジンを利用して調製した。

【0 4 2 7】

40

【化 1 0 6】

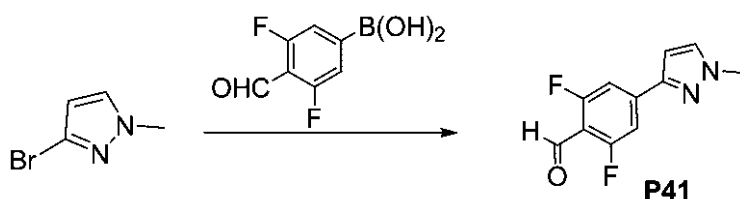


【0 4 2 8】

4-（5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル）-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド（P40）の合成。表題化合物 P40 を、化合物 P1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 2-ブロモ-5-シクロプロピル-1,3,4-オキサジアゾールを利用して調製した。MS（ESI） m/z 251.1 $[M+H]^+$ 。

【0 4 2 9】

【化 1 0 7】

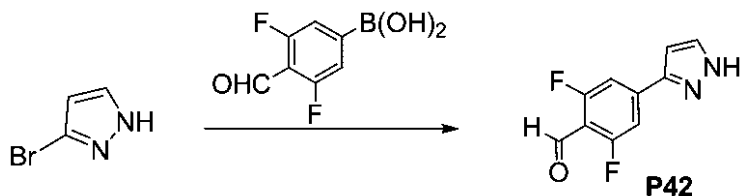


【0 4 3 0】

2,6-ジフルオロ-4-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）ベンズアルデヒド（P41）の合成。3-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール（0.14 g、3.7 mmol）、（3,5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニル）ボロン酸（9.19 g、49.43 mmol）、炭酸ナトリウム（8.72 g、82.27 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（1.9 g、1.64 mmol）の、1,2-ジメトキシエタン（84 ml）と水（36 ml）との混合物中の溶液を10分間脱気した。この反応混合物を100℃で18時間加熱した。室温まで冷却した後に、この混合物を希釈し、減圧中で濃縮し、次いで EtOAc で希釈し、そしてブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_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（20%～40%の EtOAc/Hex により精製して、P41 を得た。MS（ESI） m/z 223.3 $[M+H]^+$ 。

【0 4 3 1】

【化 1 0 8】



【0 4 3 2】

2,6-ジフルオロ-4-（1H-ピラゾール-3-イル）ベンズアルデヒド（P42）の合成。表題化合物 P42 を、化合物 P1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 3-ブロモ-1H-ピラゾールを利用して調製した。MS（ESI） m/z 209.1 $[M+H]^+$ 。

【0 4 3 3】

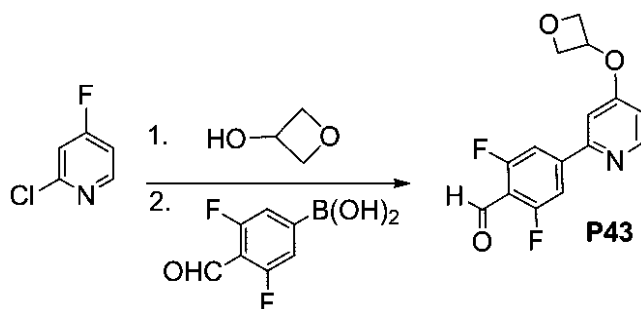
10

20

30

40

【化109】

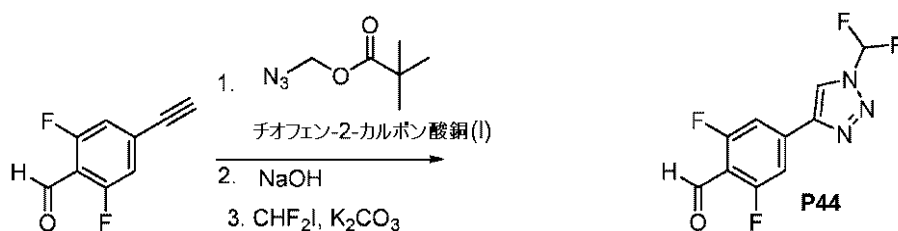


【0434】

2, 6-ジフルオロ-4-(4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)ベンズアルデヒド (P43) の合成。NaH (60%, 310.79 mg, 7.77 mmol) の THF (11 mL) 中の懸濁物に、オキセタン-3-オール (0.42 mL, 6.66 mmol) を滴下により添加し、この混合物を 30 分間攪拌し、その後、2-クロロ-4-フルオロピリジン (0.5 mL, 5.55 mmol) を添加した。この反応混合物を一晩攪拌し、EtOAc で希釈し、そして水およびブラインで洗浄し、次いで 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 (30%~60% の EtOAc/Hex) により精製し、その生成物 (849 mg, 4.57 mmol) を、DME (23 mL) 中の (3, 5-ジフルオロ-4-ホルミルフェニル) ボロン酸 (1020.52 mg, 5.49 mmol)、炭酸カリウム (2 M, 5.49 mL) および Pd(dppf)Cl₂ (279.29 mg, 0.46 mmol) と合わせ、この混合物を、減圧で引いて Ar を逆充填することにより脱気し (5 回)、3 時間加熱還流させた。室温まで冷却した後に、この混合物を EtOAc で希釈し、そして水およびブラインで洗浄し、次いで 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 (30%~60% の EtOAc/Hex) により精製して、P43 (1.22 g, 80%) を得た。MS (ESI) m/z 292.1 [M+H]⁺。

【0435】

【化110】



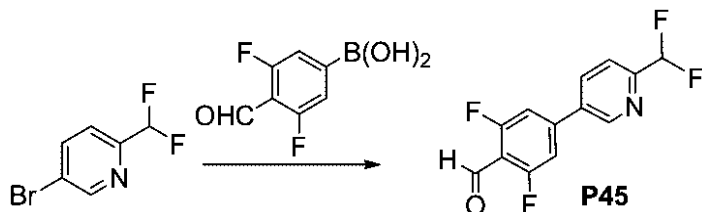
【0436】

4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンズアルデヒド (P44) の合成。4-エチニル-2, 6-ジフルオロベンズアルデヒド (1.5 g, 9.0 mmol) を THF (10 mL) に溶解させた。チオフェン-2-カルボン酸銅 (I) (115.71 mg, 0.9 mmol) を添加し、その後、ピバル酸アジドメチル (2.1 mL, 13.5 mmol) を 5 分間かけて添加した。15 分後、完全な転換が、LCMS 分析により観察された。この反応を水性 NaHCO₃ でクエンチし、そしてその中間生成物を酢酸エチル中に抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。この粗製混合物を 40 mL の 1:1 の MeOH:EtOH でスラリー化し、そして NaOH 水溶液を添加した (2 M, 9.9 mL, 19.9 mmol)。30 分後、水性 NaHCO₃ を添加し、そしてその中間生成物を酢酸エチル中に抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。この粗生成物を、THF (20 mL) を使用して、炭酸カリウム (4.4 g, 32 mmol) および磁気攪拌棒を含む 500 mL の耐圧容器に移した。ジフルオロヨードメタンの溶液

(THF中10%、68 mL、36 mmol)を添加し、そしてこの容器を密封した。この混合物を一晩、50℃で一晩撹拌した。この粗製混合物を濾過し、減圧中で濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(1:1のヘキサン:DCM中0→25%のEtOAc)により精製した。所望の位置異性体が主であり、中間の画分中に単離された。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.36 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.62 (t, J = 58.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H)。¹⁹F NMR (377 MHz, クロロホルム-d) δ -95.78 (d, J = 58.9 Hz), -113.68 (d, J = 9.2 Hz)。

【0437】

【化111】

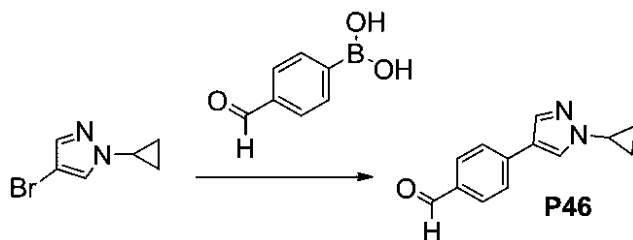


【0438】

4-(6-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド(P45)の合成。表題化合物P45を、化合物P16の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに5-ブロモ-2-(ジフルオロメチル)ピリジンを利用して調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.40 (s, 1H), 8.94 - 8.79 (m, 1H), 8.04 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.70 (t, J = 55.2 Hz, 1H)。¹⁹F NMR (377 MHz, クロロホルム-d) δ -113.37 (d, J = 9.3 Hz), -116.56 (d, J = 55.5 Hz)。

【0439】

【化112】

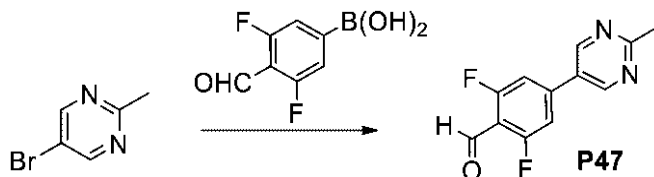


【0440】

4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンズアルデヒド(P46)の合成。表題化合物P46を、化合物P7の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに(4-ホルミルフェニル)ボロン酸および4-ブロモ-1-シクロプロピル-1H-ピラゾールを利用して調製した。MS (ESI) m/z 213.2 [M+H]⁺。

【0441】

【化113】



【0442】

2,6-ジフルオロ-4-(2-メチルピリミジン-5-イル)ベンズアルデヒド(P47)の合成。表題化合物P47を、化合物P16の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに5-ブロモ-2-メチルピリミジンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 235.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.38 (t, J =

10

20

30

40

50

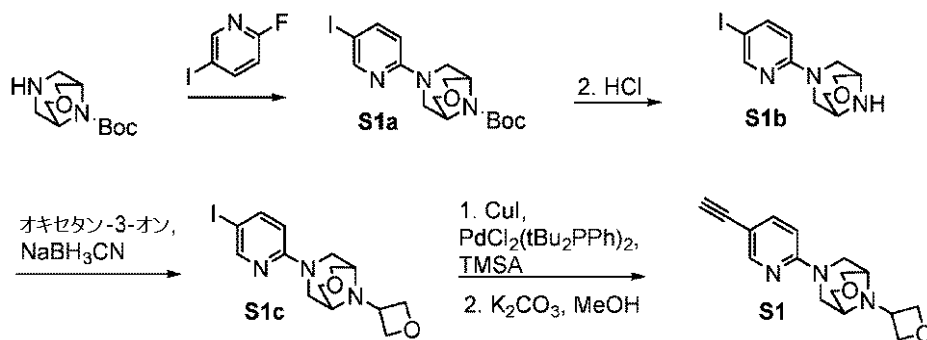
1.0 Hz, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.30 - 7.14 (m, 3H), 2.82 (s, 3H)。

【0443】

2. 2 S 中間体の合成

【0444】

【化114】



10

【0445】

7-(5-ヨードピリジン-2-イル)-3-オキサー7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸tert-ブチル(S1a)の合成。3-オキサー7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボン酸tert-ブチル(1g、4.38mmol)、2-フルオロ-5-ヨードピリジン(1.12g、5.04mmol)、および炭酸ナトリウム(0.84g、7.88mmol)の1-メチル-2-ピロリジノン(4ml)中の溶液を85℃で一晩加熱した。この混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、そしてDCM中に抽出した。その有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカクロマトグラフィーにより精製して、S1a(1.57g、62.3%)を得た。MS (ESI) m/z 431.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.30 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 4.21 - 4.00 (m, 3H), 3.97 - 3.86 (m, 2H), 3.80 (t, J = 11.9 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 15.1 Hz, 2H), 1.48 (s, 9H)。

20

【0446】

7-(5-ヨードピリジン-2-イル)-3-オキサー7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン(S1b)の合成。S1a(1.57g、0.004mol)のDCM(15mL)中の溶液に、水浴内で室温で、HCl(ジオキサン中4.0M、4.6mL)を添加した。この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応物を濃縮乾固させた。MS (ESI) m/z 332.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.26 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 8.22 (ddd, J = 9.5, 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 4.21 (dt, J = 13.5, 0.9 Hz, 2H), 4.08 (dt, J = 13.3, 2.4 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H)。

30

【0447】

7-(5-ヨードピリジン-2-イル)-9-(オキセタン-3-イル)-3-オキサー7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン(S1c)の合成。NMP(6mL)に懸濁させたS1b(0.62g、8.62mmol)に、Et₃N(0.12ml、0.8mmol)を添加し、オキセタン-3-オン(0.51ml、8.5mmol)、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム(2.62g、41.72mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を5分間攪拌し、次いで、さらなるEt₃N(0.18ml、0.1mmol)を添加し、室温で4時間攪拌し、次いで30℃まで温めた。2時間後、この反応物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そしてブラインで洗浄した。その有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、S1c(0.84g、95%)を得た。MS (ESI) m/z 388.1 [M+H]⁺。

40

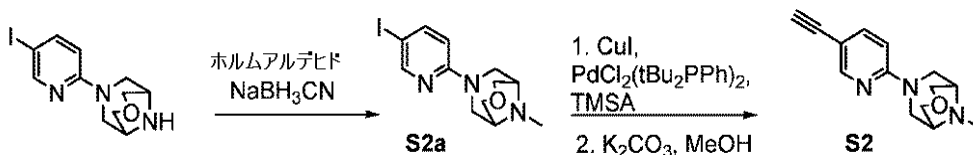
50

【 0 4 4 8 】

7-(5-エチニルピリジン-2-イル)-9-(オキセタン-3-イル)-3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン(S1)の合成。S1c(0.84g、0mmol)、CuI(24.73mg、0.13mmol)、PdCl₂(tBu₂PPPh)₂(45.7mg、0.06mmol)、トリメチルシリルアセチレン(0.92ml、0.01mol)の、CH₃CN(9mL)/Et₃N(3mL)の3:1の混合物中の溶液を、アルゴンで10分間脱気した。この反応混合物を40℃まで90分間加熱した。この反応物をEtOAcで希釈し、そしてNaHCO₃溶液で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。この粗製残渣をMeOH(5ml)に溶解させ、そして炭酸カリウム(0.45g、3.0mmol)を添加し、この混合物を室温で攪拌した。15分後、この反応物を濃縮乾固させ、次いでDCMで希釈し、そしてブラインで洗浄した。その有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させて、S1(300mg 48%)を得た。MS (ESI) m/z 286.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.17 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.42 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.25 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 3.84 (dt, J = 11.3, 2.2 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.71 (dt, J = 11.5, 0.9 Hz, 2H), 3.24 (ddd, J = 12.9, 4.9, 2.0 Hz, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 2H)。

【 0 4 4 9 】

【化 1 1 5】

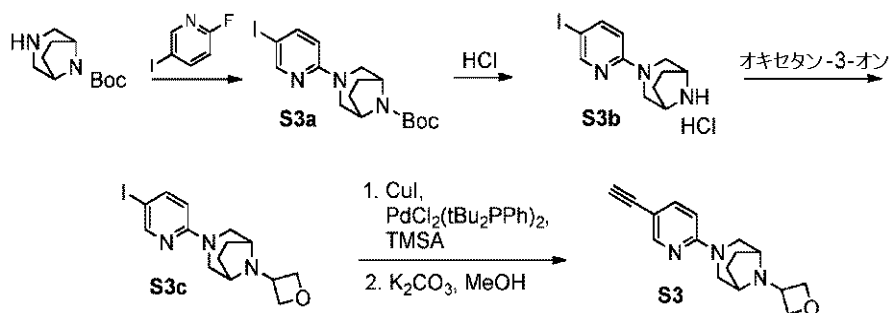


【 0 4 5 0 】

7-(5-エチニルピリジン-2-イル)-9-メチル-3-オキサ-7, 9-ジアザ
 ビシクロ[3. 3. 1]ノナンの合成。表題化合物 S 2 を、化合物 S 1 の合成について提
 示した方法に従って、ただし代わりにホルムアルデヒドを利用して調製した。MS (ESI)
 m/z 244.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.33 (d, J
 = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 8.9
 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 12.9 Hz, 2H),
 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.53 (ddd, J = 13.0, 4.8, 2.0 Hz, 2H
), 3.07 (s, 1H), 2.86 - 2.75 (m, 2H), 2.62 (s, 3H)。

【 0 4 5 1 】

【化 1 1 6】



【 0 4 5 2 】

3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチル (S3a) の合成。表題化合物 S3a を、化合物 S1a の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 3, 8-ジアザビシクロ「

3. 2. 1] オクタン-8-カルボン酸 *tert*-ブチルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 415.8 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.36 - 8.26 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.82 (d, J = 40.5 Hz, 2H), 3.05 (s, 2H), 1.94 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 2H), 1.73 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H)。

【0453】

3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン塩酸塩(S3b)の合成。表題化合物S3bを、化合物S1bの合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS3aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 316.1 $[M+H]^+$ 。

10

【0454】

3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(S3c)の合成。表題化合物S3cを、化合物S1cの合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS3bを利用して調製した。MS (ESI) m/z 372.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.52 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 11.8, 2.4 Hz, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 2H), 3.04 (d, J = 11.7, 2.2 Hz, 2H), 1.87 - 1.70 (m, 2H), 1.63 (d, J = 7.5 Hz, 2H)。

20

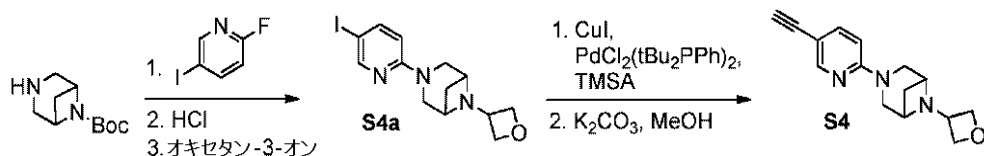
【0455】

3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(S3)の合成。表題化合物S3を、化合物S1cの合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS3cを利用して調製した。MS (ESI) m/z 244.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.16 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 4.57 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 3.88 (dd, J = 12.2, 2.4 Hz, 3H), 3.78 (ddd, J = 11.9, 6.5, 5.4 Hz, 1H), 3.43 (s, 1H), 3.29 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 4H), 3.10 (dd, J = 11.9, 2.2 Hz, 3H), 1.93 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 2H), 1.68 (t, J = 6.9 Hz, 2H)。

30

【0456】

【化117】



【0457】

40

3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-6-(オキセタン-3-イル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン(S4a)の合成。表題化合物S4aを、化合物S1cの合成について提示した方法に従って、ただし代わりに3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 358.0 $[M+H]^+$ 。

【0458】

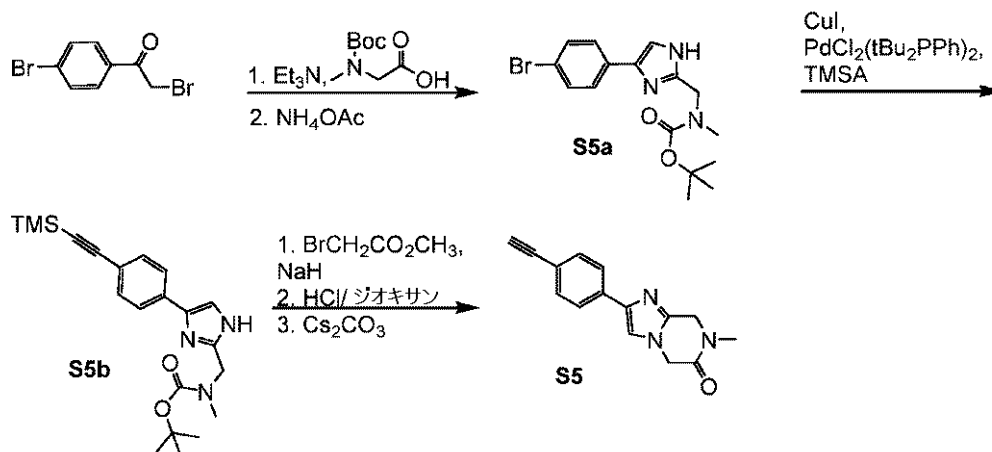
3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-6-(オキセタン-3-イル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン(S4)の合成。表題化合物S4を、化合物S1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS4aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 256.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.13 (d,

50

J = 2.3 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.36 (dd, J = 6.3, 4.7 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 19.2, 5.7 Hz, 3H), 3.44 (s, 4H), 3.37 (s, 1H), 2.61 (dt, J = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 1.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H)。

【0459】

【化118】



10

【0460】

((4- (4-ブロモフェニル) -1H-イミダゾール-2-イル) メチル) (メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (S5a) の合成。N- (tert-ブトキシカルボニル) -N-メチルグリシン (4.81 g, 25.41 mmol) および 2, 4'-ジブロモアセトフェノン (6.42 g, 23.1 mmol) の MeCN (50 ml) 中の溶液に、Et₃N (3.84 ml, 0.03 mol) を添加し、この混合物を5分間攪拌し (少しの発熱)、次いで30℃まで温めた。この混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そして飽和NH₄Cl、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、次いでNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をイソプロパノール (10 ml) とトルエン (100 ml) との混合物に懸濁させ、そして酢酸アンモニウム (37 g, 0.48 mol) を添加し、この反応物を4時間還流させた。室温まで冷却し、酢酸イソプロピルで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、そしてその残渣を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、S5a (8.0 g, 90%) を得た。MS (ESI) m/z 368 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 1.45 (d, J = 21.0 Hz, 9H)。

20

30

【0461】

メチル ((4- (4- (トリメチルシリル) エチニル) フェニル) -1H-イミダゾール-2-イル) メチル) カルバミン酸 tert-ブチル (S5b) の合成。S5a (8 g, 0.02 mol)、CuI (0.249 g, 1.0 mmol)、PdCl₂(tBu₂PPh)₂ (0.408 g, 0.655 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (12.44 ml, 0.09 mol) の、CH₃CN/Et₃N 3:1 (50 mL) の混合物中の溶液を、アルゴンで10分間脱気した。この反応混合物を65℃で一晩加熱した。この反応物をEtOAcで希釈し、そしてNaHCO₃溶液で洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣を精製せずに次の工程に使用した (5.85 g, 70%)。MS (ESI) m/z 384.3 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 3H), 4.84 (s, 2H), 2.91 (s, 4H), 1.46 (s, 9H), 0.23 (s, 9H)。

40

【0462】

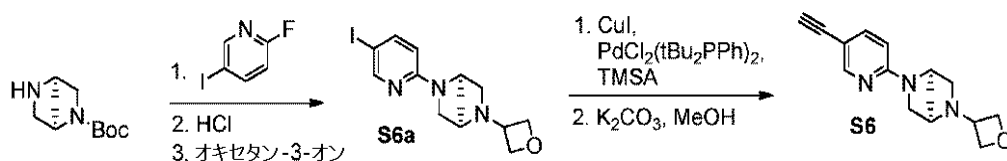
2- (4-エチニルフェニル) -7-メチル-7, 8-ジヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6 (5H) -オン (S5) の合成。S5b (1450 mg, 0 mol) の2

50

ーメチルトetraヒドロフラン (3 ml) 中の氷冷溶液に、水素化ナトリウム (60%、0.21 g、0.01 mol) を添加した。10分後、プロモ酢酸メチル (0.72 ml、0.01 mol) を添加した。この混合物を5分間攪拌し、次いで、室温まで温めた。30分後、この反応物を EtOAc で希釈し、ブラインですすぎ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、そしてその残渣をカラムクロマトグラフィー (20%~55% の EtOAc / ヘキサン) により精製した。この生成物を DCE (10 ml) および HCl (ジオキサン中 4.0 M、11.69 ml) に溶解させ、25℃まで温めた。2時間後、この反応物を減圧下で濃縮した。その残渣を DMF (10 ml) に溶解させ、炭酸セシウム (3.05 g、0.01 mol) を添加し、65℃まで45分間温め、室温まで冷却し、MeOH (10 mL) を添加し、25分間攪拌した。約40 mLの水でゆっくりと希釈し、20分間攪拌した。沈殿した固体を濾別し、水中30%のMeOHですすいだ。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 (0.479 g、62%)。MS (ESI) m/z 252.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.11 (s, 1H), 2.95 (s, 3H)。

【0463】

【化119】



【0464】

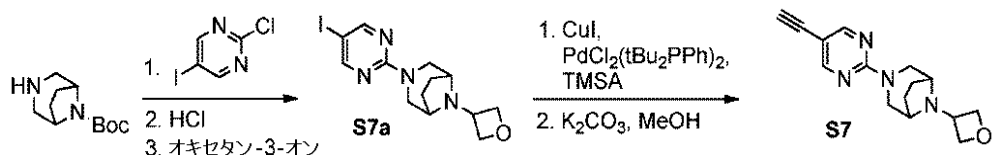
(1R, 4R) - 2 - (5-ヨードピリジン-2-イル) - 5 - (オキセタン-3-イル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (S6a) の合成。表題化合物 S6a を、化合物 S1c の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに (1R, 4R) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 358.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.25 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (ddd, J = 8.8, 2.3, 0.6 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 8.8, 0.8 Hz, 1H), 4.71 - 4.58 (m, 3H), 4.52 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.05 - 3.85 (m, 1H), 3.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 3.43 - 3.18 (m, 2H), 2.94 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 2.83 (dd, J = 9.4, 1.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.80 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H)。

【0465】

(1R, 4R) - 2 - (5-エチニルピリジン-2-イル) - 5 - (オキセタン-3-イル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン (S6) の合成。表題化合物 S6 を、化合物 S1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S6a を利用して調製した。MS (ESI) m/z 256.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.13 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.23 - 5.98 (m, 1H), 4.54 (dt, J = 12.8, 6.5 Hz, 3H), 4.39 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.90 - 3.75 (m, 1H), 3.31 - 3.10 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.82 (dd, J = 9.5, 2.0 Hz, 1H), 2.73 - 2.60 (m, 1H), 1.82 (ddt, J = 9.7, 2.4, 1.2 Hz, 1H), 1.73 (ddt, J = 9.8, 2.5, 1.2 Hz, 1H)。

【0466】

【化 1 2 0】



【0 4 6 7】

3 - (5 - ヨードピリミジン - 2 - イル) - 8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン (S 7 a) の合成。表題化合物 S 7 a を、化合物 S 1 c の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 2 - クロロ - 5 - ヨードピリミジンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 373.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.37 (s, 2H), 4.71 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.21 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.15 (s, 4H), 1.83 (s, 2H), 1.62 (s, 2H)。

10

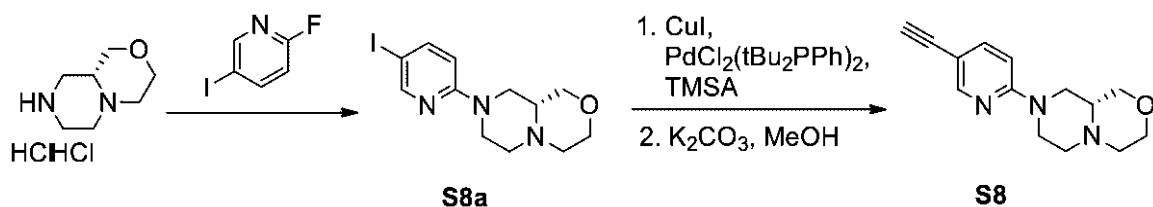
【0 4 6 8】

3 - (5 - エチニルピリミジン - 2 - イル) - 8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン (S 7) の合成。表題化合物 S 7 を、化合物 S 1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S 7 a を利用して調製した。MS (ESI) m/z 271.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.38 (s, 1H), 4.71 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.67 - 4.46 (m, 2H), 4.40 - 4.24 (m, 2H), 3.69 (p, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.29 - 3.10 (m, 4H), 1.89 - 1.73 (m, 2H), 1.74 - 1.47 (m, 2H)。

20

【0 4 6 9】

【化 1 2 1】



30

【0 4 7 0】

(R) - 8 - (5 - ヨードピリミジン - 2 - イル) オクタヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン (S 8 a) の合成。表題化合物 S 8 a を、化合物 S 1 a の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに (R) - オクタヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン二塩酸塩を利用して調製した。MS (ESI) m/z 346.1 $[M+H]^+$ 。

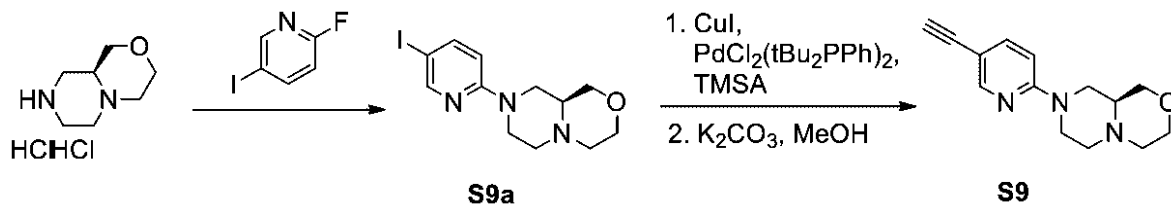
【0 4 7 1】

(R) - 8 - (5 - エチニルピリミジン - 2 - イル) オクタヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン (S 8) の合成。表題化合物 S 8 を、化合物 S 1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S 8 a を利用して調製した。MS (ESI) m/z 244.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.30 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.9, 0.8$ Hz, 1H), 4.23 - 4.04 (m, 2H), 3.88 (dd, $J = 11.4, 3.4$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $J = 11.1, 3.1$ Hz, 1H), 3.73 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.32 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.86 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.72 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.54 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.49 - 2.25 (m, 2H)。

40

【0 4 7 2】

【化 1 2 2】



【0 4 7 3】

(S) - 8 - (5 - ヨードピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン (S 9 a) の合成。表題化合物 S 9 a を、化合物 S 1 a の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに (R) - オクタヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン二塩酸塩を利用して調製した。MS (ESI) m/z 346.1 [M+H]⁺。

10

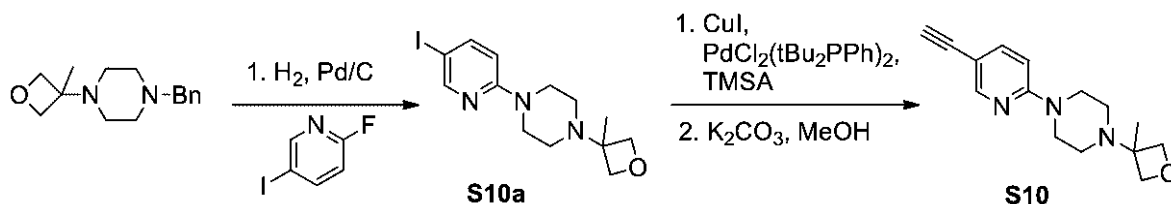
【0 4 7 4】

(S) - 8 - (5 - エチニルピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン (S 9) の合成。表題化合物 S 9 を、化合物 S 1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S 9 a を利用して調製した。MS (ESI) m/z 244.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.30 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 4.23 - 4.04 (m, 2H), 3.88 (dd, J = 11.4, 3.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 3.13 - 3.01 (m, 2H), 2.86 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.54 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.25 (m, 2H)。

20

【0 4 7 5】

【化 1 2 3】



30

【0 4 7 6】

1 - (5 - ヨードピリジン - 2 - イル) - 4 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) ピペラジン (S 10 a)。EtOH (55 ml) 中の 1 - ベンジル - 4 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) ピペラジン (6.75 g, 27.4 mmol)、パラジウム (炭素担持 10%、1.46 g, 1.37 mmol) を PARR フラスコ内で合わせ、そして水素化器で 45 PSI で一晩振盪した。この反応物をセライトで濾過し、そのフィルターケーキを 25% の MeOH / DCM で洗浄し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を 2 - フルオロ - 5 - ヨードピリジンと合わせて、表題化合物 S 10 a を、化合物 S 1 a の合成について提示した方法に従って調製した。MS (ESI) m/z 360.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.54 (s, 4H), 2.44 (s, 5H), 1.37 (s, 3H)。

40

【0 4 7 7】

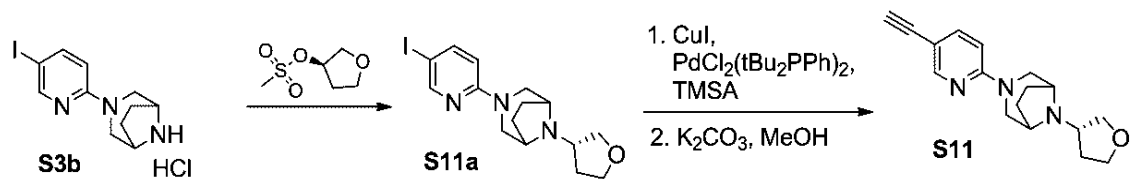
1 - (5 - エチニルピリジン - 2 - イル) - 4 - (3 - メチルオキシタン - 3 - イル) ピペラジン (S 10)。表題化合物 S 10 を、化合物 S 1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S 10 a を利用して調製した。MS (ESI) m/z 258.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.18 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H)

50

), 7.56 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz, 1H), 4.78 - 4.52 (m, 2H), 4.28 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.65 - 3.48 (m, 4H), 3.43 (s, 1H), 2.59 - 2.39 (m, 4H), 1.38 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H)。

【0478】

【化124】



10

【0479】

3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-8-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン(S11a)の合成。S3b(1.0g、3.173mmol)、(R)-メタンスルホン酸テトラヒドロフラン-3-イル(965mg、5.807mmol)、および炭酸カリウム(1754mg、12.69mmol)のCH₃CN(15mL)中の溶液を48時間加熱還流させた。この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そしてブラインで洗浄した。その有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をカラムクロマトグラフィー(0%~5%のMeOH/EtOAc)により精製して、S11a(355.2mg、29%)を得た。MS (ESI) m/z 386.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.22 (dd, $J = 2.3, 0.7$ Hz, 1H), 7.56 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 9.0, 0.7$ Hz, 1H), 3.96 - 3.84 (m, 2H), 3.76 (dt, $J = 8.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.62 (ddd, $J = 11.5, 8.9, 2.5$ Hz, 2H), 3.55 (dd, $J = 8.2, 6.9$ Hz, 1H), 3.33 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 3.11 - 2.97 (m, 3H), 2.02 (dtd, $J = 12.1, 7.4, 4.7$ Hz, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 2H)。

20

【0480】

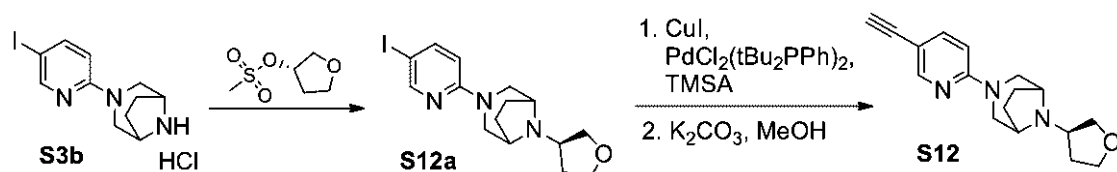
3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-8-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン(S11)の合成。表題化合物S11を、化合物S1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS11aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 284.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.22 - 8.10 (m, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 9.1, 0.8$ Hz, 1H), 3.97 (td, $J = 8.1, 4.5$ Hz, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 3H), 3.63 (dd, $J = 8.4, 6.6$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.26 - 3.19 (m, 1H), 3.12 (dt, $J = 12.2, 3.5$ Hz, 2H), 2.15 (ddd, $J = 11.8, 8.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.03 (dd, $J = 14.4, 7.3$ Hz, 2H), 1.85 (dq, $J = 12.0, 7.8$ Hz, 1H), 1.69 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H)。

30

40

【0481】

【化125】



【0482】

3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-8-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン(S12a)の合成。表題化合物

50

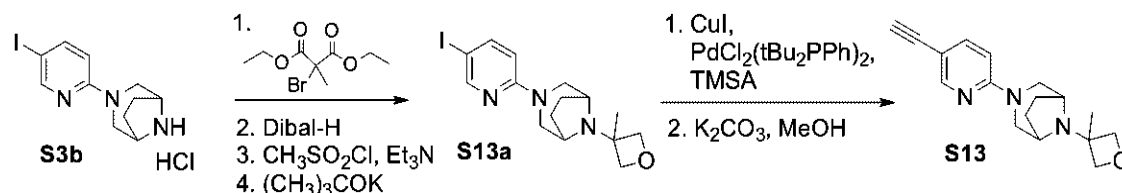
S 1 2 aを、化合物 S 1 1 aの合成について提示した方法に従って、ただし代わりに (S) -メタンスルホン酸テトラヒドロフラン-3-イルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 386.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.28 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 1H), 3.68 (ddd, J = 11.6, 8.8, 2.5 Hz, 2H), 3.61 (dd, J = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 3.39 (q, J = 2.7 Hz, 1H), 3.26 (dt, J = 5.0, 2.1 Hz, 1H), 3.18 - 3.04 (m, 3H), 2.17 - 2.01 (m, 1H), 1.97 (dd, J = 9.4, 5.6 Hz, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 2H)。

【0483】

3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-8-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S12)の合成。表題化合物 S 1 2を、化合物 S 1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S 1 2 aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 284.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.22 - 8.07 (m, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.8, 0.9 Hz, 1H), 3.96 (td, J = 8.1, 4.5 Hz, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 3H), 3.63 (dd, J = 8.4, 6.6 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.24 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 3.12 (dt, J = 12.1, 3.4 Hz, 2H), 2.26 - 2.09 (m, 1H), 2.03 (dd, J = 14.1, 7.5 Hz, 2H), 1.85 (dq, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 9.1 Hz, 2H)。

【0484】

【化126】



【0485】

3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-8-(3-メチルオキシタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S13a)の合成。S 3 b (3 g、9.519 mmol)、2-ブロモ-2-メチルマロン酸ジエチル (2.25 ml、11.78 mmol)、および炭酸ナトリウム (1.19 g、19.19 mmol) のNMP (30 mL) 中の懸濁物を、100 mLの密封管内で70℃で48時間攪拌した。この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そしてブラインで2回洗浄した。その有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そしてその粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (10%~20%のEtOAc/ヘキサン) により精製して、2-(3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルマロン酸ジエチル (2.32 g、50%) を得た。MS (ESI) m/z 488.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.27 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.51 - 6.27 (m, 1H), 4.37 - 4.07 (m, 4H), 3.84 (s, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 2H), 3.29 - 3.07 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 4H), 1.62 (s, 3H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 6H)。

【0486】

2-(3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルマロン酸ジエチル (907.9 mg、1.863 mmol) のDCM (40 mL) 中の溶液に、-78℃で、Dibal-H (トルエン中1.0 M、93 mL) を添加した。この反応物を室温までゆっくりと温め、そして一晩攪拌

した。D i b a l-H (DCM中1.0M、16m l) を添加し、1時間攪拌し、次いで0℃まで冷却し、E t₂Oで希釈した。水(4.4m L)、15%のNaOH(4.4m L)をゆっくりと添加し、その後、水(10.9m L)を添加し、室温まで温め、そして15分間攪拌した。Na₂SO₄を添加し、15分間攪拌し、次いで塩を濾別して、2-(3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロパン-1,3-ジオール(2.059g、65%)を得た。MS (ESI) m/z 404.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.18 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.91 - 3.66 (m, 4H), 3.49 (s, 4H), 3.10 - 2.88 (m, 2H), 1.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.72 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.00 (s, 3H)。

10

【0487】

2-(3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロパン-1,3-ジオール(2.06g、5.106mmol)およびトリエチルアミン(1.5m l、10.76mmol)のTHF(25m L)中の溶液に、0℃で、メタンスルホンクロリド(0.40m l、5.169mmol)を添加した。この反応物を室温までゆっくりと温め、そして一晩攪拌した。この反応混合物をE t O A cで希釈し、そしてブラインで洗浄した。その有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そしてその粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(25%~50%のE t O A c/ヘキサン)により精製して、3-クロロ-2-(3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロパン-1-オール(441.6mg、20.5%)を得た。MS (ESI) m/z 422.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.27 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.90 - 3.63 (m, 4H), 3.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.06 (dt, J = 11.8, 3.0 Hz, 2H), 2.87 (t, J = 13.5 Hz, 1H), 2.66 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.88 (dt, J = 9.9, 4.9 Hz, 2H), 1.76 - 1.63 (m, 2H), 1.57 (s, 3H)。

20

【0488】

3-クロロ-2-(3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-メチルプロパン-1-オール(418.5mg、0.992mmol)のTHF(10m L)中の溶液に、0℃で、カリウムt e r t -ブトキシド(1.0M THF、3m l)を添加した。10分後、この反応混合物を水でクエンチし、E t O A cで希釈し、そしてブラインで洗浄した。その有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして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E t O A c/ヘキサン)により精製して、S 1 3 a (222.8mg、収率58%)を得た。MS (ESI) m/z 386.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.27 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.35 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 3.68 (ddd, J = 11.5, 4.4, 2.6 Hz, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 1H), 3.30 (q, J = 2.7 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 11.6, 2.5 Hz, 2H), 2.70 (dd, J = 5.0, 0.7 Hz, 1H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.39 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.96 - 1.79 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.42 (d, J = 0.6 Hz, 3H)。

30

40

【0489】

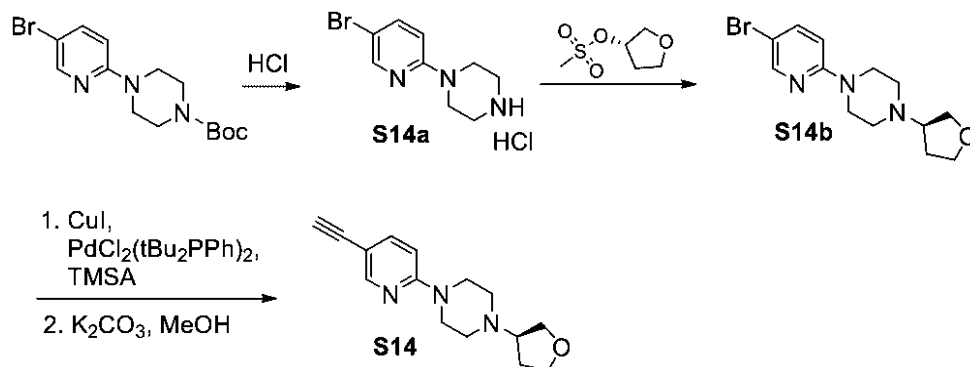
3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-8-(3-メチルオキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S 1 3)の合成。表題化合物S 1 3を、化合物S 1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS 1 3 aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 284.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.15 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 3.91 - 3.74 (m, 3H), 3.50 -

50

3.43 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.39 - 3.32 (m, 1H), 3.08 (dt, J = 11.7, 1.9 Hz, 3H), 2.72 (dd, J = 4.9, 0.7 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.60 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.94 (dd, J = 9.4, 5.5 Hz, 3H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.42 (d, J = 0.6 Hz, 4H)。

【0490】

【化127】



10

【0491】

1-(5-ブロモピリジン-2-イル)ピペラジン塩酸塩 (S14a) の合成。4-(5-ブロモピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (5 g、14.61 mmol) の、DCM (60 mL) および MeOH (18 mL) 中の溶液に、HCl (ジオキサン中 4.0 M、18 mL、72 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応物を DCM で希釈し、そして 2 N の NaOH で洗浄した。その水層を DCM で 2 回抽出し、そして合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、S14a (3.2 g、90.4%) を得た。MS (ESI) m/z 242.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.18 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 9.1, 0.7 Hz, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 4H), 3.09 - 2.87 (m, 4H)。

20

【0492】

(R)-1-(5-ブロモピリジン-2-イル)-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペラジン (S14b) の合成。表題化合物 S14a を、化合物 S11a の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S14a およびメタンスルホン酸 (S)-テトラヒドロフラン-3-イルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 312.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.19 (dd, J = 2.6, 0.7 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 9.0, 0.7 Hz, 1H), 3.96 (td, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 8.7, 6.8 Hz, 1H), 3.80 (td, J = 8.4, 7.5 Hz, 1H), 3.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 3.01 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.57 - 2.46 (m, 2H), 2.07 (ddd, J = 9.9, 7.1, 3.3 Hz, 1H), 1.90 (q, J = 11.1, 9.5 Hz, 1H)。

30

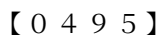
40

【0493】

(R)-1-(5-エチニルピリジン-2-イル)-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペラジン (S14) の合成。表題化合物 S14b を、化合物 S1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S14b を利用して調製した。MS (ESI) m/z 258.1 ($[\text{M}+\text{H}]^+$)。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.95 (dt, J = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 8.8, 7.0 Hz, 2H), 3.76 (q, J = 8.2 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 8.8, 6.6 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.43 (s, 1H), 3.09 - 2.97 (m, 1H), 2.65 (d

50

【化 1 2 8】



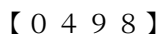
10

【 0 4 9 6 】

20

【 0 4 9 7 】

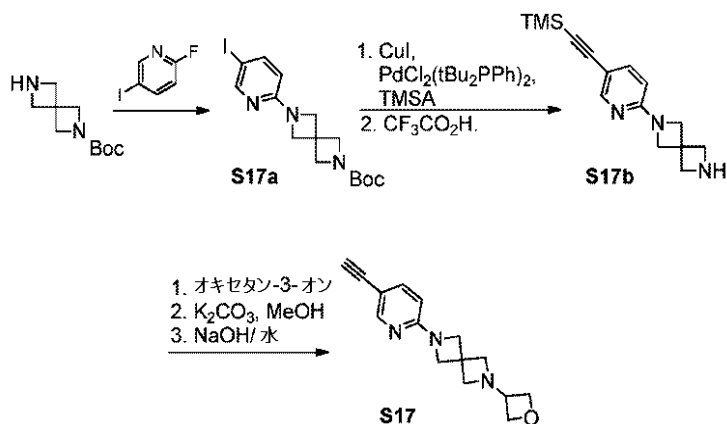
【化 1 2 9】



40

【 0 4 9 9 】

【化 1 3 0】



10

【0500】

6-(5-ヨードピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチル (S17a) の合成。表題化合物 S17a を、化合物 S1a の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 401.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.13 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 1.44 (s, 9H).

20

【0501】

6-(5-(トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン (S17b) の合成。S17a (1.048 g, 2.612 mmol)、CuI (0.111 g, 0.583 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{tBu}_2\text{PPh})_2$ (0.163 g, 0.261 mmol)、TMSA (2.1 ml, 14.75 mmol)、 Et_3N (2.7 ml, 19.48 mmol) の CH_3CN (20 mL) 中の溶液を、0℃でアルゴンで10分間脱気した。この反応混合物を還流させて一晩攪拌し、次いで室温まで冷却し、 EtOAc で希釈し、 NaHCO_3 溶液で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、そしてその残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (20%~40%の EtOAc/Hex) により精製して、(760 mg, 78%) の所望の生成物を得た。この生成物 (0.4 g, 1076.58 μmol) を DCM (5 mL) に溶解させ、そしてトリフルオロ酢酸 (1000 μl , 13.07 mmol) を添加し、この混合物を 0℃で攪拌した。4時間後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、トルエン (5 mL) で希釈し、そして濃縮して、S17b (0.54 g, 100.1%) を得た。MS (ESI) m/z 272.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

【0502】

6-(5-エチニルピリジン-2-イル)-2-(オキセタン-3-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン (S17) の合成

S17b (538 mg, 1.08 mmol) とトリエチルアミン (0.3 ml, 2.154 mmol) との、2-Me THF (4 mL) および AcOH (0.2 mL) 中の懸濁物に、2-Me THF (1 mL) 中のオキセタン-3-オン (234 mg, 3.247 mmol) を添加し、その後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (209 mg, 3.326 mmol) を添加した。この反応物を室温で攪拌した。18時間後、この反応混合物を NaHCO_3 溶液でクエンチし、そして EtOAc で分配した。その有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、そしてその残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (50%~75%の EtOAc/Hex) により精製した。この生成物を MeOH (5 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (0.28 g, 2.05 mmol) を添加し、そしてこの混合物を室温で攪拌した。48時間後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、 EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で

40

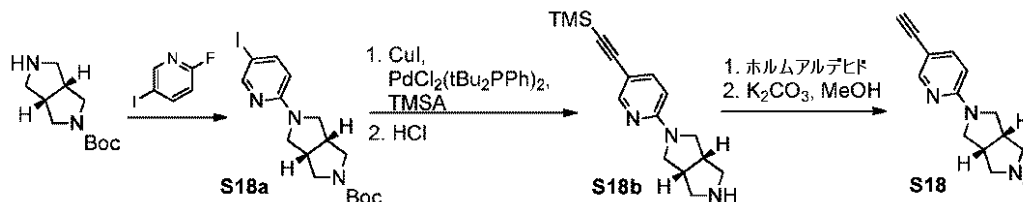
50

濃縮した。その残渣をメタノール (2.0 mL) に溶解させ、そして水酸化ナトリウム溶液 (2 M、2 mL) を添加し、70 °C まで 18 時間温めた。この反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。その残渣を EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、S17 を得た。MS (ESI) m/z 256.1

[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.09 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.36 (dd, J = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 4.72 (td, J = 6.7, 0.5 Hz, 3H), 4.45 (ddd, J = 6.8, 4.9, 0.6 Hz, 3H), 4.13 (s, 5H), 3.76 (tt, J = 6.5, 4.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 5H), 3.44 (s, 1H)。

【0503】

【化131】



【0504】

(3aR, 6aS) - 5 - (5 - ヨードピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチル (S18a) の合成。表題化合物 S18a を、化合物 S1a の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに (3aR, 6aS) - ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール - 2 (1H) - カルボン酸 tert - ブチルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 415.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.28 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, J = 10.7, 7.0 Hz, 4H), 3.51 - 3.17 (m, 4H), 2.99 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0505】

(3aR, 6aS) - 2 - (5 - ((トリメチルシリル) エチニル) ピリジン - 2 - イル) オクタヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール (S18b) の合成。S18a (0.986 g、2.374 mmol)、CuI (0.099 g、0.522 mmol)、PdCl₂(tBu₂PPh)₂ (0.148 g、0.237 mmol)、TMSA (1.9 mL、13.35 mmol)、Et₃N (2.5 mL、18.04 mmol) の CH₃CN (8 mL) 中の溶液を、アルゴンで 10 分間脱気した。この反応混合物を 60 °C まで加熱し、そして一晩攪拌した。この反応物を EtOAc で希釈し、そして NaHCO₃ 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、そしてその残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (10% ~ 30% の EtOAc / Hex) により精製し、その生成物 (0.68 g、1.75 mmol) を DCM (8 mL) と MeOH (2 mL) との混合物に溶解させ、そして HCl (ジオキサン中 4.0 M、2 mL) を添加した。この反応物を 18 時間攪拌し、DCM で希釈し、2 N の NaOH 溶液で洗浄した。その水層を DCM で再抽出し、そして合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、S18b (0.56 g、112.7%) を得た。MS (ESI) m/z 286.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.82 (dd, J = 2.1, 0.7 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.5, 2.1 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 9.5, 0.9 Hz, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.46 - 3.34 (m, 3H), 3.25 - 3.10 (m, 3H), -0.00 (s, 9H)。

【0506】

(3aR, 6aS) - 2 - (5 - エチニルピリジン - 2 - イル) - 5 - メチルオクタヒドロピロロ [3, 4 - c] ピロール (S18) の合成。S18b (0.25 g、0.701 mmol) の DCE (6 mL) 中の溶液に、ホルムアルデヒド溶液 (0.30 mL、8

10

20

30

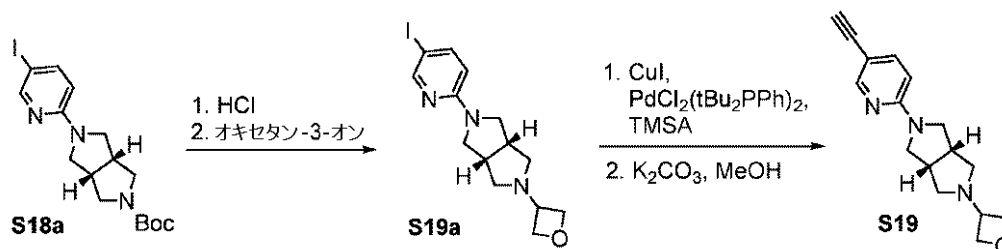
40

50

． 1 4 3 m m o l) および酢酸 (0 . 0 2 5 m l 、 4 . 3 6 7 m m o l) を添加した。この反応混合物を 6 0 ° C で 3 0 分間加熱した。室温まで冷却し、そしてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 6 5 . 1 m g 、 2 . 6 3 m m o l) を添加した。この反応物を 6 0 ° C で 4 5 分間加熱し、次いで室温まで冷却し、E t O A c で希釈し、ブラインで洗浄し、その水層を E t O A c で逆抽出し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、その残渣を M e O H (5 m L) に溶解させ、そして炭酸カリウム (0 . 2 9 g 、 2 . 1 m m o l) を添加し、この反応混合物を室温で攪拌した。1 8 時間後、この反応物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣を E t O A c で希釈し、ブラインで洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、S 1 8 (0 . 1 5 g 、 8 7 %) を得た。MS (ESI) m / z 228.1 [M + H] ⁺。 ¹ H NMR (400 M H z , メタノール- d ₄) δ 8.19 (dd , J = 2.3 , 0.8 H z , 1 H) , 7.60 (dd , J = 8.8 , 2.3 H z , 1 H) , 6.58 (dd , J = 8.9 , 0.8 H z , 1 H) , 3.70 - 3.59 (m , 1 H) , 3.54 - 3.45 (m , 3 H) , 3.10 (s , 3 H) , 2.97 - 2.84 (m , 2 H) , 2.54 (dd , J = 9.7 , 4.0 H z , 2 H) , 2.39 (s , 3 H) 。

【 0 5 0 7 】

【 化 1 3 2 】



【 0 5 0 8 】

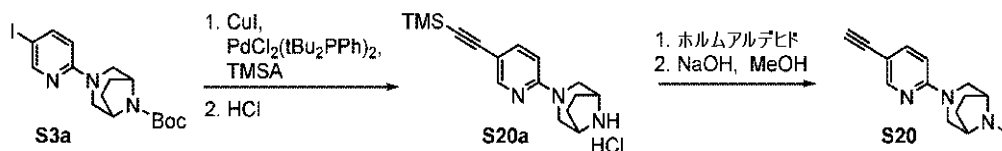
(3 a R , 6 a S) - 2 - (5 - ヨードピリジン - 2 - イル) - 5 - (オキシタン - 3 - イル) オクタヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール (S 1 9 a) の合成。表題化合物 S 1 9 a を、化合物 S 1 c の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S 1 8 a を利用して調製した。MS (ESI) m / z 372.1 [M + H] ⁺。 ¹ H NMR (400 M H z , メタノール- d ₄) δ 8.17 (dd , J = 2.3 , 0.7 H z , 1 H) , 7.71 (ddd , J = 8.9 , 2.3 , 0.8 H z , 1 H) , 6.43 (dd , J = 9.0 , 0.7 H z , 1 H) , 4.69 (t , J = 6.6 H z , 2 H) , 4.64 - 4.55 (m , 2 H) , 3.70 - 3.60 (m , 1 H) , 3.59 - 3.49 (m , 2 H) , 3.38 (dd , J = 10.8 , 3.1 H z , 2 H) , 3.02 (td , J = 7.3 , 3.7 H z , 2 H) , 2.88 - 2.71 (m , 2 H) , 2.42 (dd , J = 9.4 , 4.0 H z , 2 H) 。

【 0 5 0 9 】

(3 a R , 6 a S) - 2 - (5 - エチニルピリジン - 2 - イル) - 5 - (オキシタン - 3 - イル) オクタヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール (S 1 9) の合成。表題化合物 S 1 9 を、化合物 S 1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S 1 9 a を利用して調製した。MS (ESI) m / z 270.2 [M + H] ⁺。 ¹ H NMR (400 M H z , メタノール- d ₄) δ 8.05 (dd , J = 2.2 , 0.8 H z , 1 H) , 7.46 (dd , J = 8.8 , 2.3 H z , 1 H) , 6.43 (dd , J = 8.9 , 0.8 H z , 1 H) , 4.68 - 4.58 (m , 2 H) , 4.59 - 4.44 (m , 2 H) , 3.64 - 3.45 (m , 2 H) , 3.40 - 3.30 (m , 4 H) , 2.95 (dq , J = 7.5 , 3.9 H z , 2 H) , 2.70 (dd , J = 9.6 , 7.1 H z , 1 H) , 2.36 (dd , J = 9.5 , 4.0 H z , 2 H) 。

【 0 5 1 0 】

【 化 1 3 3 】



【 0 5 1 1 】

10

20

30

40

50

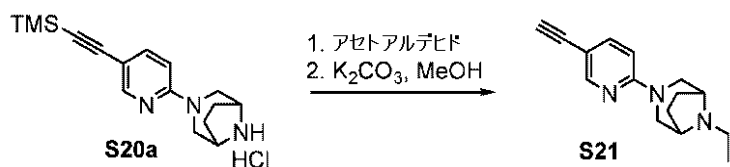
3-(5-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン塩酸塩(S20a)の合成。表題化合物S20aを、化合物S19aの合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS3aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 286.1 [M+H]⁺。

【0512】

3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-8-メチル-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン(S20)の合成。S20a(0.2g、0.7mmol)のTHF(6mL)中の溶液に、ホルムアルデヒド溶液(0.13mL、3.5mmol)および酢酸(0.03mL、0.51mmol)を添加した。この反応混合物を室温で一晩撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム(132.09mg、2.1mmol)を添加した。5時間後、MeOH(2mL)およびNaOH(2N、2mL)を添加し、そしてこの混合物をさらに18時間撹拌した。この反応物を減圧下で濃縮し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、その水層をEtOAcで逆抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、そしてその残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(100%のEtOAcから5%~10%のMeOH/EtOAc)により精製して、S20(62.6mg、39.3%)を得た。MS (ESI) m/z 228.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.16 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 12.5, 2.4 Hz, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.08 (dd, J = 12.3, 2.3 Hz, 3H), 2.36 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 2.07 (dt, J = 7.1, 3.2 Hz, 2H), 1.68 (t, J = 6.8 Hz, 2H)。

【0513】

【化134】



【0514】

8-エチル-3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン(S21)の合成。S20a(0.24g、0.83mmol)の、THF(5mL)およびMeOH(2mL)中の溶液に、アセトアルデヒド(0.5mL、8.90mmol)および酢酸(0.04mL、0.7mmol)を添加した。18時間後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(314mg、5.0mmol)を添加した。一晩撹拌し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、その水層をEtOAcで逆抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、そしてその残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(10%~20%のMeOH/EtOAc)により精製して、(0.12g、0.39mmol)の生成物を得、これをMeOH(5mL)に溶解させ、そして炭酸カリウム(0.16g、1.17mmol)を添加し、この反応混合物を室温で撹拌した。3時間後、この反応物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、S21(0.09g、44%)を得た。MS (ESI) m/z 242.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.16 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.9, 0.9 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 12.5, 2.4 Hz, 2H), 3.44 (dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 2H), 3.41 (s, 1H), 3.09 (dd, J = 12.2, 2.2 Hz, 2H), 2.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.00 (dt, J = 7.0, 3.1 Hz, 2H), 1.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0515】

10

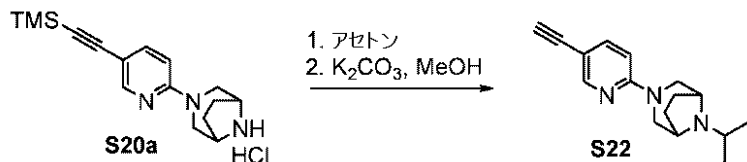
20

30

40

50

【化 1 3 5】



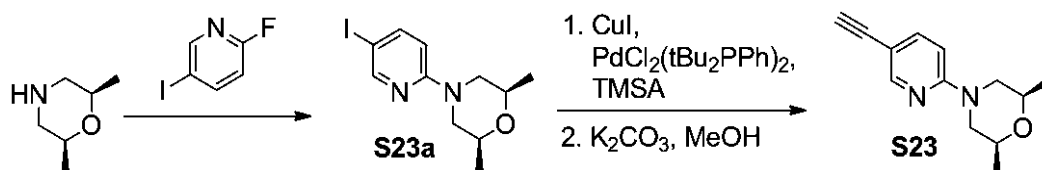
【0 5 1 6】

3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-8-イソプロピル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S22)の合成

S20a(0.1g、0.35mmol)のメタノール(1.2ml)中の溶液に、酢酸ナトリウム(28.74mg、0.35mmol)、酢酸(21.04mg、0.35mmol)およびアセトン(20.35mg、0.35mmol)を添加し、この混合物を40℃で攪拌した。1時間後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(44.03mg、0.7mmol)を添加し、そしてこの反応物を40℃で攪拌した。12時間後、この混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、そしてその残渣をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、そしてシリカカラムクロマトグラフィー(2%のMeOH/EtOAc)により精製した。この生成物をメタノール(1ml)に溶解させ、炭酸カリウム(0.05g、0.35mmol)を添加し、そして1時間後、この混合物を濃縮し、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、S22(28mg、31.3%)を得た。MS (ESI) m/z 256.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.93 - 3.68 (m, 6H), 3.43 (s, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 3H), 2.86 (s, 2H), 2.07 - 1.92 (m, 3H), 1.75 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 8H)。

【0 5 1 7】

【化 1 3 6】



【0 5 1 8】

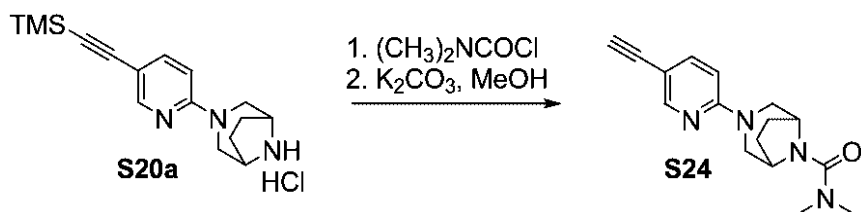
(2S,6R)-4-(5-ヨードピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルモルホリン(S23a)の合成。表題化合物S23aを、化合物S1aの合成について提示した方法に従って、ただし代わりに(2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 319.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.70 (ddd, J = 10.6, 6.3, 2.6 Hz, 2H), 2.53 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.26 (d, J = 6.2 Hz, 6H)。

【0 5 1 9】

(2S,6R)-4-(5-エチニルピリジン-2-イル)-2,6-ジメチルモルホリン(S23)の合成。表題化合物S23を、化合物S1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS23aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 217.1 [M+H]⁺。

【0 5 2 0】

【化 1 3 7】

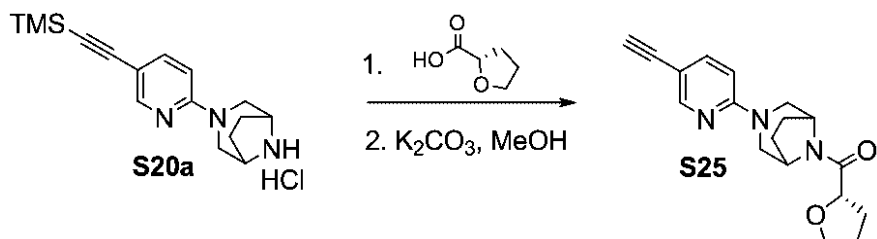


【0 5 2 1】

3-((5-エチニルピリジン-2-イル)-N,N-ジメチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキサミド (S24) の合成。S20a (200 mg、0.558 mmol) および Et₃N (0.3 ml、2.164 mmol) の DCM (5 mL) 中の溶液に、0℃で、ジメチルカルバモイルクロリド (0.055 ml、0.601 mmol) を添加した。この反応物を室温までゆっくりと温め、そして一晩攪拌した。この反応物を減圧下で濃縮した。その残渣を MeOH (5 mL) に溶解させ、そして K₂CO₃ (313 mg、2.236 mmol) を添加した。室温で 48 時間攪拌した後に、この反応物を濃縮し、次いで EtOAc で希釈し、そしてブラインで洗浄した。その有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させて、S24 (123.9 mg、78%) を得た。MS (ESI) m/z 276.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.17 (d, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 4.5, 2.2 Hz, 3H), 3.98 (dd, J = 12.4, 2.5 Hz, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.11 (dd, J = 12.2, 2.1 Hz, 3H), 2.94 (s, 8H), 1.88 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 3H), 1.71 (q, J = 6.7 Hz, 2H)。

【0 5 2 2】

【化 1 3 8】



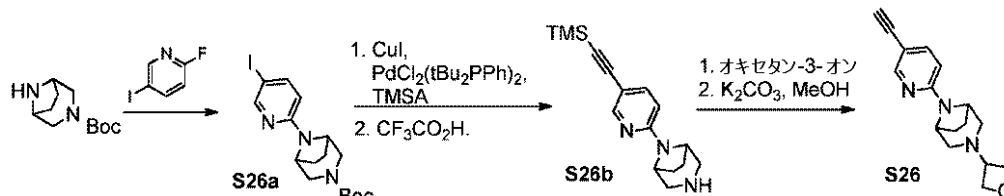
【0 5 2 3】

(3-((5-エチニルピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル) ((S)-テトラヒドロフラン-2-イル) メタノン (S25) の合成。CH₂Cl₂ (10 mL) に懸濁させた S20a に、(S)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (0.12 ml、1 mmol)、Et₃N (0.68 ml、5 mmol) を添加し、その後、HATU (0.48 g、1 mmol) を添加した。この混合物を 1.5 時間攪拌した。この混合物を DCM で希釈し、そして水で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣を MeOH (20 mL) に溶解させ、5℃まで冷却し、そして炭酸カリウム (0.4 g、3 mmol) を添加した。30 分後、この反応を水およびブラインでクエンチし、DCM 中に抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、そしてその残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (60%~100% の EtOAc / ヘキサンから 5% の MeOH / EtOAc) により精製して、S25 (0.23 g、74.3%) を得た。MS (ESI) m/z 312.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.29 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.54 (dt, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.84 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 4.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.56 (ddd, J = 14.9, 7.4, 5.7 Hz, 2H), 4.12 (ddd, J = 20.9, 12.7, 2.3 Hz, 1H), 3.99 - 3.73 (m, 4H), 3.21 (dd, J = 12.1, 2.3 Hz, 1H), 3.14 (dd, J

= 12.0, 2.4 Hz, 1H), 3.07 (s, 1H), 3.06 - 3.02 (m, 0H), 2.41 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 1.70 (m, 5H)。

【0524】

【化139】



10

【0525】

8-(5-ヨードピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチル(S26a)の合成。表題化合物S26aを、化合物S1aの合成について提示した方法に従って、ただし代わりに3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸tert-ブチルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 415.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.78 (d, J = 52.7 Hz, 2H), 3.14 (dd, J = 50.9, 12.9 Hz, 2H), 2.06 - 1.77 (m, 4H), 1.45 (s, 12H)。

【0526】

8-(5-(トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S26b)の合成。表題化合物S26bを、化合物S17bの合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS26aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 286.2 [M+H]⁺。

20

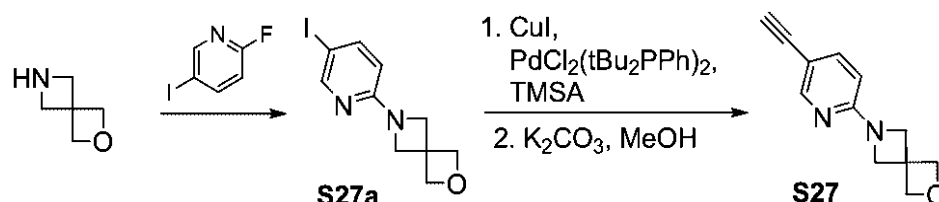
【0527】

8-(5-エチニルピリジン-2-イル)-3-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S26)の合成。表題化合物S26を、化合物S18の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにオキセタン-3-オンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 270.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.61 (dt, J = 11.1, 5.5 Hz, 7H), 3.51 - 3.44 (m, 2H), 2.64 (dd, J = 10.9, 2.6 Hz, 3H), 2.23 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.14 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.99 (dd, J = 8.3, 4.2 Hz, 2H)。

30

【0528】

【化140】



40

【0529】

5-ヨード-2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン(S27a)の合成。表題化合物S27aを、化合物S1aの合成について提示した方法に従って、ただし代わりに2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタンを利用して調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.16 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.84 (s, 4H), 4.17 (s, 5H)。

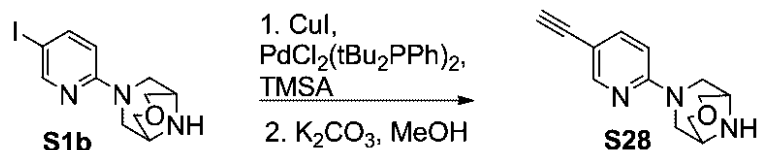
【0530】

50

5-エチニル-2-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピリジン(S 27)の合成。表題化合物S 27を、化合物S 1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS 27 aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 201.1 [M+H]⁺。

【0531】

【化141】



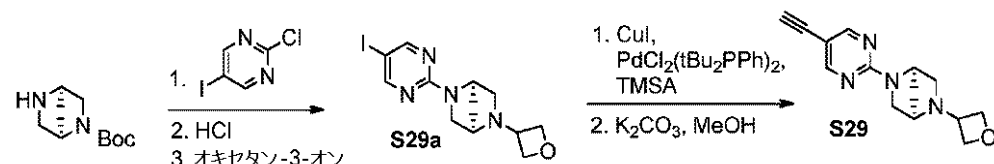
10

【0532】

7-(5-エチニルピリジン-2-イル)-3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン(S 28)の合成。表題化合物S 28を、化合物S 1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS 1 bを利用して調製した。MS (ESI) m/z 230.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.25 (s, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 1H), 6.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H)。

【0533】

【化142】



20

【0534】

(1R, 4R)-2-(5-ヨードピリミジン-2-イル)-5-(オキセタン-3-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(S 29 a)の合成。表題化合物S 29 aを、化合物S 7 aの合成について提示した方法に従って、ただし代わりに(1R, 4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 359.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.37 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.69 (dt, J = 10.0, 6.5 Hz, 2H), 4.55 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 3.98 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.46 (dd, J = 11.0, 1.6 Hz, 1H), 3.36 (dd, J = 10.8, 2.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 9.8 Hz, 1H)。

30

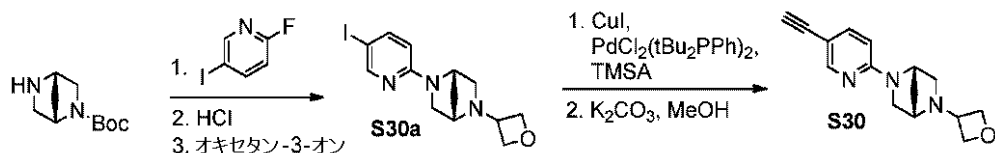
【0535】

(1R, 4R)-2-(5-エチニルピリジン-2-イル)-5-(オキセタン-3-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン(S 29)の合成。表題化合物S 29を、化合物S 1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS 29 aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 257.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.39 (s, 2H), 4.88 (s, 1H), 4.70 (dt, J = 9.5, 6.5 Hz, 2H), 4.52 (dt, J = 26.3, 6.0 Hz, 2H), 3.99 (p, J = 6.3 Hz, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.52 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 11.0, 2.0 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.99 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.87 (d, J = 9.8 Hz, 1H)。

40

【0536】

【化 1 4 3】



【0 5 3 7】

(1S, 4S) - 2 - (5-ヨードピリジン-2-イル) - 5 - (オキセタン-3-イル) - 2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (S30a) の合成。表題化合物 S30a を、化合物 S1c の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに (1S, 4S) - 2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 358.0 [M+H]⁺。

10

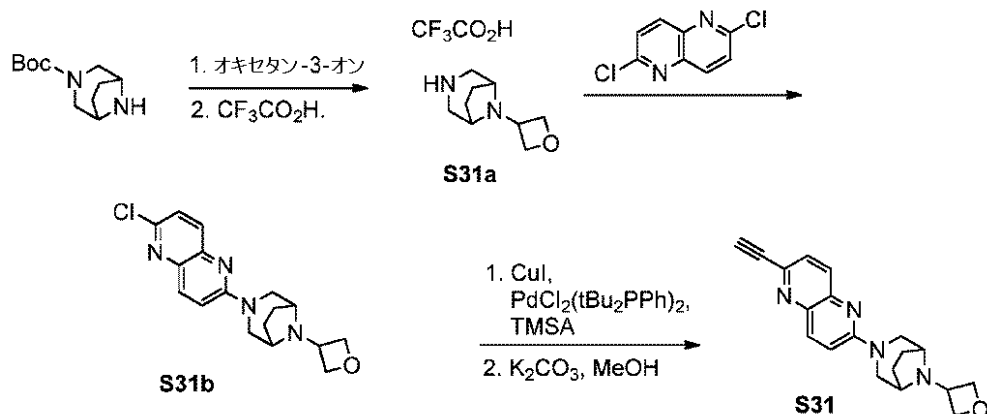
【0 5 3 8】

(1S, 4S) - 2 - (5-エチニルピリジン-2-イル) - 5 - (オキセタン-3-イル) - 2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン (S30) の合成。表題化合物 S30 を、化合物 S1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S30a を利用して調製した。MS (ESI) m/z 256.2 ([M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.12 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.53 (dt, J = 12.9, 6.5 Hz, 2H), 4.36 (dt, J = 31.2, 5.3 Hz, 2H), 3.82 (p, J = 5.9 Hz, 1H), 3.44 (s, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 1H), 1.73 (d, J = 9.7 Hz, 1H)。

20

【0 5 3 9】

【化 1 4 4】



30

【0 5 4 0】

8 - (オキセタン-3-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン 2, 2-トリフルオロアセレート S31a) の合成。表題化合物 S31a を、化合物 S1c の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボン酸 tert-ブチルを利用して、その後、化合物 S17b の合成と同じ方法での Boc 脱保護により、調製した。MS (ESI) m/z 169.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.79 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.66 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 2H), 4.10 (tt, J = 6.8, 5.2 Hz, 1H), 3.76 (dq, J = 5.0, 2.3 Hz, 2H), 3.51 (dd, J = 13.6, 2.0 Hz, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 2.31 - 2.21 (m, 2H), 2.11 - 1.95 (m, 2H)。

40

【0 5 4 1】

2-クロロ-6 - (8 - (オキセタン-3-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) - 1, 5-ナフチリジン (S31b) の合成。表題化合物 S

50

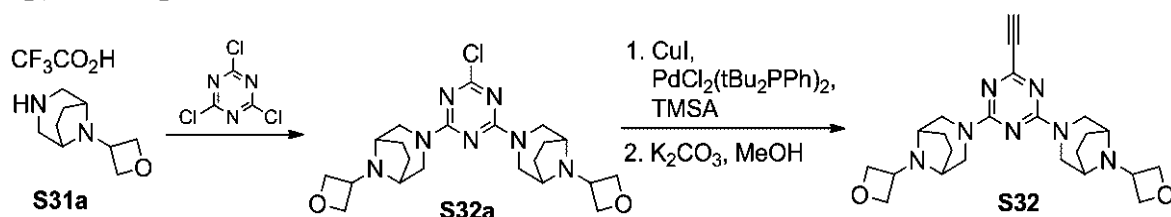
3 1 b を、化合物 S 1 a の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 2, 6-ジクロロ-1, 5-ナフチリジンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 330.7 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.95 (dd, $J = 9.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.58 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 4.05 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.74 - 3.63 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 5H), 1.86 (dd, $J = 9.1, 4.4$ Hz, 2H)。

【0542】

2-エチニル-6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)-1, 5-ナフチリジン (S 3 1) の合成。表題化合物 S 3 1 を、化合物 S 1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S 3 1 b を利用して調製した。MS (ESI) m/z 321.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.93 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.63 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.50 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.61 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.27 - 3.07 (m, 4H), 3.06 (s, 1H), 1.77 (dd, $J = 8.9, 4.3$ Hz, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 2H)。

【0543】

【化145】



【0544】

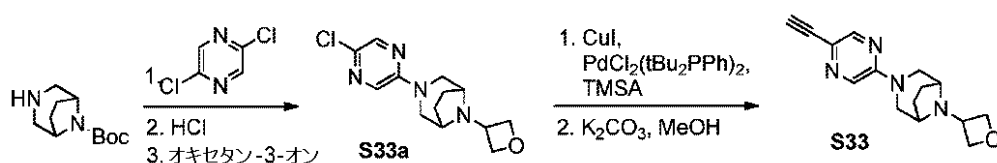
3, 3'-(6-クロロ-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル)ビス(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン) (S 3 2 a) の合成。表題化合物 S 3 2 a を、化合物 S 1 a の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S 3 1 a および 2, 4, 6-トリクロロ-1, 3, 5-トリアジンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 448.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.70 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 4.56 (s, 3H), 4.32 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 4.30 - 4.20 (m, 2H), 3.64 (h, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.21 - 3.04 (m, 8H), 1.89 - 1.73 (m, 4H), 1.71 - 1.51 (m, 5H)。

【0545】

3, 3'-(6-エチニル-1, 3, 5-トリアジン-2, 4-ジイル)ビス(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン) (S 3 2) の合成。表題化合物 S 3 2 を、化合物 S 1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S 3 2 a を利用して調製した。MS (ESI) m/z 438.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.55 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 4.48 - 4.33 (m, 4H), 4.23 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.49 (q, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.05 - 2.85 (m, 8H), 2.78 (s, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 4H), 1.52 - 1.34 (m, 4H)。

【0546】

【化146】



10

20

30

40

50

【0547】

3-(5-クロロピラジン-2-イル)-8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S33a)の合成。表題化合物S33aを、化合物S1cの合成について提示した方法に従って、ただし代わりに2,5-ジクロロピラジンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 281.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.04 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.72 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.58 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.77 (dd, $J = 11.6, 2.3$ Hz, 2H), 3.69 (ddd, $J = 11.9, 6.5, 5.5$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $J = 4.8, 2.6$ Hz, 2H), 3.18 (dd, $J = 11.5, 2.3$ Hz, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 2H)。

10

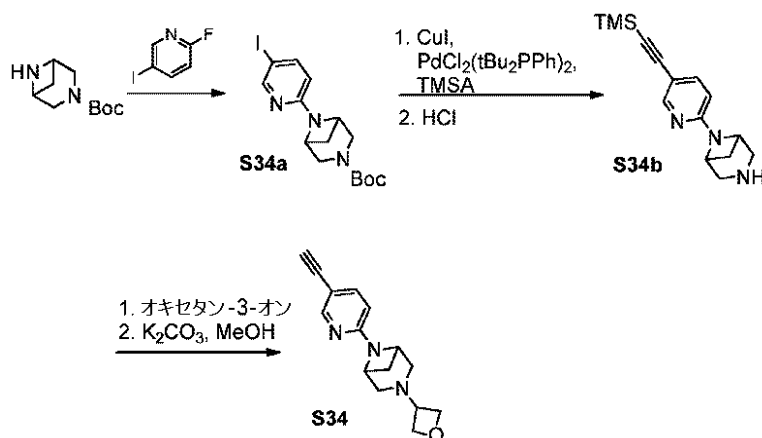
【0548】

3-(5-エチニルピラジン-2-イル)-8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S33)の合成。表題化合物S33を、化合物S1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS33aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 271.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.21 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.59 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.90 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.70 (p, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.27 - 3.18 (m, 4H), 3.17 (s, 1H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.57 (s, 1H)。

20

【0549】

【化147】



30

【0550】

6-(5-ヨードピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチル(S34a)の合成。表題化合物S34aを、化合物S1aの合成について提示した方法に従って、ただし代わりに3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-カルボン酸tert-ブチルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 401.8 $[M+H]^+$ 。

【0551】

6-(5-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(S34b)の合成。表題化合物S34bを、化合物S1cの合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS34aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 272.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.22 - 8.09 (m, 1H), 8.01 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 5.87 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 5.47 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.86 - 4.71 (m, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 3H), 3.53 - 3.44 (m, 3H), 3.10 - 3.03 (m, 3H), 2.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 0.00 (s, 9H)。

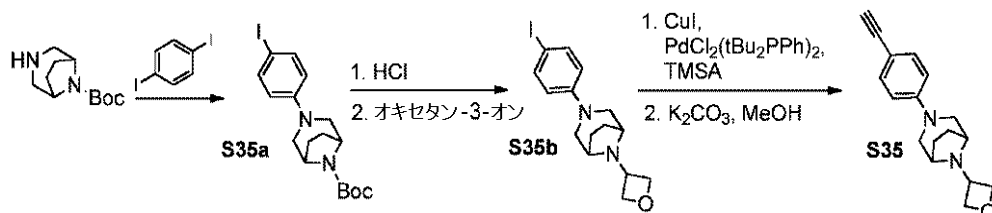
50

【0552】

6-(5-エチニルピリジン-2-イル)-3-(オキセタン-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン(S34)の合成。表題化合物S34を、化合物S1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS34bを利用して調製した。MS (ESI) m/z 256.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.32 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.51 - 4.32 (m, 4H), 3.73 (s, 1H), 3.26 - 3.11 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 3.00 - 2.85 (m, 2H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.21 - 1.98 (m, 1H)。

【0553】

【化148】



10

【0554】

3-(4-ヨードフェニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチル(S35a)の合成。表題化合物S35aを、化合物S1cの合成について提示した方法に従って、ただし代わりに1,4-ジヨードベンゼンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 414.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.56 - 7.43 (m, 2H), 6.68 - 6.55 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 3.35 (dd, $J = 11.2, 2.4$ Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.00 - 1.80 (m, 4H), 1.46 (s, 9H)。

20

【0555】

3-(4-ヨードフェニル)-8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S35b)の合成。表題化合物S35bを、化合物S1cの合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS35aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 371.2 $[M+H]^+$ 。

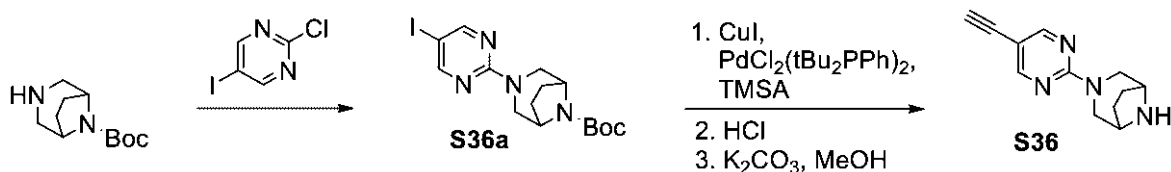
30

【0556】

3-(4-エチニルフェニル)-8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S35)の合成。表題化合物S35を、化合物S1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS35bを利用して調製した。MS (ESI) m/z 269.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.19 - 7.08 (m, 2H), 6.53 - 6.40 (m, 2H), 4.49 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.18 (dd, $J = 11.0, 2.5$ Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.84 (d, $J = 10.7$ Hz, 2H), 2.75 (s, 1H), 1.72 - 1.47 (m, 4H)。

【0557】

【化149】



40

【0558】

3-(5-ヨードピリミジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチル(S36a)の合成。表題化合物S36aを、化合物S1aの合成について提示した方法に従って、ただし代わりに2-クロロ-5-ヨ

50

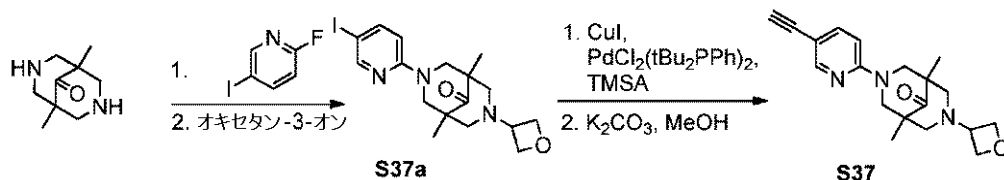
ードピリミジンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 416.8 $[M+H]^+$ 。

【0559】

3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S36)の合成。表題化合物S36を、化合物S1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS36aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 215.2 $[M+H]^+$ 。

【0560】

【化150】



10

【0561】

3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-1,5-ジメチル-7-(オキシタン-3-イル)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-オン(S37a)の合成。表題化合物S37aを、化合物S1cの合成について提示した方法に従って、ただし代わりに1,5-ジメチル-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-オンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 428.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.34 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.37 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 3H), 3.29 - 3.05 (m, 3H), 3.02 - 2.80 (m, 1H), 2.17 (dd, J = 11.2, 2.3 Hz, 2H), 1.55 (s, 2H), 1.03 (s, 6H)。

20

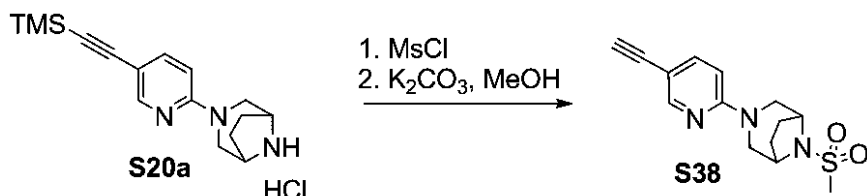
【0562】

3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-1,5-ジメチル-7-(オキシタン-3-イル)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-オン(S37)の合成。表題化合物S37を、化合物S1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS37aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 326.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.24 - 2.99 (m, 3H), 2.91 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.17 (dd, J = 11.3, 2.3 Hz, 2H), 1.55 (s, 1H), 1.03 (s, 6H)。

30

【0563】

【化151】



40

【0564】

3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-8-(メチルスルホニル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S38)の合成。S20a(630mg、1.76mmol)のDCM(10mL)中の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.22mL、0.01mol)を添加し、この混合物を5℃まで冷却し、次いでメタンスルホニルクロリド(0.2mL、3.0mmol)を添加した。3分後、この反応をNaHCO₃飽和溶液でクエンチし、その有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてその残渣をMeOH(15mL)に溶解させ、この溶液を10℃まで冷

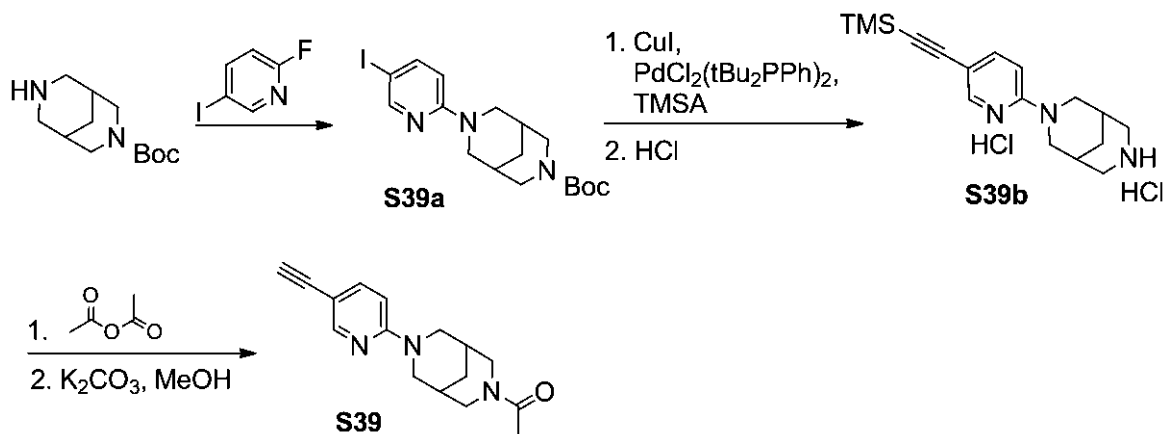
50

却し、次いで K_2CO_3 (0.44 g、0.01 mol) を添加した。15 分後その沈殿物を濾別し、水中 10% の MeOH ですすぎ、そして減圧下で乾燥させて、S38 (477 mg、93.1%) を得た。MS (ESI) m/z 292.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.07 (dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.26 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.12 (dd, $J = 4.7, 2.4$ Hz, 2H), 3.83 (dd, $J = 12.3, 2.5$ Hz, 2H), 2.92 (dd, $J = 12.1, 2.1$ Hz, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.75 (s, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 2H)。

【0565】

【化152】

10



20

【0566】

7-(5-ヨードピリジン-2-イル)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸 tert-ブチル (S39a) の合成。表題化合物 S39a を、化合物 S1a の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-カルボン酸 tert-ブチルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 430.2 $[M+H]^+$ 。

【0567】

3-(5-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-イル)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン二塩酸塩 (S39b) の合成。表題化合物 S39b を、化合物 S1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S39a を利用して調製した。MS (ESI) m/z 300.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.97 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 9.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 3.30 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.12 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 2.21 (s, 2H), 1.87 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 1.78 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 0.00 (s, 9H)。

【0568】

1-(7-(5-エチニルピリジン-2-イル)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-イル)エタン-1-オン (S39) の合成。S39b (0.39 g、1 mmol) および Et_3N (0.73 ml、0.01 mol) の DCM (10 mL) 中の混合物に、無水酢酸 (0.14 ml、1 mmol) を添加した。5 分後、この反応を 1 M の NaOH でクエンチし、その層を分離し、そしてその有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてその残渣を MeOH (20 mL) に溶解させ、次いで K_2CO_3 (0.44 g、3 mmol) を添加した。20 分後、この反応物を DCM で希釈し、水で洗浄し、その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、そしてその残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (60%~100% の EtOAc/ヘキサンから 5% の MeOH/EtOAc) により精製して、S39 (111 mg、39%) を得た。MS (ESI) m/z 270.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.12

30

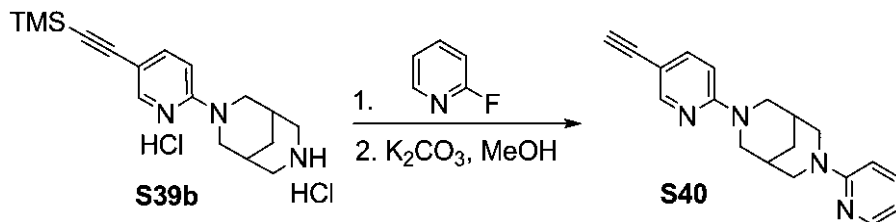
40

50

(dd, $J = 2.3, 0.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz, 1H), 4.74 - 4.59 (m, 2H), 4.33 - 4.20 (m, 1H), 4.04 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.42 (dt, $J = 13.5, 2.7$ Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.11 (dddd, $J = 11.1, 8.0, 3.2, 2.2$ Hz, 2H), 2.87 (dt, $J = 13.5, 2.6$ Hz, 1H), 2.06 (q, $J = 3.0$ Hz, 2H), 2.01 - 1.94 (m, 2H), 1.84 (s, 3H)。

【0569】

【化153】



10

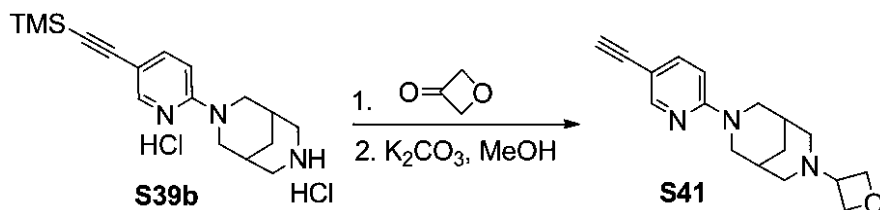
【0570】

3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-7-(ピリジン-2-イル)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン(S40)の合成。マイクロ波管内で、S39b(0.21g、0.6mmol)、2-フルオロピリジン(0.1ml、1mmol)、重炭酸ナトリウム(0.24g、3mmol)のNMP(1mL)中の混合物を、130℃で20分間、次いで150℃で20分間マイクロ波処理し、この反応物をDCMで希釈し、水で洗浄し、その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、そしてその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、S40(9mg、5%)を得た。MS (ESI) m/z 305.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.06 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 5.1, 2.0$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 1H), 6.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.36 - 6.30 (m, 2H), 4.39 - 4.17 (m, 4H), 3.15 - 3.02 (m, 5H), 2.93 (s, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.89 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H)。

20

【0571】

【化154】



30

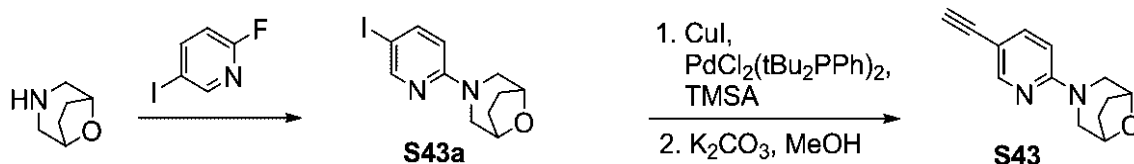
【0572】

3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-7-(オキセタン-3-イル)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン(S41)の合成。表題化合物S41を、化合物S1cの合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS39bを利用して調製した。MS (ESI) m/z 284.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.17 - 7.96 (m, 1H), 7.46 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 1H), 6.77 - 6.49 (m, 1H), 4.41 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.26 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.19 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 3H), 2.80 - 2.65 (m, 2H), 2.13 - 1.91 (m, 4H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 1H).z。

40

【0573】

【化 1 5 5】



【0 5 7 4】

3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-8-オキサー-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(S43a)の合成。表題化合物S43aを、化合物S1aの合成について提示した方法に従って、ただし代わりに8-オキサー-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 317.1 [M+H]⁺。

10

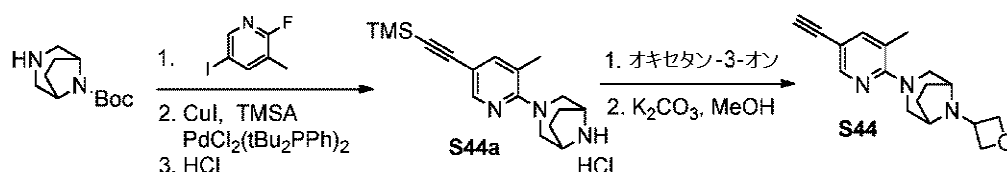
【0 5 7 5】

3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-8-オキサー-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン(S43b)の合成。表題化合物S43を、化合物S1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS43aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 215.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.17 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.67 (dd, J = 8.9, 0.8 Hz, 1H), 4.46 (dq, J = 4.4, 2.3 Hz, 2H), 3.86 (dt, J = 12.8, 1.1 Hz, 2H), 3.43 (s, 1H), 3.07 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 3.03 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 2.02 - 1.74 (m, 4H)。

20

【0 5 7 6】

【化 1 5 6】



【0 5 7 7】

3-(3-メチル-5-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S44a)の合成。表題化合物S44aを、化合物S3の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに2-フルオロ-5-ヨード-3-メチルピリジンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 300.3 [M+H]⁺。

30

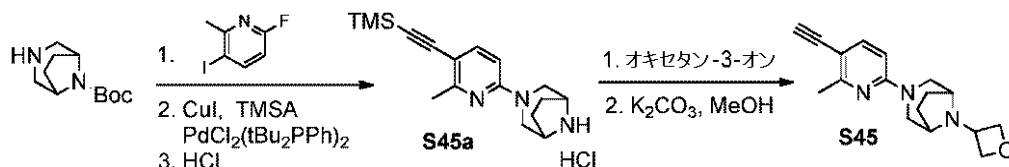
【0 5 7 8】

3-(5-エチニル-3-メチルピリジン-2-イル)-8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S44)の合成。表題化合物S44を、化合物S3の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS44aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 284.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.3 Hz, 0H), 7.43 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.9 Hz, 0H), 7.19 (d, J = 15.2 Hz, 0H), 5.80 (d, J = 15.1 Hz, 0H), 5.30 (s, 0H), 4.70 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 4.59 (s, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.35 - 3.26 (m, 2H), 3.18 (d, J = 30.6 Hz, 5H), 3.09 (s, 1H), 2.27 (s, 0H), 2.24 (s, 3H), 1.96 - 1.79 (m, 5H), 0.24 (d, J = 7.3 Hz, 0H), 0.15 (d, J = 6.0 Hz, 0H), 0.08 (s, 0H)。

40

【0 5 7 9】

【化 1 5 7】



【0 5 8 0】

3-(6-メチル-5-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン(S45a)の合成。表題化合物S45aを、化合物S3の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに6-フルオロ-3-ヨード-2-メチルピリジンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 300.3 $[M+H]^+$

10

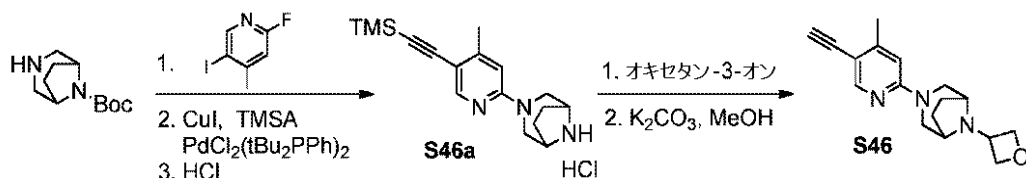
【0 5 8 1】

3-(5-エチニル-6-メチルピリジン-2-イル)-8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン(S45)の合成。表題化合物S45を、化合物S3の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS45aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 284.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.30 (s, 0H), 4.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 12.6 Hz, 0H), 3.89 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.71 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.24 (s, 0H), 3.23 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 3.14 - 3.07 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.85 (dd, J = 11.5, 6.7 Hz, 2H), 1.70 (t, J = 6.7 Hz, 1H)。

20

【0 5 8 2】

【化 1 5 8】



30

【0 5 8 3】

3-(4-メチル-5-((トリメチルシリル)エチニル)ピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン(S46a)の合成。表題化合物S46aを、化合物S3の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに2-フルオロ-5-ヨード-4-メチルピリジンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 300.4 $[M+H]^+$

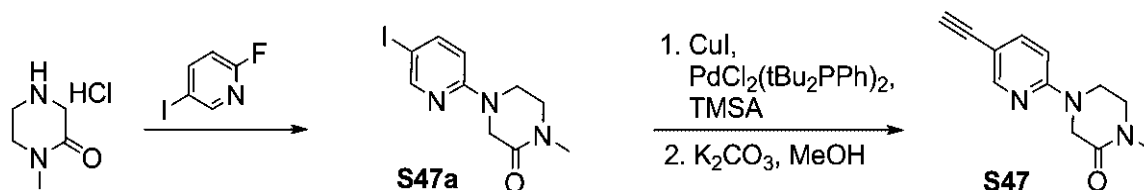
【0 5 8 4】

3-(5-エチニル-4-メチルピリジン-2-イル)-8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビスクロ[3.2.1]オクタン(S46)の合成。表題化合物S46を、化合物S3の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS46aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 284.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.22 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.30 (s, 0H), 4.72 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.59 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.85 (dd, J = 11.8, 2.4 Hz, 2H), 3.70 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 3.24 (s, 0H), 3.23 (s, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 4H), 2.34 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 1.85 (dd, J = 8.9, 4.3 Hz, 2H), 1.72 - 1.66 (m, 2H)。

40

【0 5 8 5】

【化 1 5 9】



【0 5 8 6】

4-((5-エチニルピリジン-2-イル)-1-メチルピペラジン-2-オン (S 4 7 a) の合成。表題化合物 S 4 7 a を、化合物 S 1 a の合成について提示した方法に従って、
ただし代わりに 1-メチルピペラジン-2-オン塩酸塩を利用して調製した。MS (ESI) m/z 318.0 $[M+H]^+$ 。

10

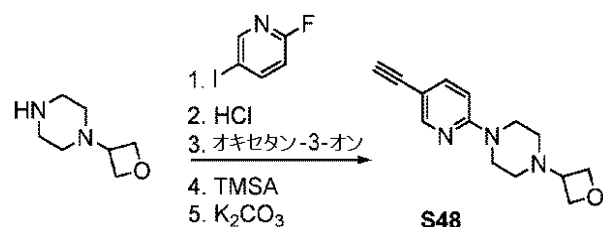
【0 5 8 7】

3-((5-エチニル-4-メチルピリジン-2-イル)-8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-4-((5-エチニルピリジン-2-イル)-1-メチルピペラジン-2-オン (S 4 7) の合成。表題化合物 S 4 7 を、化合物 S 3 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S 4 7 a を利用して調製した。MS (ESI) m/z 216.1 $[M+H]^+$ 。

【0 5 8 8】

【化 1 6 0】

20



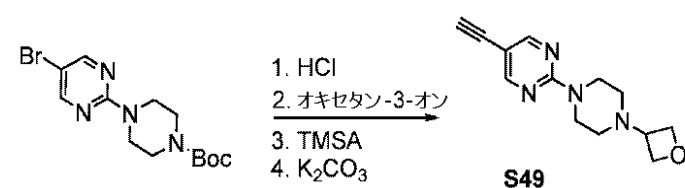
【0 5 8 9】

1-((5-エチニルピリジン-2-イル)-4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン (S 4 8) の合成。表題化合物 S 4 8 を、化合物 S 1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 1-(オキセタン-3-イル)ピペラジンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 244.16 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.70 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 4.63 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 6H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.42 (s, 1H), 2.52 - 2.37 (m, 6H), 1.27 (d, J = 13.9 Hz, 0H)。

30

【0 5 9 0】

【化 1 6 1】



40

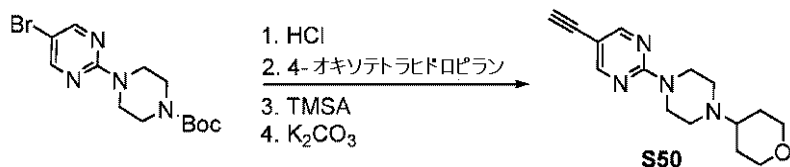
【0 5 9 1】

5-エチニル-2-((4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン (S 4 9) の合成。表題化合物 S 4 9 を、化合物 S 1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 245.2 $[M+H]^+$ 。

【0 5 9 2】

50

【化 1 6 2】



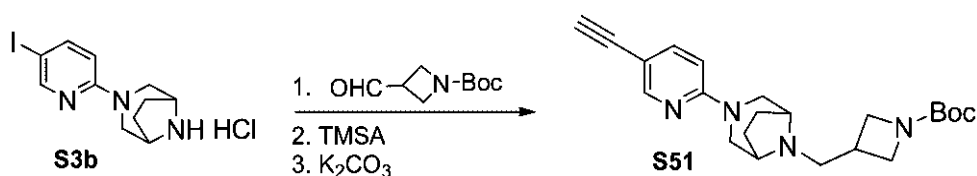
【0 5 9 3】

5-エチニル-2-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン (S 5 0) の合成。表題化合物 S 5 0 を、化合物 S 1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに4-(5-ブロモピリミジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルおよび4-オキソテトラヒドロピランを利用して調製した。MS (ESI) *m/z* 272.70 [M+H]⁺。

10

【0 5 9 4】

【化 1 6 3】



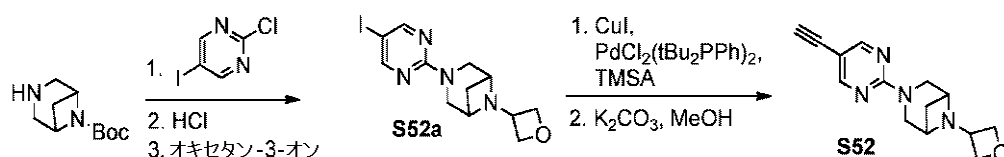
【0 5 9 5】

3-((3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-イル)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (S 5 1) の合成。表題化合物 S 5 1 を、化合物 S 1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S 3 b および 3-ホルミルアゼチジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルを利用して調製した。MS (ESI) *m/z* 383.05 [M+H]⁺。

20

【0 5 9 6】

【化 1 6 4】



30

【0 5 9 7】

3-(5-ヨードピリミジン-2-イル)-6-(オキセタン-3-イル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン (S 5 2 a) の合成。表題化合物 S 5 2 a を、化合物 S 1 c の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン-6-カルボン酸 *tert*-ブチルおよび2-クロロ-5-ヨードピリミジンを利用して調製した。MS (ESI) *m/z* 359.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.47 (s, 2H), 4.70 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 4.48 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.87 (p, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.56 (q, *J* = 13.2 Hz, 4H), 2.74 (q, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H)。

40

【0 5 9 8】

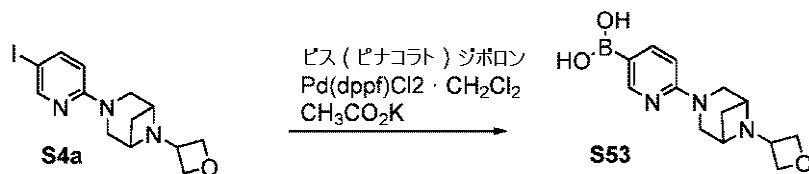
3-(5-エチニルピリミジン-2-イル)-6-(オキセタン-3-イル)-3, 6-ジアザビシクロ[3. 1. 1]ヘプタン (S 5 2) の合成。表題化合物 S 5 2 を、化合物 S 1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに S 5 2 a を利用して調製した。MS (ESI) *m/z* 257.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.32 (s, 2H), 4.55 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 4.32 (dd, *J* = 6.0, 4.8 Hz, 2H), 3.72 (ddd, *J* = 11.1, 6.2, 4.9 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.43 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.

50

06 (s, 1H), 2.58 (dt, $J = 8.1, 6.1$ Hz, 1H), 1.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)。

【0599】

【化165】

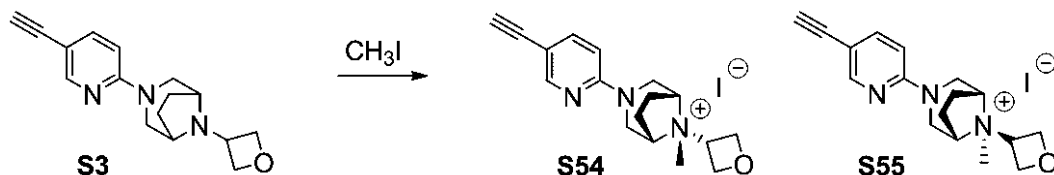


【0600】

(6-(6-(オキセタン-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ボロン酸(S53)の合成。S4a(0.17g、0.47mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.18g、0.72mmol)、酢酸カリウム(0.17g、1.68mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.04g、0.05mmol)のDMF(4.5mL)中の懸濁物を、アルゴンで5分間脱気し、次いで90℃で1時間加熱した。室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そして5%のLiCl溶液で2回洗浄した。分離した有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして減圧下で濃縮し、その残渣をHPLCにより精製し、そしてその生成物を凍結乾燥させて、S53を得た。MS (ESI) m/z 276.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.35 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.31 (dd, $J = 9.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.74 - 4.58 (m, 4H), 4.27 - 3.99 (m, 4H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 2H)。

【0601】

【化166】

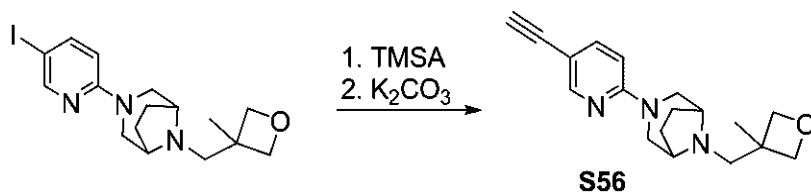


【0602】

3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-8-メチル-8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イウムヨード(S54およびS55)の合成。S3のアセトン(1mL)中の溶液に、30℃のバイアル内で、ヨードメタン(0.06mL、1.0mmol)を添加し、70℃まで温め、そしてこの混合物を一晩攪拌した。室温まで冷却した後に、この反応物をエーテルで希釈し、5分間攪拌し、その固体を濾過し、そして減圧中で乾燥させて、異性体の3:1(S54:S55)の混合物を得、このうちの主要な生成物(S54)は、橋に対してsynであるメチルを有する。MS (ESI) m/z 284.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 6.58 (d, $J = 9.0$ Hz, 0.4H), 6.54 (dd, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 1H), 5.37 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.86 - 4.70 (m, 5H), 4.05 - 3.94 (m, 3H), 3.88 (d, $J = 14.3$ Hz, 3H), 3.54 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.45 (s, 1H), 3.37 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 3.34 (s, 4H), 3.30 (s, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.07 - 1.94 (m, 2H), 1.94 (s, 1H)。

【0603】

【化 1 6 7】



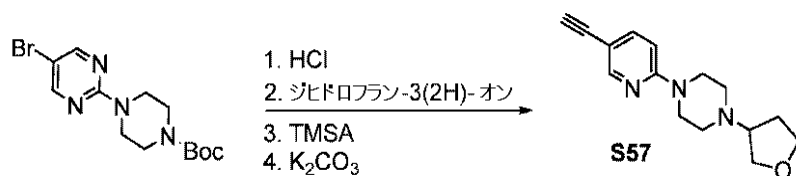
【0 6 0 4】

3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-8-((3-メチルオキシタン-3-イル)メチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン(S 5 6)の合成。表題化合物 S 5 6を、化合物 S 1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに3-(5-ヨードピリジン-2-イル)-8-((3-メチルオキシタン-3-イル)メチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 298.19 $[M+H]^+$ 。

10

【0 6 0 5】

【化 1 6 8】



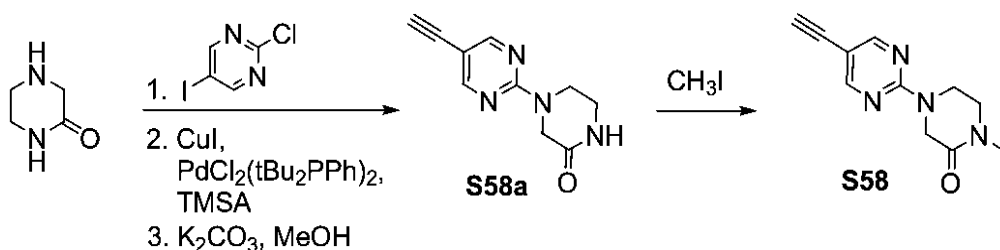
20

【0 6 0 6】

1-(5-エチニルピリジン-2-イル)-4-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペラジン(S 5 7)の合成。表題化合物 S 5 7を、化合物 S 5 0の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにジヒドロフラン-3(2H)-オンを利用して調製した。 ^1H -NMRおよびMSデータは、S 1 4と同一である。

【0 6 0 7】

【化 1 6 9】



30

【0 6 0 8】

4-(5-エチニルピリミジン-2-イル)ピペラジン-2-オン(S 5 8 a)の合成。表題化合物 S 5 8 aを、化合物 S 4 7の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにピペラジン-2-オンおよび2-クロロ-5-ヨードピリミジンを利用して調製した。MS (ESI) m/z 303.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.44 (s, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.16 - 3.91 (m, 2H), 3.47 (td, J = 5.4, 2.7 Hz, 2H), 3.19 (s, 1H)。

40

【0 6 0 9】

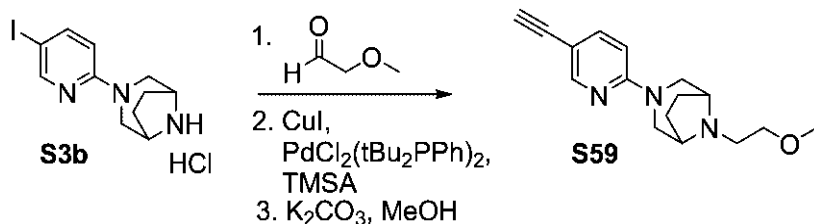
4-(5-エチニルピリミジン-2-イル)-1-メチルピペラジン-2-オン(S 5 8)の合成。S 5 8 a(115 mg、0.57 mmol)のTHF(5 mL)およびDMF(1 mL)中の溶液に、0℃で、水素化ナトリウム(60%の油分散物、59 mg、1.475 mmol)を添加した。15分後、ヨードメタン(0.15 mL、2.409 mmol)を添加した。この反応混合物を室温まで温め、そして2時間攪拌し、次いで水でクエンチし、そしてEtOAcで分配した。分離した有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、

50

そして減圧下で濃縮して、S 5 8 (124.9 mg、100%)を得た。MS (ESI) m/z 217.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.45 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.57 - 3.43 (m, 2H), 3.01 (s, 3H)。

【0610】

【化170】



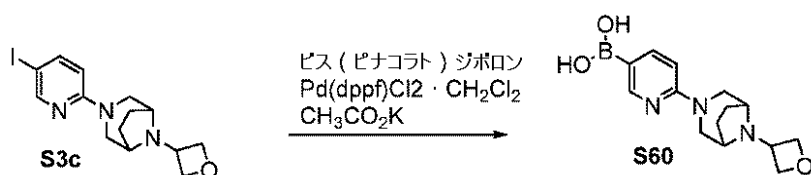
10

【0611】

3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-8-(2-メトキシエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S 5 9)の合成。表題化合物S 5 9を、化合物S 3の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに2-メトキシアセトアルデヒドを利用して調製した。MS (ESI) m/z 303.02 $[M+H]^+$ 。

【0612】

【化171】



20

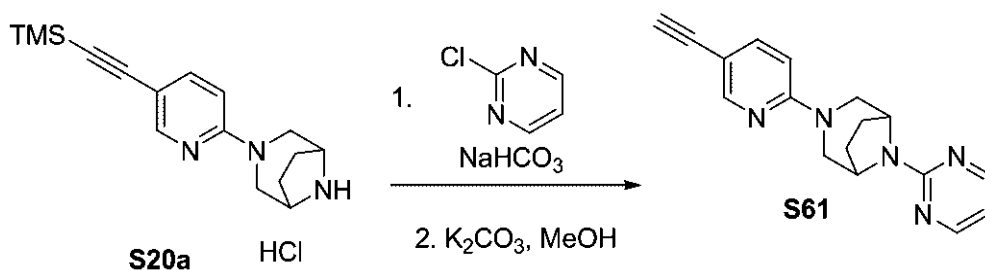
【0613】

(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ボロン酸(S 6 0)の合成。表題化合物S 6 0を、化合物S 5 3の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにS 3 cを利用して調製した。MS (ESI) m/z 290.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.33 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.91 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 4.76 (dd, $J = 7.7, 5.2$ Hz, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.17 (d, $J = 13.4$ Hz, 3H), 4.00 (s, 2H), 3.46 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.28 - 2.10 (m, 2H), 2.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H)。

30

【0614】

【化172】



40

【0615】

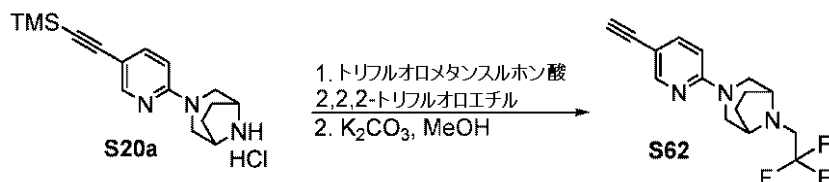
3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-8-(ピリミジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン(S 6 1)の合成。S 2 0 a (0.15 g、0.42 mmol)、重炭酸ナトリウム(250 mg、2.9 mmol)、および2-クロロピリミジン(0.17 g、1.5 mmol)のイソプロパノール(1.5 mL)中の懸濁物を65℃で一晩攪拌した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希

50

釈し、そしてセライトで濾過した。この粗製生成物を減圧中で濃縮し、そしてメタノール（5 mL）に再度溶解させた。炭酸カリウム（0.29 g、2.1 mmol）を添加し、そしてこの混合物を30分間攪拌した。この反応を水でクエンチし、そしてこの粗生成物をDCM中に抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー（30%→70%のEtOAc→ヘキサン）により精製した。MS (ESI) m/z 292.2 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.35 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.17 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.64 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.89 (dq, $J = 4.6, 2.3$ Hz, 3H), 4.02 (dd, $J = 12.4, 2.3$ Hz, 3H), 3.42 (s, 1H), 3.13 (dd, $J = 12.3, 2.3$ Hz, 3H), 2.08 - 1.96 (m, 3H), 1.96 - 1.82 (m, 3H)。

【0616】

【化173】

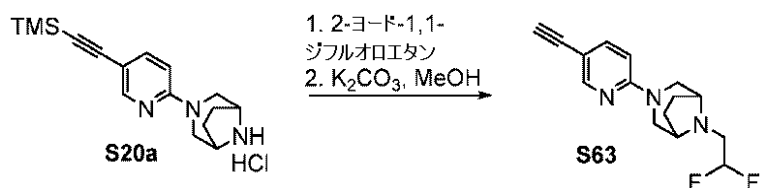


【0617】

3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-8-(2,2,2-トリフルオロエチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン (S62)。表題化合物S62を、化合物S63の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにトリフルオロメタンスルホン酸2,2,2-トリフルオロエチルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 296.20 $[M+H]^+$ 。

【0618】

【化174】

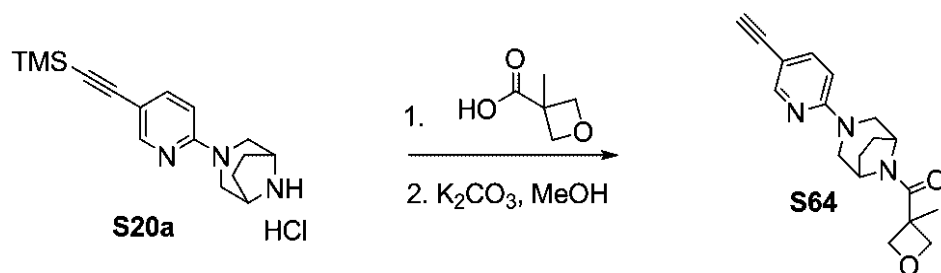


【0619】

8-(2,2-ジフルオロエチル)-3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン (S63) の合成。反応物1 (0.2 g、0.56 mmol) および2-ヨード-1,1-ジフルオロエタン (0.15 g、0.78 mmol) の1,4-ジオキサン (3 mL) 中の懸濁物に、炭酸セシウム99.95% (0.21 g、3.35 mmol) を添加した。この混合物を60℃で一晩攪拌した。室温まで冷却し、そして2,2-ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (最低98%) (0.17 g、0.78 mmol) を添加した。この混合物を60℃まで8時間温めた。ブラインでクエンチし、EtOAcで抽出した。その有機層をNa2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮し、そしてシリカカラムクロマトグラフィー (10%のEtOAc/Hex) により精製した。この生成物をメタノール (3 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (0.11 g、0.82 mmol) を添加し、そして1時間後、この混合物を濃縮し、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、Na2SO4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、S63 (76 mg、99.7%) を得た。MS (ESI) m/z 278.2 $[M+H]^+$ 。

【0620】

【化 1 7 5】



【0 6 2 1】

(3-(5-エチニルピリジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)(3-メチルオキセタン-3-イル)メタノン(S64)の合成。
 CH_2Cl_2 (10 mL) に懸濁させた S20a に、3-メチルオキセタン-3-カルボン酸 (0.12 g, 1 mmol)、 Et_3N (0.68 mL, 5 mmol) を添加し、その後、HATU (0.48 g, 1 mmol) を添加した。この混合物を 1.5 時間攪拌した。この混合物を DCM で希釈し、そして水で洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして減圧中で濃縮した。その残渣を MeOH (20 mL) に溶解させ、5℃まで冷却し、そして炭酸カリウム (0.4 g, 3 mmol) を添加した。30 分後、この反応を水およびブラインでクエンチし、DCM 中に抽出し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、そしてその残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (60%~100% の EtOAc / ヘキサンから 5% の MeOH / EtOAc) により精製して、S64 を得た。

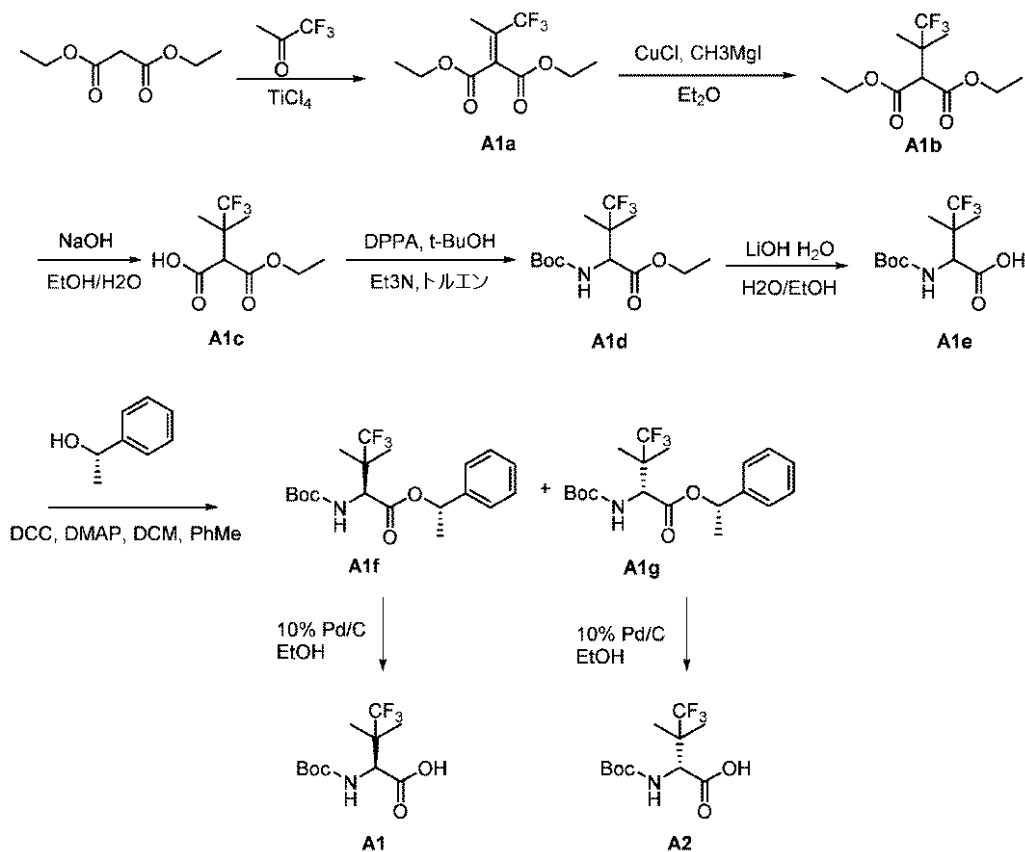
MS (ESI) m/z 312.22 [M+H]。

【0 6 2 2】

2. 3 A 中間体の合成

【0 6 2 3】

【化 1 7 6】



10

20

30

40

50

【0624】

2-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)マロン酸エチル(A1a)の合成。乾燥THF(5000mL)と乾燥CCl₄(600mL)との混合物を0℃まで冷却し、そしてTiCl₄(275mL、2.50mol)で処理した。得られた黄色懸濁物を0℃で5分間攪拌し、1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オン(140g、1.25mol)および蒸留したばかりのマロン酸ジエチル(200g、1.25mol)で順番に処理し、次いで0℃で0.5時間攪拌した。次いで、この反応混合物を乾燥ピリジン(400mL)の乾燥THF(500mL)中の溶液で処理し、そして0℃で1時間、次いで室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、そしてEtOAc(1L×3)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインおよび飽和NaHCO₃で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(EtOAc:PE=1:50)により精製して、表題化合物A1a(298g、94%)を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.32-4.23 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 1.33-1.24 (m, 6H)。

【0625】

2-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)マロン酸ジエチル(A1b)の合成。メチルマグネシウムヨード(エーテル中3.0mol/L、10L、30mol)と塩化第一銅(3.5g、35mmol)との混合物を0℃で攪拌し、化合物A1a(178g、700mmol)の乾燥Et₂O(1000mL)中の溶液で30分間処理し、そして室温で30分間攪拌し、次いで水(1.5L)、その後、HCl aq(3mol/L、350mL)の滴下によりクエンチした。次いで、この混合物をEt₂O(1L×3)で抽出した。合わせた有機抽出物をNaOH aq(1N)、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そしてエバポレートした。その残留粗製化合物A1b(90g、47%)をさらに精製せずに次の工程で直接使用した。MS (ESI) m/z 271 [M+H]⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.22-4.15 (m, 4H), 3.64 (s, 1H), 1.38 (s, 6H), 1.30-1.24 (m, 6H)。

【0626】

2-(エトキシカルボニル)-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブタン酸(A1c)の合成。化合物A1b(144g、0.53mol)の、EtOH(500mL)と水(500mL)との混合物中の溶液を、NaOH(19g、0.48mmol)で少しずつ0℃で処理し、そして室温で5時間攪拌した。この反応混合物をエバポレートしてシロップにし、水(1L)に溶解させ、そしてEt₂O(2L)で抽出した。その水相を1MのHClでpH=2.0まで酸性にし、そしてEtOAc(1L×3)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そしてエバポレートして、表題化合物A1c(107g、84%)を得、これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。MS (ESI) m/z 241 [M+H]⁺。 ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 4.23 (q, J = 5.4 Hz, 2H), 3.69 (s, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.27 (t, J = 5.1 Hz, 3H)。

【0627】

2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブタン酸エチル(A1d)の合成。化合物A1c(110g、454mmol)の乾燥トルエン(600mL)中の溶液をトリエチルアミン(45.4g、454mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(125g、454mmol)で処理し、この反応混合物を1時間還流させ、次いでt-BuOH(46.7g、630mmol)を添加した。この混合物を一晩還流させた。室温まで冷却し、その溶媒をエバポレートし、そしてその残渣をEtOAc(1L)に溶解させ、5%のNaHCO₃溶液で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、そしてエバポレートした。その残ったものをシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(EtOAc:PE=1:9)により精製して、粗製化合物A1d(60g、46%)を得、これをさらに精製せずに次の工程で直接使用した。MS

10

20

30

40

50

(ESI) m/z 313 $[M+H]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 5.20 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.25-4.16 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.39-1.26 (m, 6H), 1.19 (m, 3H)。

【0628】

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタン酸(A1e)の合成。化合物A1d(380g、1214mmol)の水(2000mL)およびエタノール(2000mL)中の溶液に、LiOH·H₂O(134g、3166mmol)を添加した。この混合物を一晩攪拌した。EtOAcで希釈し、pH=2まで酸性にし、EtOAc(2000mL×3)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、そして濃縮して、化合物A1e(300g、86%)を白色固体として得た。 ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 5.20 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.30 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。

【0629】

(S)-(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタン酸1-フェニルエチル(A1g)の合成。酸A1e(300g、1052mmol)と(N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(325g、1578mmol)とを、DCM(250mL)およびPhMe(4000mL)中で合わせた。この溶液を0℃まで冷却し、次いで4-(ジメチルアミノ)ピリジン(128g、1052mmol)および(S)-(-)-1-フェニルエタノール(128g、1052mmol)を添加し、そしてこの混合物を室温まで温め、そして一晩攪拌した。この混合物を濃縮し、その残渣をEtOAc/水に溶解させ、そしてEtOAc(2000mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製物をシリカゲルでのカラムクロマトグラフィー(0~8%のEtOAc/PE)により精製して、2つの化合物を得た。このジアステレオマーの混合物をキラルカラム(IA;ヘプタン;IPA(70:30))により分離した。第1のピークを集めて化合物A1f(105g、25%)を得、そして第2のピークを集めて化合物A1g(80g、19%)を得た。化合物A1fの ^1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.38-7.31 (m, 5H), 5.90 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.31 (s, 3H), 1.21 (s, 3H)。化合物A1gの ^1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.34-7.30 (m, 5H), 5.92 (q, J = 6.3 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)。

【0630】

(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタン酸(A1)の合成。化合物A1f(83g、214mmol)をエタノール(1000mL)で希釈した。Pd/C(10%、湿潤、17g)を添加し、そしてその雰囲気水を水素で置き換えた。5時間攪拌した後に、この混合物をセライトで濾過し、EtOAcで洗浄し、そしてその濾液を濃縮して、生成物A1(50g、82%)を得た。MS (ESI) m/z 186 $[M-Boc+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.98 (br s, 1H), 7.18 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.14 (s, 6H)。

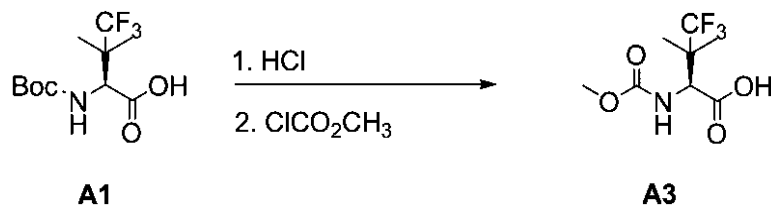
【0631】

(R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタン酸(A2)の合成。化合物A1g(80g、205mmol)をエタノール(800mL)で希釈した。Pd/C(10%、湿潤、15g)を添加し、そしてその雰囲気水を水素で置き換えた。5時間攪拌した後に、この混合物をセライトで濾過し、EtOAcで洗浄し、そしてその濾液を濃縮して、生成物A2(45g、77%)を得た。MS (ESI) m/z 186 $[M-Boc+1]^+$. ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆):

δ 7.18 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.14 (s, 6H)。

【0632】

【化177】



10

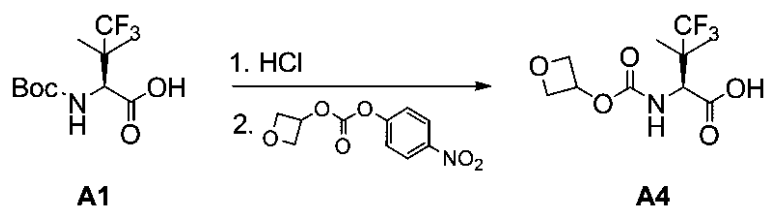
【0633】

(S)-4, 4, 4-トリフルオロ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)-3, 3-ジメチルブタン酸 (A3) の合成。A1 (10 g、35.06 mmol) の DCM (160 mL) および MeOH (40 mL) 中の溶液に、HCl (ジオキサン中 4.0 M、40 mL) を添加した。この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応物を濃縮乾固させた (泡状)。その残渣をジオキサンと 2 M の NaOH との混合物 (90 mL) に溶解させ、5 分間攪拌し、次いでクロロギ酸メチル (5.7 mL、73.33 mmol) を添加した。4 時間後、この反応物を 2×100 mL の DCM で抽出し (有機物を廃棄)、そしてその水層を 4 M の HCl (約 50 mL) で pH 約 2 に調整した。その水層を 2×150 mL の EtOAc で抽出し、合わせた EtOAc 層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、A3 (8.54 g、100%) を得た。MS (ESI) m/z 244.0 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 4.57 - 4.41 (m, 1H), 3.66 (d, $J = 2.1$ Hz, 5H), 1.25 (d, $J = 10.0$ Hz, 7H)。

20

【0634】

【化178】



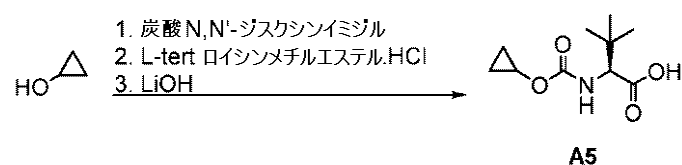
30

【0635】

(S)-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチル-2-((オキセタン-3-イルオキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸 (A4) の合成。表題化合物 A4 を、化合物 A3 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに炭酸 4-ニトロフェニル オキセタン-3-イルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 285.5 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.66 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.37 (tt, $J = 6.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.87 - 4.82 (m, 2H), 4.62 (tdd, $J = 7.5, 5.1, 0.9$ Hz, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。

【0636】

【化179】



【0637】

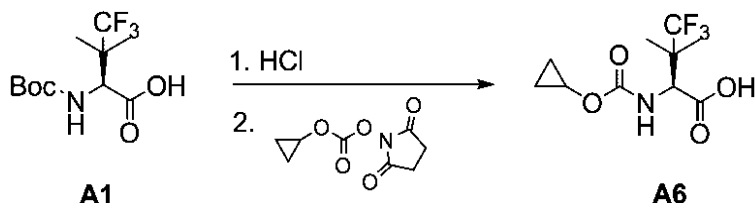
(S)-2-((シクロプロピルカルボニル)アミノ)-3, 3-ジメチルブタン酸 (A5) の合成。シクロプロパノール (0.4 mL、6.37 mmol) の CH_3CN (18 mL) 中の溶液に、0 °C で、炭酸ビス (2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル) (D

50

SC) (3.26 g、12.74 mmol) を添加し、その後、Et₃N (2.66 ml、19.11 mmol) を添加した。この反応混合物を 40℃まで温め、そして一晩攪拌した。室温まで冷却した後に、この反応物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣を DCM で摩砕し、その固体を濾過し、そしてその濾液をシリカカラムクロマトグラフィー (10% ~ 100% の EtOAc / ヘキサン) により精製した。その生成物 (663 mg、3.33 mmol) を THF (5 mL) に溶解させ、そして L-tert-ロイシンメチルエステル塩酸塩 (0.91 g、5 mmol) および Et₃N (1.39 ml、0.01 mol) を添加し、この反応物を 40℃まで 18 時間温め、次いで室温で 48 時間温め、EtOAc で希釈し、水で洗浄した。その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮し、そしてその残渣 (760 mg、3.31 mmol) をメタノール (4 mL) / 水 (2 mL) 中の混合物に溶解させ、水酸化リチウム一水和物 (0.56 g、0.01 mol) を添加した。16 時間後、この混合物を濃縮し、EtOAc で希釈し、ブラインで洗浄し、その有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮して、A5 を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.19 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.02 (s, 11H), 0.68 (d, J = 4.8 Hz, 5H)。

【0638】

【化180】

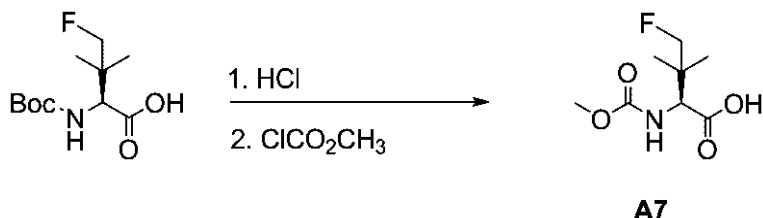


【0639】

(S)-2-((シクロプロピルカルボニル)アミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタン酸 (A6) の合成。表題化合物 A6 を、化合物 A3 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに (2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)炭酸シクロプロピルを利用して調製した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.33 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.08 - 4.01 (m, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 0.81 - 0.52 (m, 4H)。

【0640】

【化181】



【0641】

(S)-4-フルオロ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジメチルブタン酸 (A7) の合成。表題化合物 A7 を、化合物 A3 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-フルオロ-3,3-ジメチルブタン酸 (US 2013/0183629 A1 (pp. 178-179)) を利用して調製した。

【0642】

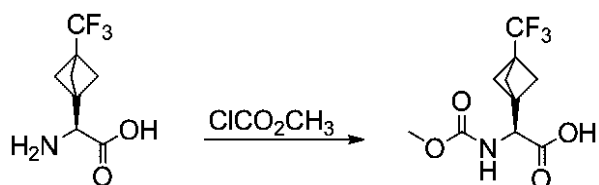
10

20

30

40

【化 1 8 2】



A8

【0 6 4 3】

(S) - 2 - ((メトキシカルボニル) アミノ) - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) 酢酸 (A 8) の合成。表題化合物 A 8 を、化合物 A 3 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに (S) - 2 - アミノ - 2 - (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イル) 酢酸を利用して調製した。MS (ESI) m/z 267.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 4.35 - 4.26 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.97 (qd, J = 9.6, 1.7 Hz, 6H)。

10

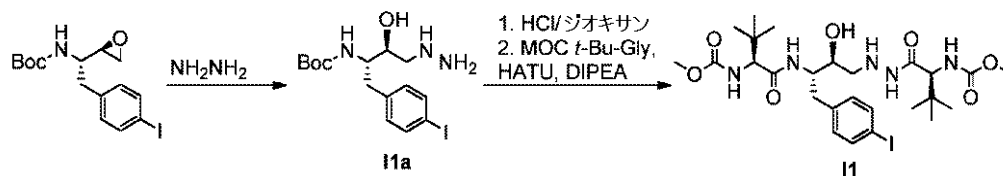
【0 6 4 4】

2 . 4 I 中間体の合成

【0 6 4 5】

【化 1 8 3】

20



【0 6 4 6】

((2 S , 3 S) - 4 - ヒドラジニル - 3 - ヒドロキシ - 1 - (4 - ヨードフェニル) ブタン - 2 - イル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (I 1 a) の合成。NH₂NH₂ (48 . 3 g、0 . 82 mol) の *i* Pr OH (157 mL) 中の溶液に、DCM (79 mL) に溶解させた ((S) - 2 - (4 - ヨードフェニル) - 1 - ((R) - オキシラン - 2 - イル) エチル) カルバミン酸 *tert* - ブチル (16 . 1 g、41 . 4 mmol) を 1 時間かけて 0 °C で滴下により添加した。その氷浴を外し、そしてこの反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。その混合物から溶媒を蒸発させ、水で希釈し、濾過し、水で洗浄し、そして乾燥させて、化合物 I 1 a (17 . 0 g、97 %) を得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.59 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.03 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.78-3.66 (m, 2H), 2.85-2.67 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.38 (s, 9H)。

30

【0 6 4 7】

((S) - 1 - { (1 S , 2 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - (4 - ヨードベンジル) - 3 - [N ' - ((S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3 , 3 - ジメチル - プロピル) - ヒドラジノ] - プロピルカルバモイル } - 2 , 2 - ジメチル - プロピル) - カルバミン酸メチルエステル (I 1) の合成。I 1 a (34 . 0 g、80 . 7 mmol) の CH₂Cl₂ (990 mL) 中の溶液に、室温で、4 M の塩酸 (198 mL) を添加した。45 °C で 2 時間攪拌した後に、LC/MS がこの反応物の消費を示したので、この混合物を減圧中で濃縮した。この粗製残渣を CH₂Cl₂ (700 mL) に懸濁させ、そして - 20 °C まで冷却し、DIPEA (48 . 2 g、373 . 9 mmol)、Moc - t Bu - Gly (25 . 53 g、135 . 1 mmol) を添加し、その後、HATU (53 . 4 g、140 . 5 mmol) を添加した。この混合物を室温までゆっくりと温め、そして 1 時間攪拌した。この混合物を DCM (1 L) で希釈し、そして 1 N の HCl 水溶液 (400 mL)

40

50

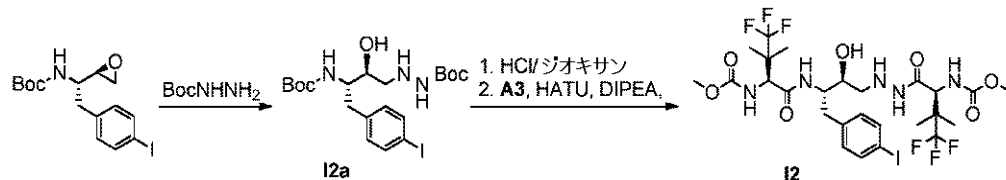
、飽和 NaHCO_3 水溶液 (400 mL)、水 (600 mL $\times$ 2)、およびブライン (600 mL) で順番に洗浄した。その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して残渣を得、これを EtOAc : 石油エーテル = 2 : 1 から 100% の EtOAc から EtOAc : MeOH = 50 : 1 で溶出するシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 **I 1** (8.2 g、19.4%) を得た。MS (ESI) m/z 664.0

[M+H]⁺. ¹H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.10-4.21 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.69-3.64 (m, 7H), 2.78-2.76 (m, 4H), 0.95 (s, 9H), 0.91 (s, 9H)。

【0648】

【化184】

10



【0649】

2-((2S, 3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシ-4-(4-ヨードフェニル)ブチル)ヒドラジン-1-カルボキシレート (**I 2 a**) の合成。(S)-2-(4-ヨードフェニル)-1-((R)-オキシラン-2-イル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル (5 g、12.85 mmol) および tert-ブチルヒドラジンカルボキシレート (3.4 g、25.69 mmol) のイソプロパノール (60 mL) 中の混合物を 80 °C まで 48 時間加熱し、次いで室温まで冷却し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (0% ~ 40% の EtOAc / DCM) により精製して、**I 2 a** (4.86 g、72.6%) を得た。MS (ESI) m/z 522.19 [M+H]⁺。

【0650】

((5S, 10S, 11S, 14S)-16, 16, 16-トリフルオロ-10-ヒドロキシ-11-(4-ヨードベンジル)-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 8, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル (**I 2**) の合成。**I 2 a** (5.0 g、10 mmol) を、DCM (15 mL) および HCl (ジオキサン中 4.0 M、36 mL) に溶解させた。この反応物を一晩攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。その残渣に、DCM (100 mL) 中の **A 3** (4.96 g、20 mmol) および HATU (8.02 g、21 mmol) を添加し、その後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (16.7 mL、96 mmol) を添加した。この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を DCM で希釈し、そして飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_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 (2% ~ 5% の MeOH / DCM) により精製して、**I 2** (7.39 g、60%) を得た。MS (ESI) m/z 773.0 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.71 (q, J = 6.9 Hz, 7H), 3.65 (s, 3H), 1.37 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 32H), 1.19 - 1.07 (m, 10H)。

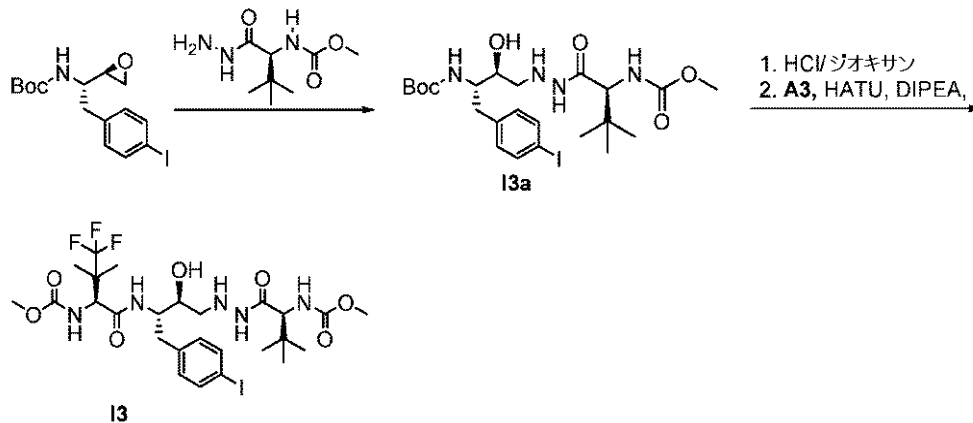
【0651】

20

30

40

【化 1 8 5】



10

【0 6 5 2】

((2S, 3S) - 3-ヒドロキシ-1-(4-ヨードフェニル)-4-(2-((S)-2-((メトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)ヒドラジニル)ブタン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル (I 3 a) の合成。表題化合物 I 3 a を、化合物 I 1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに (S) - (1-ヒドラジニル-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチルを利用して調製した。MS (ESI) m/z 593.1 [M+H]⁺。

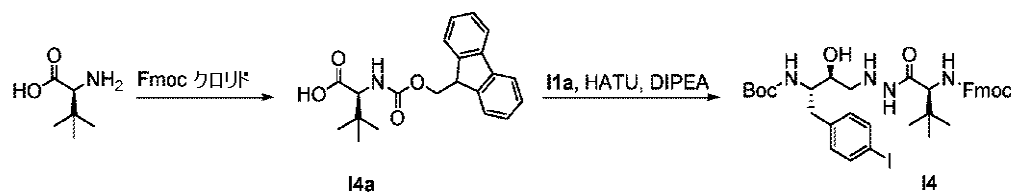
20

【0 6 5 3】

((5S, 10S, 11S, 14S) - 5-(tert-ブチル)-16,16,16-トリフルオロ-10-ヒドロキシ-11-(4-ヨードベンジル)-15,15-ジメチル-3,6,13-トリオキソ-2-オキサ-4,7,8,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチルの合成。表題化合物 I 3 を、化合物 I 2 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに I 3 a および A 3 を利用して調製した。MS (ESI) m/z 718.7 [M+H]⁺。

【0 6 5 4】

【化 1 8 6】



30

【0 6 5 5】

(S) - 2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ-3,3-ジメチルブタン酸 (I 4 a) の合成。L-tert-ロイシン (2 g、15.25 mmol) を 10% の Na₂CO₃ 溶液 (80 ml) に溶解させ、この溶液を 0℃まで冷却し、次いでジオキサン (31 mL) 中のクロロギ酸 9-フルオレニルメチル (4.77 g、18.44 mmol) を添加した。2 時間後、この反応混合物を水で希釈し、エーテルで洗浄し、そしてその水層を 6 N の HCl で pH 約 2 に調整し、そして EtOAc で抽出した。合わせた EtOAc 層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、I 4 a を得た。MS (ESI) m/z 353.8 [M+H]⁺。

40

【0 6 5 6】

((S) - 1-(2-((2S, 3S) - 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシ-4-(4-ヨードフェニル)ブチル)ヒドラジニル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸 (9H-フルオレン-9-イル)メチル (I 4) の合成

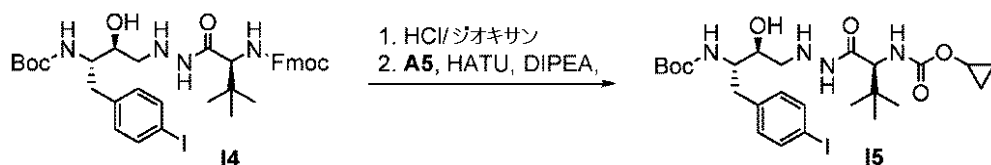
I 4 a (2.55 g、7.22 mmol) に、I 1 a (3 g、7.12 mmol)、H

50

ATU (2.7 g, 7.1 mmol) および CH_2Cl_2 / DMF (2 : 1) の混合物 (75 ml) を添加し、その後、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3 ml, 17.2 mmol) を添加した。この反応物を室温で4時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc で希釈し、そして飽和 NH_4Cl およびブラインで洗浄し、次いで Na_2SO_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 (2% ~ 5% の MeOH / DCM) により精製して、I4 (2.38 g, 44%) を得た。MS (ESI) m/z 757.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.01 (s, 1H), 7.75 (t, $J = 7.5$ Hz, 5H), 7.66 - 7.46 (m, 6H), 7.38 (q, $J = 7.5$ Hz, 4H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 6.95 (dd, $J = 16.8$, 8.0 Hz, 4H), 5.52 (d, $J = 47.2$ Hz, 2H), 5.01 (dd, $J = 19.2$, 10.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, $J = 10.5$, 6.5 Hz, 1H), 4.34 (dt, $J = 28.9$, 9.8 Hz, 2H), 4.19 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.91 (dd, $J = 45.4$, 14.8 Hz, 2H), 3.60 (d, $J = 31.0$ Hz, 2H), 1.39 (d, $J = 16.0$ Hz, 13H)。

【0657】

【化187】



20

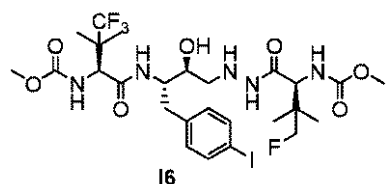
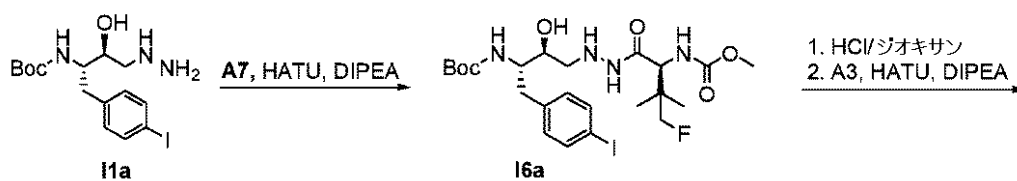
【0658】

((2S, 3S)-4-(2-((S)-2-((シクロプロピルカルボニル)アミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)ヒドラジニル)-3-ヒドロキシ-1-(4-ヨードフェニル)ブタン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (I5) の合成。表題化合物 I5 を、化合物 I2 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに I4 および A5 を利用して調製した。MS (ESI) m/z 619.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.02 (s, 0H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 5.37 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.74 - 3.58 (m, 1H), 2.95 (s, 1H), 2.88 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 2.80 (s, 6H), 1.38 (s, 8H), 1.01 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 0.90 (s, 8H), 0.66 (d, $J = 4.7$ Hz, 4H)。

30

【0659】

【化188】



40

【0660】

((2S, 3S)-4-(2-((S)-4-フルオロ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)-3,3-ジメチルブタノイル)ヒドラジニル)-3-ヒドロキシ-1-(4-ヨードフェニル)ブタン-2-イル)カルバミン酸 tert-ブチル (I6a) の合成。表題化合物 I6a を、化合物 I4 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに A7 を利用して調製した。MS (ESI) m/z 611.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz,

50

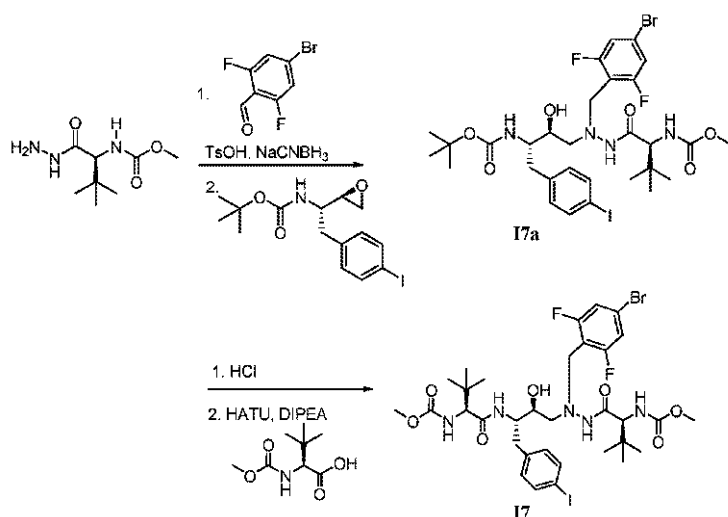
クロロホルム-d) δ 7.57 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 5.50 (s, 1H), 4.97 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.37 - 4.17 (m, 1H), 4.03 (td, $J = 25.3, 23.8, 9.4$ Hz, 2H), 3.68 (s, 4H), 3.50 (s, 0H), 3.17 (qd, $J = 7.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.82 (dt, $J = 15.8, 5.5$ Hz, 4H), 1.50 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.46 (dd, $J = 17.4, 6.7$ Hz, 3H), 1.39 (s, 9H), 0.96 (s, 5H)。

【0661】

((5S, 8S, 9S, 14S) - 16-フルオロ-9-ヒドロキシ-8-(4-ヨードベンジル)-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル (I 6) の合成。表題化合物 I 6 を、化合物 I 2 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに I 6 a を利用して調製した。MS (ESI) m/z 736.1 [M+H]⁺。

【0662】

【化189】



【0663】

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11-(4-ブロモ-2, 6-ジフルオロベンジル)-5-(tert-ブチル)-9-ヒドロキシ-8-(4-ヨードベンジル)-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル (I 7) の合成。(S) - (1-ヒドラジニル-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチル (9.2 g, 45 mmol) および 4-ブロモ-2, 6-ジフルオロベンズアルデヒド (10 g, 45 mmol) を、THF 中で室温で 60 分間攪拌した。4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物 (9.0 g, 48 mmol) を添加し、そしてこの混合物をさらに 75 分間攪拌した。この混合物を 8 °C まで冷却し、その後、NaCNBH₃ (3.8 g, 61 mmol) を添加した。この反応は、30 °C まで発熱することが観察された。この混合物を室温で 4 時間攪拌し、その後、DCM (200 mL) で希釈し、そして 1 M の K₃PO₄ で pH 12 までクエンチした。その有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。この粗生成物を、イソプロパノール (30 mL) およびヘプタン (40 mL) 中の ((S) - 2-(4-ヨードフェニル)-1-((R) - オキシラン-2-イル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル (8.5 g, 22 mmol) と合わせた。この混合物を還流させて 40 時間攪拌し、この時間の後に、これを室温まで冷却し、そして 15 mL のヘキサンで希釈した。その生成物 (I 7 a) を濾過により集め、そしてその固体をヘキサン中 20 % の IPA ですすいだ。MS (ESI) m/z 797.8 [M+H]⁺。

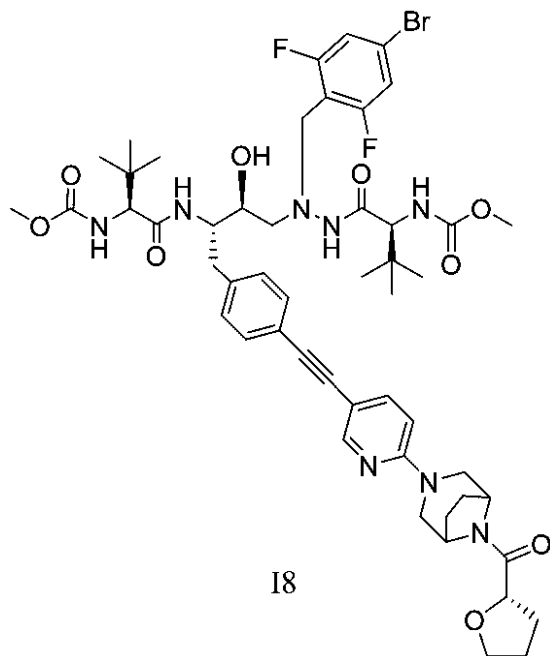
【0664】

表題化合物 I 7 を、化合物 I 1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに

(S) - (1 - (2 - (4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロベンジル) ヒドラジニル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸メチル (I 7 a) を利用して調製した。MS (ESI) m/z 869.72 [M+H]。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.53 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.16 - 4.03 (m, 2H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.76 - 3.57 (m, 11H), 2.90 - 2.72 (m, 6H), 0.86 (d, J = 23.1 Hz, 18H)。

【0665】

【化190】

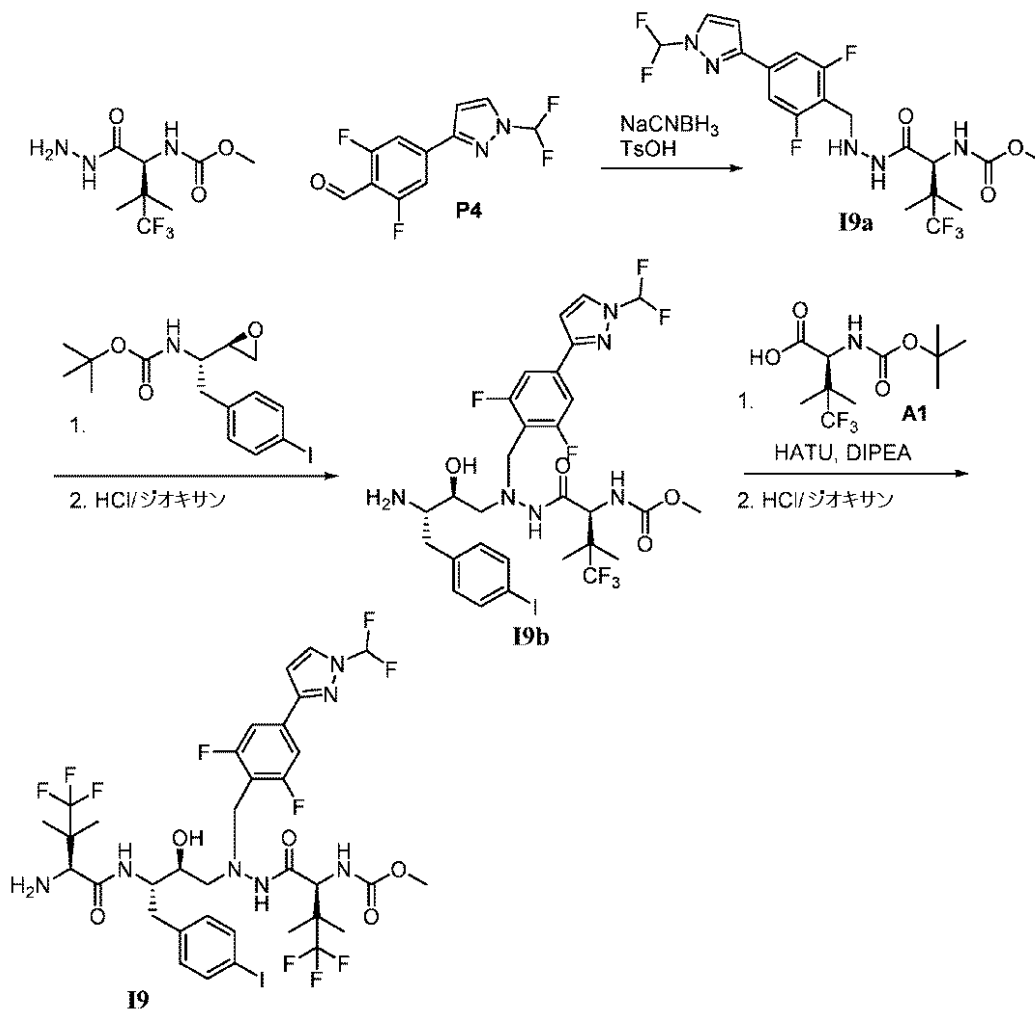


【0666】

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - ブロモ - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - (tert - ブチル) - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 3, 6, 13 - トリオキソ - 8 - (4 - ((6 - (8 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (I 8) の合成。中間体: I 7、および S 25。MS (ESI) m/z 1052.92 [M+H]。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.19 (s, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.98 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.21 - 4.00 (m, 4H), 3.98 - 3.81 (m, 5H), 3.80 - 3.62 (m, 9H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.79 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.30 - 2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.72 (m, 6H), 0.87 (d, J = 21.7 Hz, 22H)。

【0667】

【化 1 9 1】



【0668】

((S)-1-(2-((2S, 3S)-3-((S)-2-アミノ-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブタンアミド)-2-ヒドロキシ-4-(4-ヨードフェニル)ブチル)-2-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)ヒドラジニル)-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチル (I 9)。((S)-4, 4, 4-トリフルオロ-1-ヒドラジニル-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチルHCl塩 (200mg、0.68mmol) および4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2, 6-ジフルオロベンズアルデヒド (P4) (190mg、0.75mmol) のエタノール (5mL) および酢酸 (0.5mL) 中の溶液を50℃で1時間攪拌した。次いで、この反応物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、水性NaHCO₃ですすぎ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。この粗製混合物をMeTHF (10mL) に再度溶解させ、そして5℃まで冷却した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (64mg、1.0mmol) を添加し、その後、4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物 (155mg、0.82mmol) を添加した。1時間後、この反応物を室温まで温め、そしてさらなるシアノ水素化ホウ素ナトリウム (64mg、1.0mmol) および4-メチルベンゼンスルホン酸一水和物 (155mg、0.82mmol) を添加した。さらに30分後、この反応を2MのNaOHでpH14までクエンチした。次いで、この混合物を40℃で30分間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そしてその水層を除去した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧中で濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中30%→70%のEtOAc) により精製して、((S)-1-(

30

40

50

2-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)ヒドラジニル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチル(I 9 a)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 60.7 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。MS (ESI) m/z 499.2 [M+H]。

【0669】

(S)-(1-(2-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)ヒドラジニル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチル(I 9 a) (0.25 g, 0.50 mmol)を、ヘプタン(4 mL)およびIPA(2 mL)中の((S)-2-(4-ヨードフェニル)-1-((R)-オキシラン-2-イル)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(0.21 g, 0.55 mmol)と合わせた。この混合物を密封管内で90℃で一晩攪拌した。この粗製混合物を室温まで冷却し、減圧中で濃縮し、DCM(10 mL)に再度溶解させ、そして5℃まで冷却した。4 Mの塩酸(ジオキサン中4.0 M, 0.89 mL)を添加し、そしてこの混合物を一晩攪拌し、室温までゆっくりと昇温させた。減圧中での濃縮により、((S)-1-(2-((2S,3S)-3-アミノ-2-ヒドロキシ-4-(4-ヨードフェニル)ブチル)-2-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)ヒドラジニル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチル(I 9 b)をHCl塩として得た。MS (ESI) m/z 787.9 [M+H]。この粗製塩(I 9 b)をDCM(5 mL)中で、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタン酸(A1) (0.11 g, 0.38 mmol)およびDIPEA(0.27 mL, 2 mmol)と合わせた。HATU(0.14 g, 0.36 mmol)を添加した。20分後、この反応をaq NaOHでクエンチし、その有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた混合物をDCMに再度溶解させ、そしてジオキサン中4 MのHCl(0.76 mL)を添加した。3.5時間後、この混合物を減圧中で濃縮して、((S)-1-(2-((2S,3S)-3-((S)-2-アミノ-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド)-2-ヒドロキシ-4-(4-ヨードフェニル)ブチル)-2-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)ヒドラジニル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸メチルをHCl塩として得、これをさらに精製せずに使用した。MS (ESI) m/z 956.2 [M+H]。

【0670】

3. 実施例の化合物、合成、および特徴付け

実施例 1

【0671】

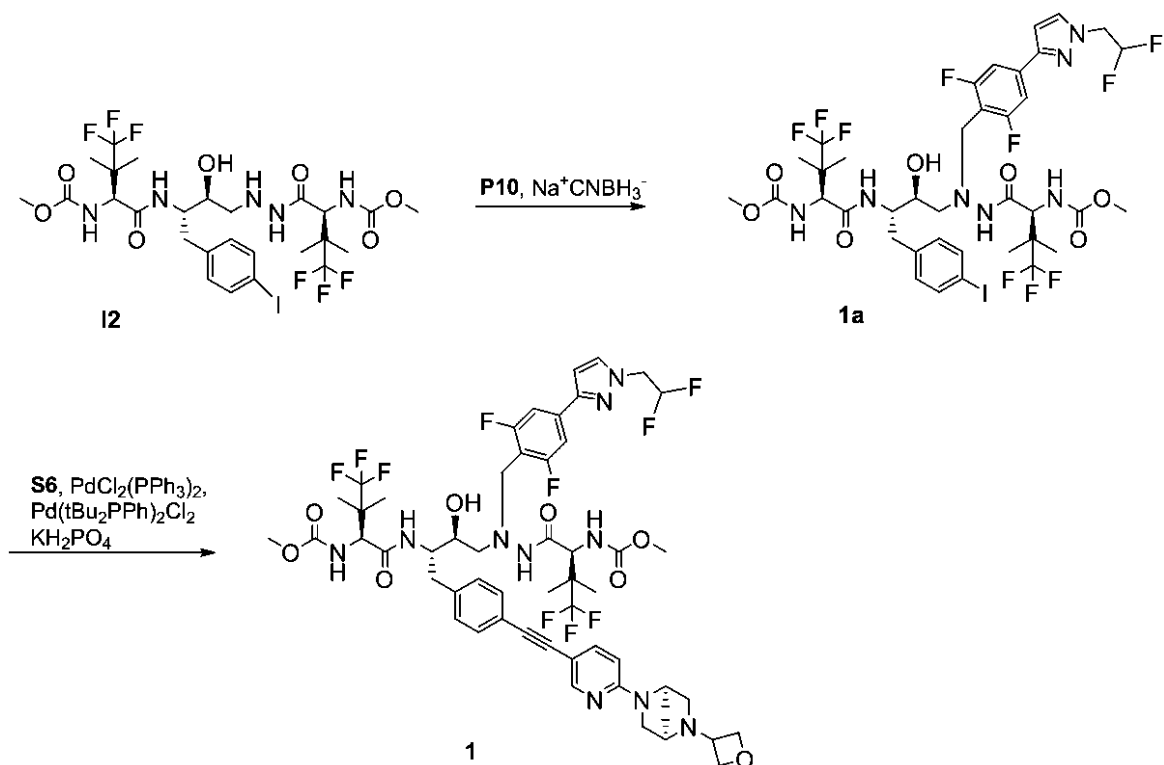
10

20

30

40

【化 1 9 2】



10

20

【0 6 7 2】

((5S, 10S, 11S, 14S) - 8 - (4 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-10-ヒドロキシ-11-(4-ヨードベンジル) - 15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 8, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (1a) の合成。合わせたP10 (289.23mg、0.88mmol) およびI2 (486mg、0.63mmol) を、THF/AcOHの3:1の混合物 (7.0mL) 中で55℃で1時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、そしてポリマー担持シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.49mmol/g、780.02mg、1.94mmol) を添加し、そしてこの反応混合物を室温で2時間、次いで28℃で一晩、そして35℃で3時間攪拌した。この混合物を室温まで冷却し、濾過し、減圧下で濃縮し、そしてその残渣をカラムクロマトグラフィー (45%~75%のEtOAc/ヘキサン) により精製して、1aを得た。MS (ESI) m/z 1028.3 [M+H]⁺。

30

【0 6 7 3】

((5S, 10S, 11S, 14S) - 8 - (4 - (1 - (2, 2-ジフルオロエチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-10-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-11-(4-((6-(4-(オキセタン-3-イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 8, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (1) の合成。バイアル内で、1a (28mg、0.027mmol)、S6 (10.4mg、0.041mmol)、ヨウ化銅 (I) (0.52mg、0.002mmol)、trans-ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (99%、0.87mg、0.004mmol) の、MeCN:Et₃Nの3:1の混合物 (1mL) 中の溶液を脱気し、次いで25℃まで25分間加熱した。減圧下で濃縮した。その残渣をHPLCにより精製し、そして凍結乾燥させて、1を得た。MS (ESI) m/z 1131.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64

40

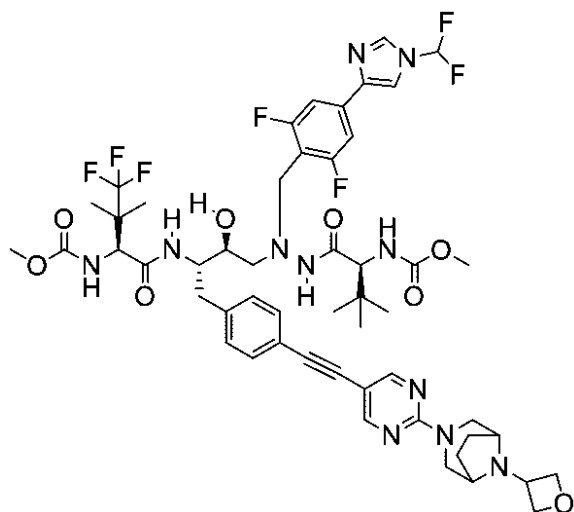
50

(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.32 - 5.96 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.61 (dd, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 3H), 4.45 (dd, $J = 14.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.21 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.54 (s, 4H), 3.47 (s, 3H), 2.92 - 2.73 (m, 4H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.05 (d, $J = 4.5$ Hz, 7H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

10

【0674】

【化193】



20

【0675】

実施例 2

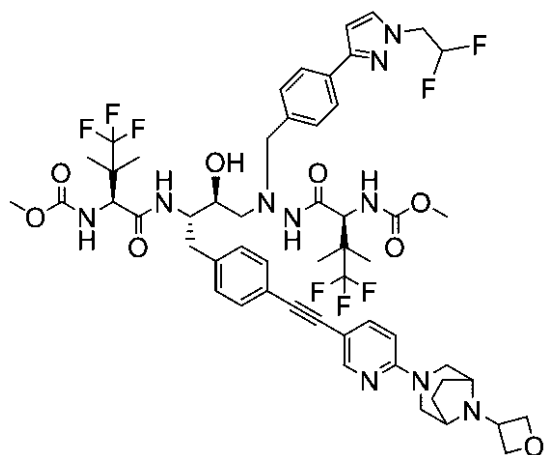
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (2)。中間体：I 3、P 1、および S 7。MS (ESI) m/z 1102.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.53 (d, $J = 0.8$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (t, $J = 59.9$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 19.9, 8.1$ Hz, 5H), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 6.83 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 4.81 (dd, $J = 8.2, 5.0$ Hz, 3H), 4.44 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 19.4$ Hz, 6H), 3.95 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 10.1$ Hz, 3H), 3.69 (d, $J = 0.8$ Hz, 4H), 3.65 (s, 4H), 3.46 (d, $J = 14.4$ Hz, 3H), 2.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 3H), 1.99 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 1.14 (s, 4H), 1.10 (s, 4H), 0.86 (s, 12H)。

30

40

【0676】

【化 1 9 4】



10

【0 6 7 7】

実施例 3

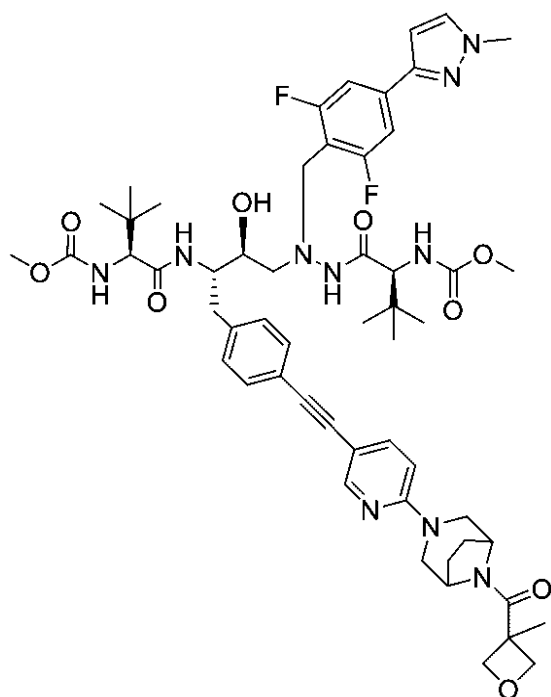
((5 S , 1 0 S , 1 1 S , 1 4 S) - 8 - (4 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 1 0 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 1 1 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 8 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (3) 。中間体 : I 2 、 P 1 2 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1133.6 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.2 9 (d , J = 2.2 Hz , 1 H) , 8.10 (d , J = 9.5 Hz , 1 H) , 7.69 (dd , J = 8.8 , 2.3 Hz , 1 H) , 7.60 (d , J = 1.9 Hz , 1 H) , 7.53 (d , J = 7.9 Hz , 2 H) , 7.36 (d , J = 8.0 Hz , 2 H) , 7.33 (d , J = 7.8 Hz , 2 H) , 7.22 (d , J = 8.0 Hz , 2 H) , 7.15 (d , J = 9.7 Hz , 1 H) , 6.85 (d , J = 8 . 8 Hz , 1 H) , 6.78 (d , J = 10.0 Hz , 1 H) , 6.35 (d , J = 1.9 Hz , 1 H) , 4.96 (t , J = 7.6 Hz , 2 H) , 4.81 - 4.76 (m , 2 H) , 4.47 (td , J = 1 3.6 , 4.3 Hz , 2 H) , 4.37 (dd , J = 19.3 , 11.6 Hz , 2 H) , 4.25 (d , J = 9.7 Hz , 1 H) , 4.15 (s , 2 H) , 3.99 (d , J = 9.2 Hz , 2 H) , 3.74 (s , 1 H) , 3.68 (s , 3 H) , 3.60 (s , 3 H) , 3.39 (s , 1 H) , 3.36 (s , 1 H) , 2.90 (d , J = 9.0 Hz , 2 H) , 2.86 - 2.72 (m , 1 H) , 2.22 (d , J = 8.5 Hz , 2 H) , 2.07 (d , J = 8.6 Hz , 1 H) , 1.11 (s , 6 H) , 1.06 (s , 3 H) , 0.81 (s , 3 H) 。

20

30

【0 6 7 8】

【化 1 9 5】



10

【0 6 7 9】

20

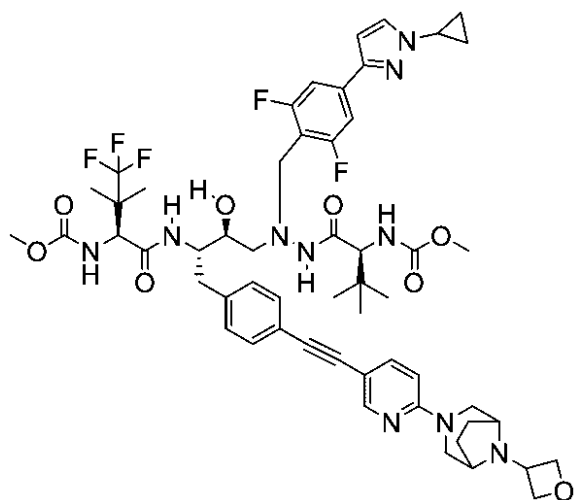
実施例 4

((5S, 8S, 9S, 14S) - 5 - (tert-ブチル) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4 - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ベンジル) - 9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - ((6 - (8 - (3-メチルオキセタン-3-カルボニル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタ-3-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (4)。中間体: 11、P 41、および S 64。MS (ESI) m/z 1053.33 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.21 (dd, J = 2.2, 0.7 Hz, 1H), 7.90 - 7.69 (m, 2H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 8.4 Hz, 5H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.41 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.22 - 4.02 (m, 4H), 3.91 (d, J = 13.2 Hz, 6H), 3.79 - 3.54 (m, 9H), 3.20 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.92 (h, J = 5.7, 4.9 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.08 - 1.80 (m, 6H), 1.69 (s, 3H), 0.87 (d, J = 20.1 Hz, 21H)。

30

【0 6 8 0】

【化 1 9 6】



10

【0 6 8 1】

実施例 5

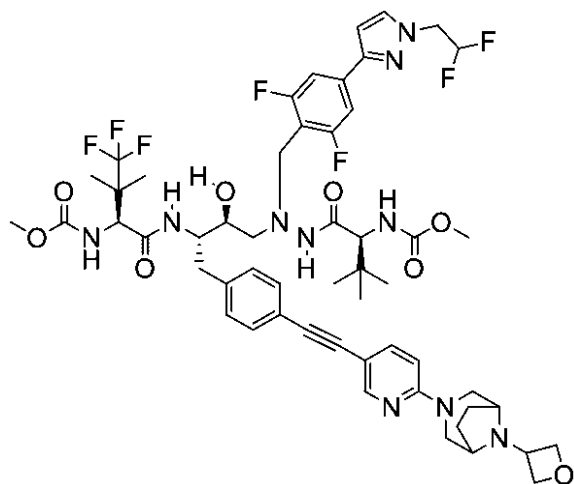
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (5) 。 中間体 : I 3 、 P 1 3 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1091.3 [M + H] ⁺ . ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.20 (d , J = 2.3 Hz , 1H) , 8.10 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 7.60 (dt , J = 5.5 , 2.7 Hz , 2H) , 7.24 (t , J = 7.8 Hz , 4H) , 7.12 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 6.77 (d , J = 8.9 Hz , 1H) , 6.71 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 6.54 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 4.95 - 4.85 (m , 2H) , 4.71 (dd , J = 8.3 , 5.0 Hz , 2H) , 4.34 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.26 (d , J = 14.3 Hz , 2H) , 4.11 - 3.94 (m , 4H) , 3.87 (s , 1H) , 3.84 (s , 0H) , 3.67 (s , 1H) , 3.59 (s , 4H) , 3.56 (s , 3H) , 3.28 (d , J = 13.9 Hz , 2H) , 2.80 (d , J = 9.1 Hz , 2H) , 2.69 (d , J = 8.9 Hz , 2H) , 2.21 - 2.04 (m , 2H) , 1.98 (d , J = 8.6 Hz , 2H) , 1.04 (s , 4H) , 1.00 (s , 3H) , 0.99 - 0.94 (m , 1H) , 0.77 (s , 9H) 。

20

30

【0 6 8 2】

【化 1 9 7】



40

【0 6 8 3】

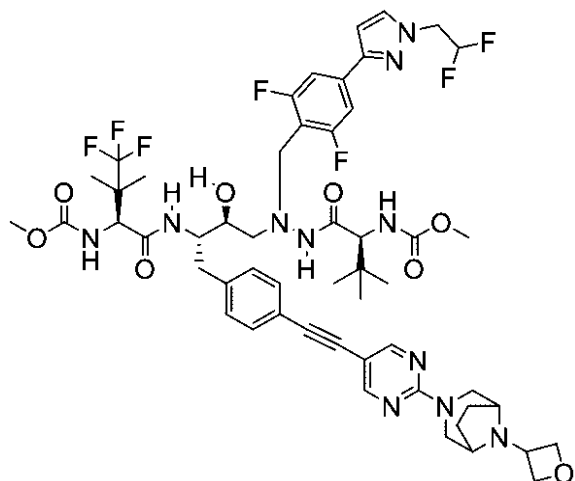
実施例 6

50

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (6) 。 中間体 : I 3 、 P 1 0 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1115.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.9 Hz, 0H), 6.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.12 (tt, J = 55.3, 4.0 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 2H), 4.71 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 4.54 - 4.42 (m, 2H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 4.26 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.13 - 3.97 (m, 4H), 3.85 (s, 0H), 3.67 (s, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 2.81 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.77 (s, 9H)。

【 0 6 8 4 】

【 化 1 9 8 】



【 0 6 8 5 】

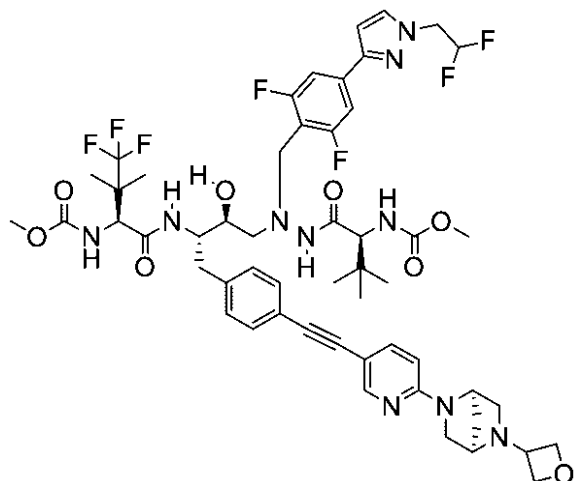
実施例 7

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (7) 。 中間体 : I 3 、 P 1 0 、 および S 7 。 MS (ESI) m/z 1117.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (s, 2H), 8.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 14.0, 8.2 Hz, 4H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.12 (tt, J = 55.3, 4.0 Hz, 1H), 4.95 - 4.82 (m, 2H), 4.74 - 4.62 (m, 3H), 4.51 (td, J = 14.3, 4.0 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 19.0 Hz, 4H), 3.86 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.5

5 (s, 3H), 3.37 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.70 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.23 - 2.02 (m, 2H), 1.98 - 1.83 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.77 (s, 9H)。

【0686】

【化199】



10

【0687】

実施例 8

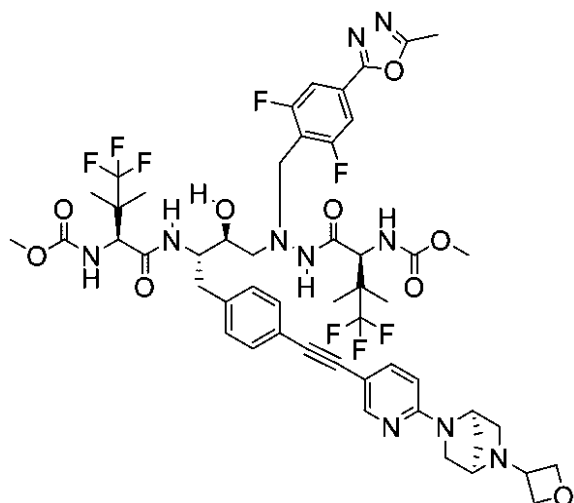
20

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - ((1R, 4R) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2, 5 - ジアザピシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (8)。中間体: I 3、P 10、および S 6。MS (ESI) m/z 1101.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 21.0, 8.1 Hz, 3H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 10.3 Hz, 0 H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.12 (tt, J = 55.2, 3.9 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.91 - 4.82 (m, 1H), 4.61 (dd, J = 8.4, 4.6 Hz, 1H), 4.57 - 4.42 (m, 3H), 4.41 (s, 1H), 4.35 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.02 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.77 (s, 8H)。

30

【0688】

【化 2 0 0】



10

【0 6 8 9】

実施例 9

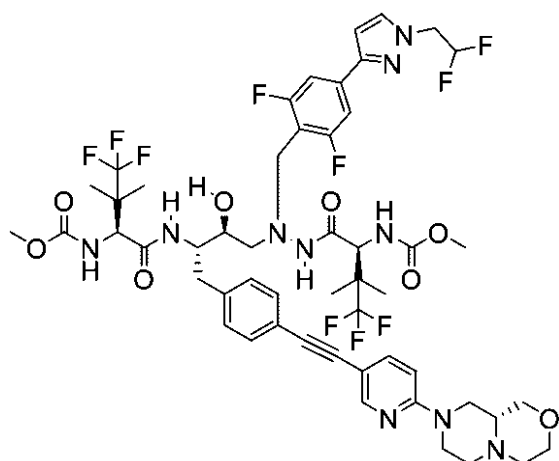
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (5 - メチル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - ((1 R , 4 R) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (9) 。 中間体 : I 2 、 P 3 4 、 および S 6 。 MS (ESI) m/z 1101.6 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.16 (d , J = 2.1 Hz , 1H) , 8.10 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 7.60 (d , J = 8.3 Hz , 1H) , 7.48 (d , J = 7.1 Hz , 2H) , 7.23 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.13 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 6.76 (d , J = 10.1 Hz , 1H) , 6.57 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 4.96 (s , 1H) , 4.61 (s , 1H) , 4.49 (t , J = 8.9 Hz , 1H) , 4.41 (s , 1H) , 4.35 (d , J = 9.7 Hz , 1H) , 4.18 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.09 (d , J = 13.1 Hz , 1H) , 3.87 (d , J = 13.1 Hz , 1H) , 3.77 - 3.55 (m , 8H) , 2.82 (d , J = 8.5 Hz , 3H) , 2.71 (d , J = 10.1 Hz , 1H) , 2.54 (s , 3H) , 2.23 (s , 2H) , 1.05 (d , J = 7.7 Hz , 9H) , 0.92 (s , 3H) 。

20

30

【0 6 9 0】

【化 2 0 1】



40

【0 6 9 1】

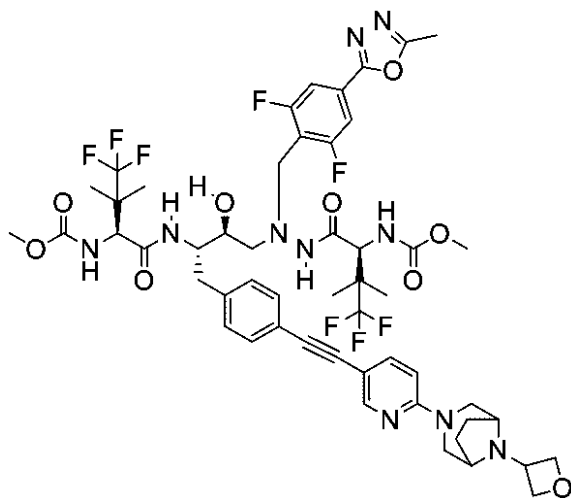
実施例 1 0

50

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 8 - (4 - ((6 - ((R) - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 8 (1H) - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (10)。中間体: I 2、P 10、および S 8。MS (ESI) m/z 1143.6 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.26 - 8.19 (m, 1H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.30 - 5.97 (m, 1H), 4.51 (td, J = 14.2, 3.9 Hz, 3H), 4.35 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 12.4 Hz, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.48 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.89 - 2.61 (m, 5H), 1.08 (s, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0692】

【化202】



【0693】

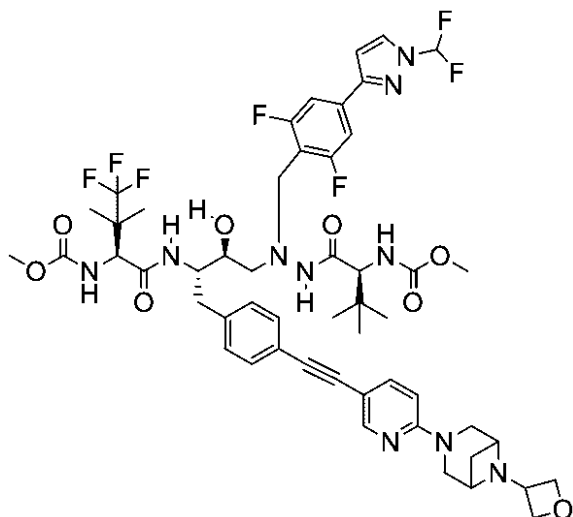
実施例 11

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - (5 - メチル - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) ベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (11)。中間体: I 2、P 34、および S 3。MS (ESI) m/z 1121.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 2H), 4.74 - 4.63 (m, 2H), 4.34 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.09 (d, J = 17.9 Hz, 4H), 3.88 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.60 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 3.28 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.82 (d, J = 8.6

Hz, 3H), 2.75 - 2.62 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 1.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 1.06 (s, 6H), 1.04 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

【0694】

【化203】



10

【0695】

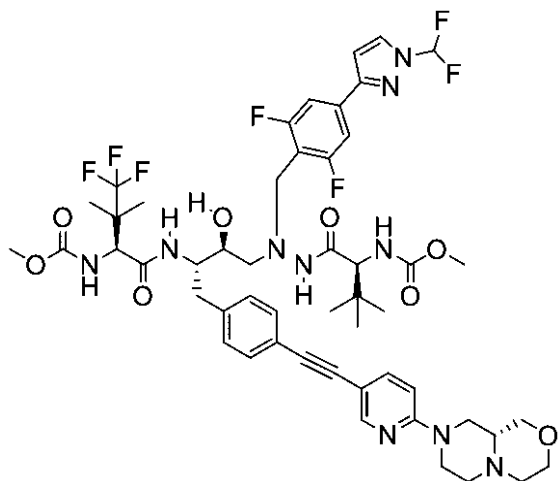
実施例 12

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - ((6 - (6 - (オキセタン-3-イル) - 3, 6-ジアザピシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-3-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (12)。中間体：I 3、P 4、および S 4。MS (ESI) m/z 1087.8 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33 (s, 1H), 8.15 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.52 (t, $J = 59.9$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 3H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 6.93 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 4.70 - 4.57 (m, 2H), 4.44 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 12.4$ Hz, 3H), 3.97 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 2.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.11 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 1.39 - 1.23 (m, 2H), 1.15 (s, 4H), 1.11 (s, 4H), 0.86 (s, 11H)。

30

【0696】

【化 2 0 4】



10

【0 6 9 7】

実施例 1 3

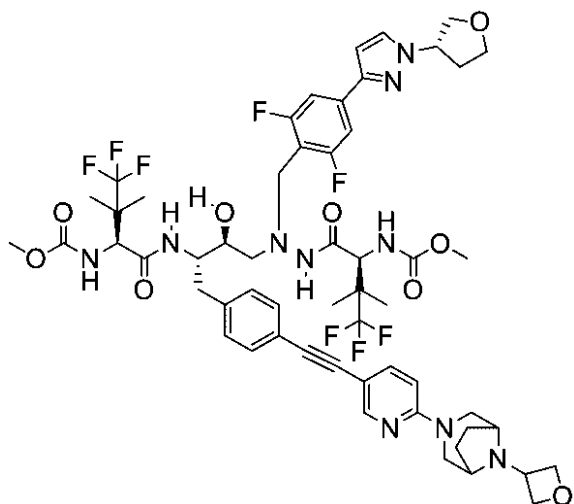
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (4 - ((6 - ((R)
 - ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) ピリ
 ジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 3 ,
 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イ
 ル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバ
 ミン酸メチル (1 3) 。 中間体 : I 3 、 P 4 、 および S 8 。 MS (ESI) m/z 1073.9 [M
 + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.30 (d , J = 2.2 Hz , 1H) ,
 8.19 (d , J = 9.3 Hz , 1H) , 8.10 (d , J = 2.7 Hz , 1H) , 7.75 - 7.5
 9 (m , 2H) , 7.56 (dd , J = 7.4 , 3.4 Hz , 1H) , 7.53 (t , J = 59.8 Hz ,
 2H) , 7.45 (d , J = 8.2 Hz , 3H) , 7.32 (d , J = 7.9 Hz , 3H) , 7.22
 (d , J = 8.1 Hz , 3H) , 7.03 - 6.88 (m , 3H) , 6.82 (d , J = 10.0 Hz ,
 1H) , 4.62 (dd , J = 22.7 , 13.0 Hz , 2H) , 4.44 (d , J = 9.7 Hz , 1H)
 , 4.12 (d , J = 12.2 Hz , 6H) , 3.97 (d , J = 13.1 Hz , 2H) , 3.85 (t ,
 J = 12.6 Hz , 1H) , 3.76 (s , 2H) , 3.69 (s , 4H) , 3.59 (d , J = 10.8
 Hz , 2H) , 3.01 - 2.70 (m , 6H) , 1.14 (s , 4H) , 1.11 (s , 4H) , 0.86 (
 s , 12H) 。

20

30

【0 6 9 8】

【化 2 0 5】



40

【0 6 9 9】

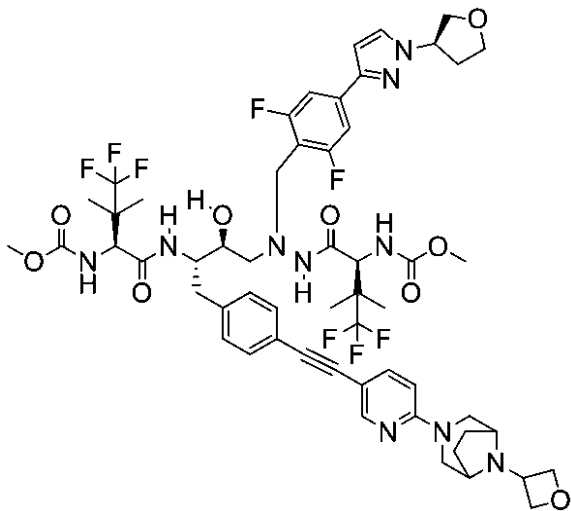
50

実施例 14

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4-(1-((S)-
 テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-16,
 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-((6-
 (8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-
 3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-
 (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサー-4, 7,
 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(14)。中
 間体: I 2、P 17、および S 3。MS (ESI) m/z 1176.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400
 MHz, メタノール-d₄) δ 8.20 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.58 (m, 2H), 7.25 (dd, J = 13.9, 8.3 Hz, 4H),
 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (dd, J = 17.1, 9.4 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.97 (dq, J = 8.2, 3.8 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.71 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 3H), 4.52 - 4.32 (m, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 3H), 4.17 - 3.99 (m, 6H), 3.97 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.84 (td, J = 8.3, 5.4 Hz, 2H), 3.58 (d, J = 9.5 Hz, 8H), 3.27 (d, J = 13.9 Hz, 3H), 2.80 - 2.52 (m, 4H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 2.13 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.07 (s, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0700】

【化206】



【0701】

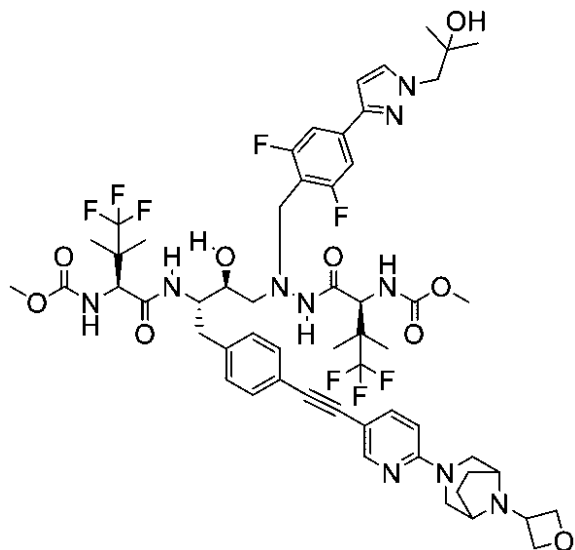
実施例 15

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4-(1-((R)-
 テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-16,
 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-((6-
 (8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-
 3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-
 (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサー-4, 7,
 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(15)。中
 間体: I 2、P 18、および S 3。MS (ESI) m/z 1176.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400
 MHz, メタノール-d₄) δ 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 14.4, 8.2 Hz, 4H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 10.2 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 8.3, 3.9 Hz,

1H), 4.69 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 14.5, 7.1 Hz, 3H), 3.97 (d, J = 4.7 Hz, 2H), 3.90 - 3.79 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.58 (d, J = 9.2 Hz, 6H), 2.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.68 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.33 (m, 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.94 (s, 0H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【0702】

【化207】



10

20

【0703】

実施例16

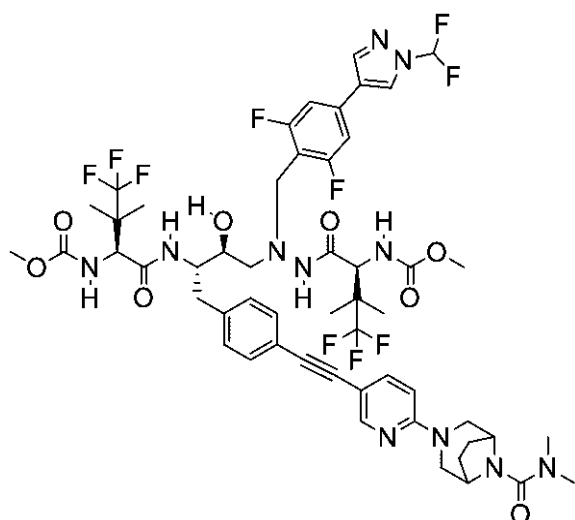
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - (1 - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (16)。中間体: I2、P19、およびS3。MS (ESI) m/z 1177.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.20 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.25 (dd, J = 12.2, 8.1 Hz, 4H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.71 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.30 - 4.13 (m, 2H), 4.03 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 3.84 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 8.2 Hz, 5H), 3.28 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 2.72 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.10 (s, 6H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

30

40

【0704】

【化 2 0 8】



10

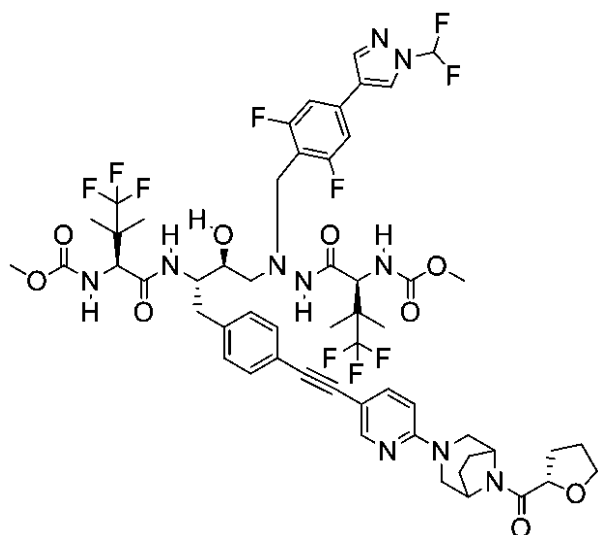
【0 7 0 5】

実施例 1 7

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (4 - ((6 - (8 - (20
 ジメチルカルバモイル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル)
 ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒ
 ドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリ
 フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラ
 アザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 7) 。 中間体 : I 2 、 P 7 、 お
 よび S 2 4 。 MS (ESI) m/z 1177.2 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz , メタノール - d₄
) δ 8.53 (d , J = 0.7 Hz , 1H) , 8.22 - 8.13 (m , 2H) , 8.11 (s , 1H)
 , 7.86 (dd , J = 9.3 , 2.2 Hz , 1H) , 7.50 (s , 1H) , 7.40 - 7.30 (m ,
 2H) , 7.23 (dd , J = 8.2 , 5.7 Hz , 4H) , 7.17 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 7
 .10 (d , J = 9.3 Hz , 1H) , 6.81 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.50 - 4.37
 (m , 1H) , 4.35 - 4.23 (m , 3H) , 4.12 (t , J = 11.1 Hz , 2H) , 4.00 - 30
 3.87 (m , 3H) , 3.66 (d , J = 10.3 Hz , 7H) , 3.43 - 3.33 (m , 2H) , 2.9
 6 (s , 6H) , 2.94 - 2.69 (m , 2H) , 1.96 (t , J = 5.3 Hz , 2H) , 1.78 (t ,
 J = 6.9 Hz , 2H) , 1.26 - 1.07 (m , 9H) , 1.02 (s , 3H) 。

【0 7 0 6】

【化 2 0 9】



40

【0 7 0 7】

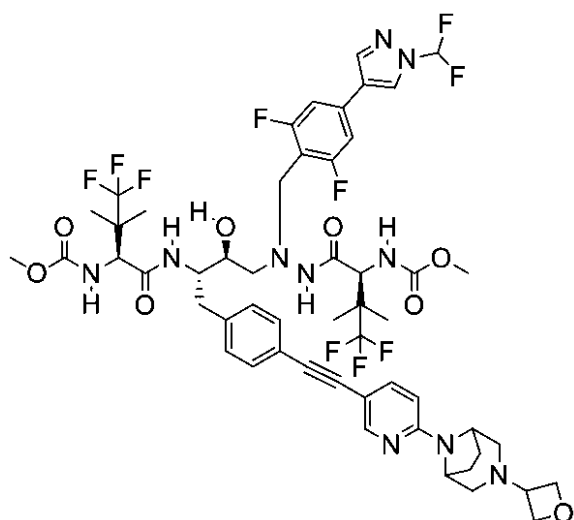
50

実施例 18

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-8 - (4 - ((6 - (8 - ((S) - テトラヒドロフラン-2-カルボニル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) - 5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (18)。中間体: I 2、P 7、および S 25。MS (ESI) m/z 1177.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (s, 1H), 8.13 - 8.05 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.20 - 7.05 (m, 5H), 6.96 - 6.84 (m, 1H), 6.72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.75 - 4.65 (m, 5H), 4.60 (dd, J = 7.6, 6.2 Hz, 2H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 4.10 - 3.87 (m, 4H), 3.87 - 3.71 (m, 3H), 3.58 (d, J = 10.7 Hz, 6H), 3.17 - 2.96 (m, 2H), 2.89 - 2.59 (m, 4H), 2.19 - 1.93 (m, 2H), 1.93 - 1.67 (m, 4H), 1.15 - 0.96 (m, 9H), 0.94 (s, 3H)。

【0708】

【化210】



【0709】

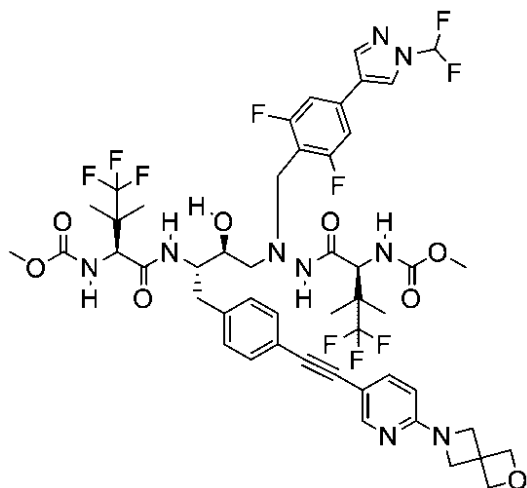
実施例 19

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - ((6 - (3 - (オキセタン-3-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (19)。中間体: I 2、P 7、および S 26。MS (ESI) m/z 1177.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.26 - 8.22 (m, 1H), 8.17 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 7.24 (t, J = 8.3 Hz, 4H), 7.17 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.80 (ddtd, J = 4.5, 2.0, 1.0, 0.5 Hz, 1H), 4.76 - 4.69 (m, 4H), 4.50 - 4.37 (m, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 1H), 4.13 (t, J = 10.7 Hz, 3H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 10.5 Hz, 6H), 2.

97 - 2.66 (m, 6H), 2.33 - 2.10 (m, 3H), 1.26 - 1.08 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。

【0710】

【化211】



10

【0711】

実施例20

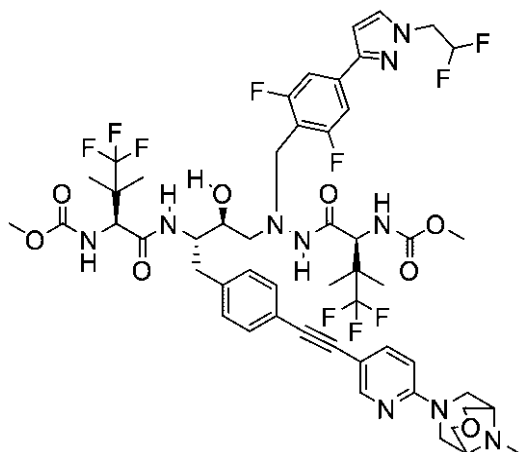
((5S, 8S, 9S, 14S) - 8 - (4 - ((6 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (20)。中間体: I 2、P 7、および S 27。MS (ESI) m/z 1086.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.4, 2.0 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.56 (dd, J = 7.2, 3.3 Hz, 0H), 7.51 (s, 0H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.17 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 4.86 (s, 4H), 4.49 (s, 4H), 4.43 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 1H), 4.24 - 4.05 (m, 2H), 3.92 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 7.6 Hz, 7H), 2.99 - 2.70 (m, 4H), 1.23 - 1.06 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。

20

30

【0712】

【化212】



40

【0713】

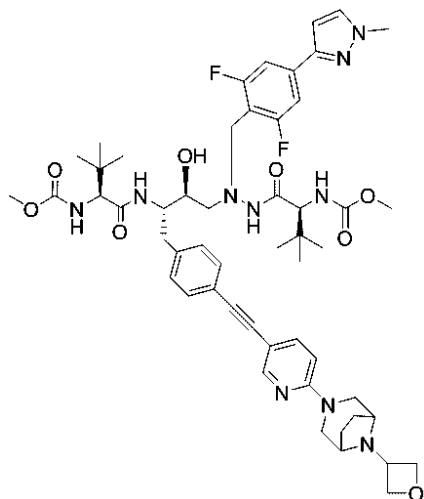
50

実施例 2 1

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (9 - メチル - 3 - オキサ - 7 , 9 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 7 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (2 1) 。 中間体 : I 2 、 P 1 0 、 および S 2 。 MS (ESI) m/z 1143.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.18 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.71 - 6.61 (m, 2H), 6.12 (tt, J = 55.4, 4.0 Hz, 1H), 4.50 (td, J = 14.3, 3.9 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 1H), 4.04 (d, J = 13.0 Hz, 6H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.81 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.69 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

【 0 7 1 4 】

【 化 2 1 3 】

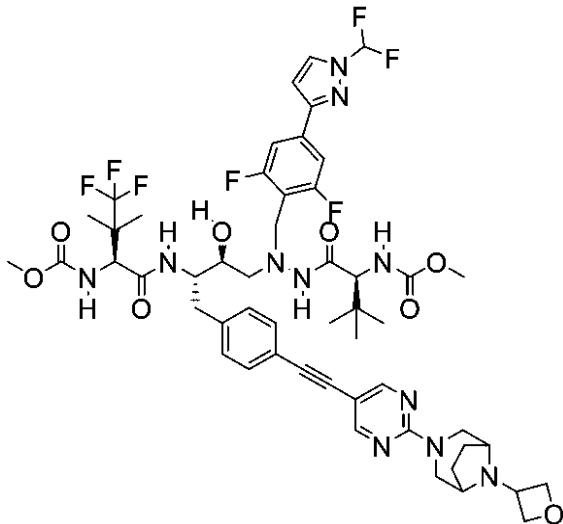


【 0 7 1 5 】

実施例 2 2

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 5 - (t e r t - ブチル) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (2 2) 。 中間体 1 1 、 P 4 1 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1011.29 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 5H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 - 4.77 (m, 2H), 4.35 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 13.4 Hz, 4H), 3.93 (s, 6H), 3.67 (d, J = 6.4 Hz, 8H), 3.38 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 3.00 - 2.77 (m, 5H), 2.31 - 2.20 (m, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 0.87 (d, J = 20.7 Hz,

21H)。
 【0716】
 【化214】



10

【0717】

実施例 23

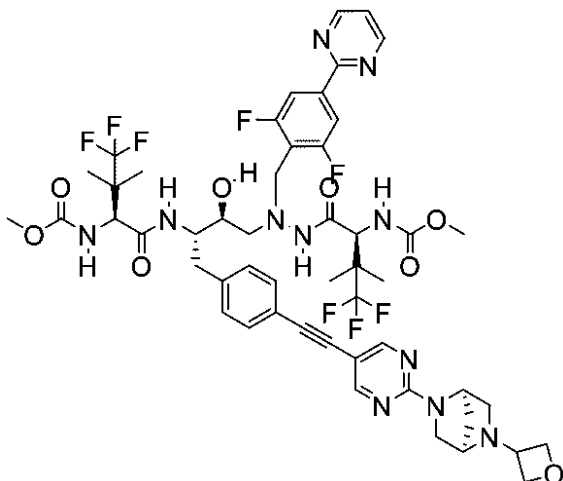
((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-((2-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(23)。中間体：I3、P4、およびS7。MS (ESI) m/z 1102.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (s, 2H), 8.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 59.9, 59.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.03 - 4.92 (m, 2H), 4.83 - 4.76 (m, 2H), 4.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 2H), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.54 - 3.39 (m, 2H), 2.96 - 2.72 (m, 3H), 2.27 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.86 (s, 9H)。

20

30

【0718】

【化215】



40

50

【0719】

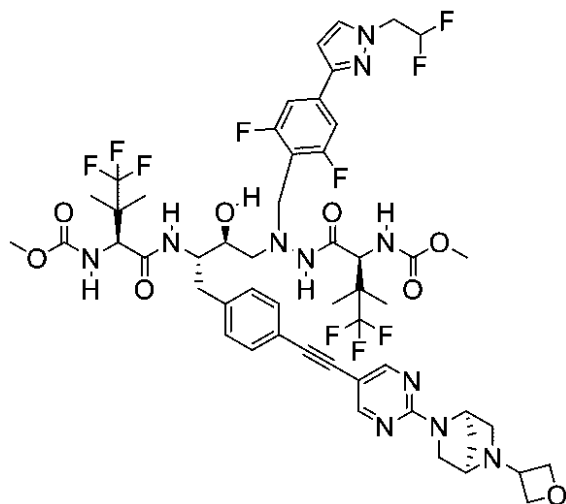
実施例 24

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4-(ピリミジン-2-イル)ベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-((2-((1R, 4R)-5-(オキセタン-3-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(24)。中間体: I 2、P 16、および S 29。

MS (ESI) m/z 1104.3 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.87 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 8.52 (s, 2H), 8.19 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 - 4.90 (m, 2H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.10 (m, 2H), 3.98 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.96 - 2.74 (m, 4H), 2.33 (s, 2H), 1.15 (s, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

【0720】

【化 216】



【0721】

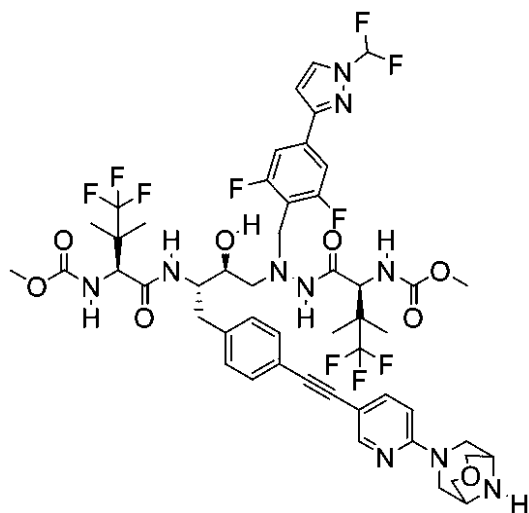
実施例 25

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4-(1-(2, 2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-((2-((1R, 4R)-5-(オキセタン-3-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(25)。中間体: I 2、P 10、および S 29。MS (ESI) m/z 1156.4 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.52 (s, 2H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.5, 4.0 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 2H), 4.72 (s, 1H), 4.60 (td, J =

14.1, 3.7 Hz, 4H), 4.52 (s, 0H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.20 - 4.07 (m, 2H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.81 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.76 - 3.71 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.00 - 2.71 (m, 4H), 2.34 (s, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

【0722】

【化217】



10

20

【0723】

実施例 26

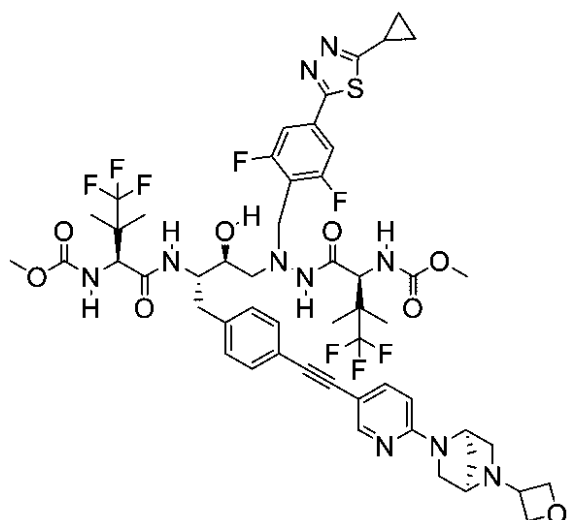
((5S, 8S, 9S, 14S) - 8 - (4 - ((6 - (3-オキサー-7, 9-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-7-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (26)。中間体：I 2、P 4、および S 28。MS (ESI) m/z 1115.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.70 - 4.61 (m, 2H), 4.34 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.08 - 4.00 (m, 4H), 3.94 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.58 - 3.54 (m, 4H), 3.42 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 2.85 - 2.62 (m, 4H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

30

40

【0724】

【化 2 1 8】



10

【0 7 2 5】

実施例 2 7

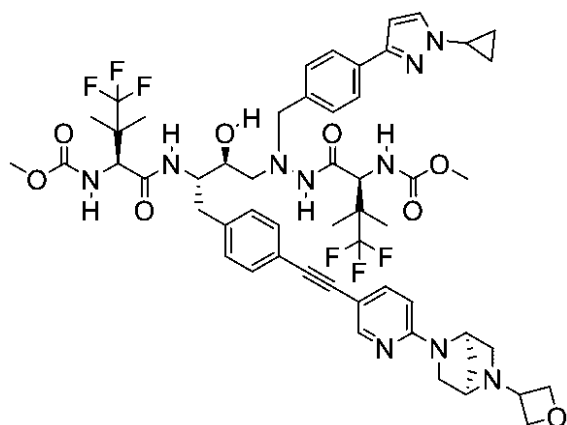
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 -
チアジアゾール - 2 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリ
フルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - ((1 R , 4 R
20 () - 5 - (オキサタン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン -
2 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5
- (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7
, 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (2 7) 。 中
間体 : I 2 、 P 3 、 および S 6 。 MS (ESI) m/z 1149.3 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 M
Hz , メタノール - d₄) δ 8.16 (d , J = 2.2 Hz , 1H) , 8.06 (d , J = 9.4
Hz , 1H) , 7.60 (dd , J = 8.8 , 2.3 Hz , 1H) , 7.42 (d , J = 7.5 Hz , 2H
) , 7.23 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.13 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 7.06 (d ,
J = 10.1 Hz , 1H) , 6.71 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 6.56 (d , J = 8.8
30 Hz , 1H) , 4.96 (s , 1H) , 4.92 - 4.78 (m , 2H) , 4.61 (s , 1H) , 4.55 -
4.44 (m , 1H) , 4.41 (s , 1H) , 4.34 (d , J = 9.8 Hz , 1H) , 4.19 (d ,
J = 10.0 Hz , 1H) , 4.12 - 4.01 (m , 2H) , 3.87 (d , J = 13.1 Hz , 1H)
, 3.72 - 3.61 (m , 2H) , 3.60 (s , 3H) , 3.58 (s , 3H) , 2.89 - 2.75 (m
, 3H) , 2.73 - 2.61 (m , 1H) , 2.43 (ddd , J = 13.1 , 8.5 , 4.9 Hz , 1H)
, 2.23 (s , 2H) , 1.27 - 1.18 (m , 2H) , 1.10 - 1.01 (m , 11H) , 0.93 (s , 3H) 。

20

30

【0 7 2 6】

【化 2 1 9】



40

【0 7 2 7】

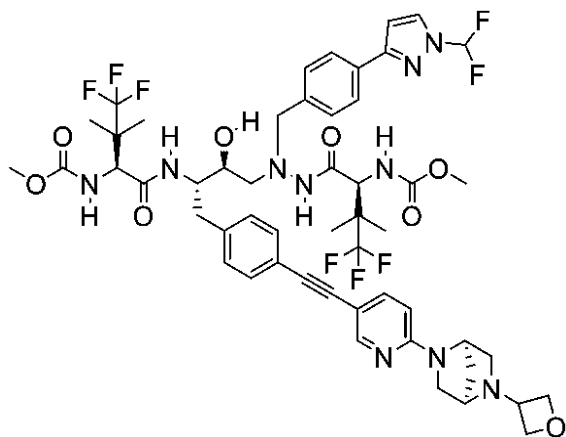
50

実施例 28

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - ((1R, 4R) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (28)。中間体: I 2、P 21、および S 6。MS (ESI) m/z 1095.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 3H), 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 6.67 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 1H), 4.84 - 4.78 (m, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.44 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.88 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.73 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.53 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 2.87 - 2.76 (m, 2H), 2.76 - 2.59 (m, 2H), 2.23 (s, 2H), 1.07 - 0.94 (m, 10H), 0.92 (s, 3H), 0.72 (s, 3H)。

【0728】

【化220】



【0729】

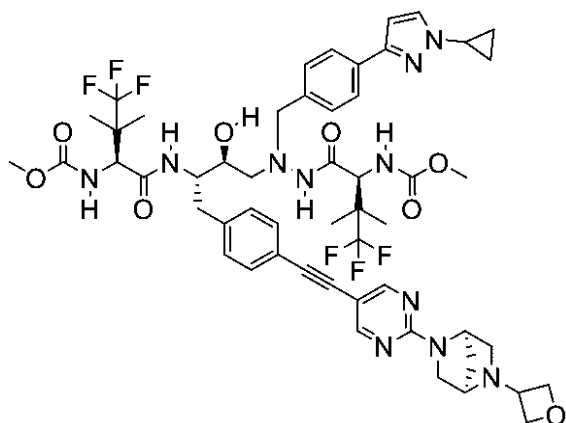
実施例 29

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - ((1R, 4R) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (29)。中間体: I 2、P 6、および S 6。MS (ESI) m/z 1105.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.25 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.95 (dd, J = 8.4, 50

6.5 Hz, 1H), 4.93 - 4.87 (m, 1H), 4.70 (dd, $J = 8.5, 4.6$ Hz, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.40 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.24 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.88 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 2.96 - 2.66 (m, 4H), 2.33 (s, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.83 (s, 3H)。

【0730】

【化221】



10

【0731】

実施例30

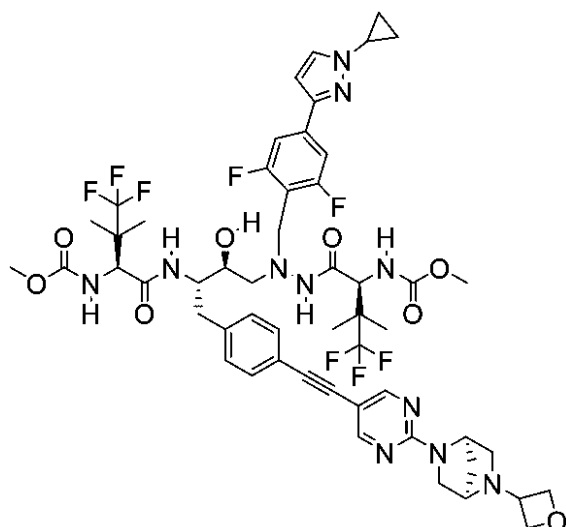
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((2 - ((1R, 4R) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサー - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (30)。中間体: I2、P21、および S29。MS (ESI) m/z 1096.7 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ

8.51 (s, 2H), 8.10 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.93 (dt, $J = 20.6, 7.3$ Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 4.51 (s, 0H), 4.40 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.02 - 3.78 (m, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.94 - 2.67 (m, 4H), 2.41 - 2.30 (m, 2H), 2.05 - 1.99 (m, 1H), 1.93 (s, 1H), 1.15 - 1.04 (m, 10H), 1.01 (s, 3H), 0.81 (s, 3H)。

【0732】

40

【化 2 2 2】



10

【0 7 3 3】

実施例 3 1

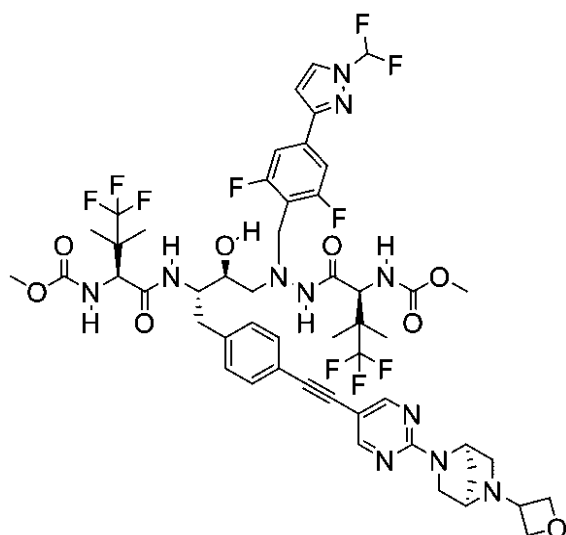
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((2 - ((1 R , 4 R) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (3 1) 。 中間体 : I 2 、 P 1 3 、 および S 2 9 。 MS (ESI) m/z 1132.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.51 (s , 2H) , 8.15 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 7.69 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 7.38 - 7.27 (m , 4H) , 7.23 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.10 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 6.77 (d , J = 9.8 Hz , 1H) , 6.63 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 5.18 (s , 1H) , 4.93 (dt , J = 20.5 , 7.3 Hz , 2H) , 4.72 (s , 1H) , 4.60 (td , J = 12.1 , 11.2 , 5.5 Hz , 1H) , 4.51 (s , 1H) , 4.46 - 4.39 (m , 1H) , 4.36 - 4.24 (m , 1H) , 4.18 - 4.07 (m , 2H) , 3.93 (d , J = 11.4 Hz , 1H) , 3.89 (s , 1H) , 3.80 (d , J = 12.7 Hz , 1H) , 3.76 - 3.67 (m , 5H) , 3.66 (s , 2H) , 2.96 - 2.70 (m , 4H) , 2.33 (s , 2H) , 1.22 - 1.04 (m , 12H) , 1.02 (s , 3H) 。

20

30

【0 7 3 4】

【化 2 2 3】



40

50

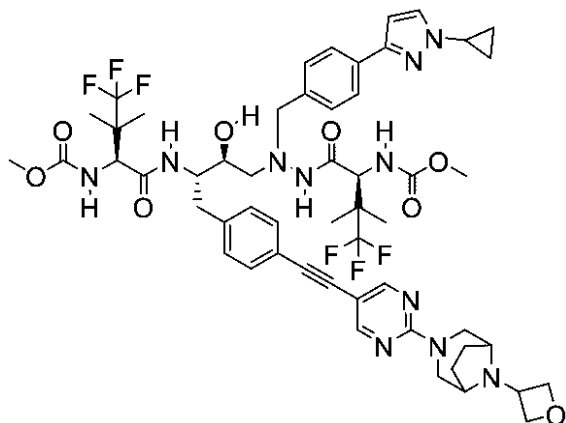
【0735】

実施例 3 2

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((2 - ((1R, 4R) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (32)。中間体: I 2、P 4、および S 29。MS (ESI) m/z 1142.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.51 (s, 2H), 8.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.93 (dt, J = 20.5, 7.3 Hz, 2H), 4.71 (s, 1H), 4.60 (dq, J = 11.6, 6.2, 5.6 Hz, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.05 (m, 2H), 3.94 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.77 - 3.70 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.96 - 2.72 (m, 4H), 2.44 - 2.24 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

【0736】

【化 2 2 4】



【0737】

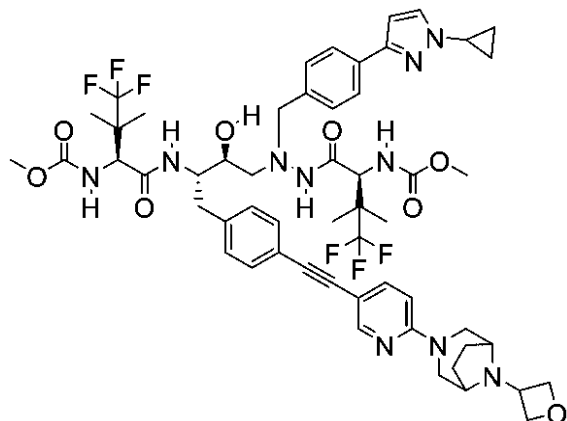
実施例 3 3

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (33)。中間体: I 2、P 21、および S 7。MS (ESI) m/z 1142.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (s, 2H), 8.10 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 - 4.71 (m, 3H), 4.39 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.20 - 4.06 (m, 2H), 3.97 (d, J = 13.2 Hz, 1H),

3.87 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.59 (s, 3H), 3.45 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 2.93 - 2.86 (m, 2H), 2.85 - 2.67 (m, 1H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.15 - 1.03 (m, 10H), 1.01 (s, 3H), 0.82 (s, 3H)。

【0738】

【化225】



10

【0739】

実施例34

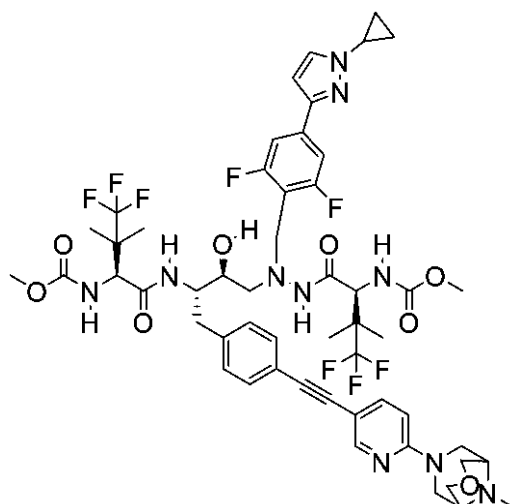
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (34)。中間体：I 2、P 21、および S 3。MS (ESI) m/z 1109.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.20 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.66 - 7.58 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 6.47 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.92 - 4.82 (m, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 2H), 4.34 - 4.21 (m, 3H), 4.18 - 4.12 (m, 1H), 4.11 - 3.99 (m, 3H), 3.88 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 3.28 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 2.86 - 2.76 (m, 2H), 2.76 - 2.56 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.07 - 0.89 (m, 13H), 0.72 (s, 3H)。

【0740】

20

30

【化 2 2 6】



10

【0 7 4 1】

実施例 3 5

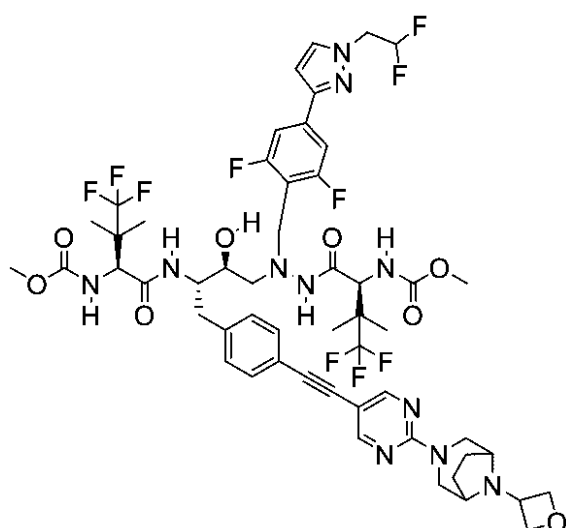
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (9 - メチル - 3 - オキサ - 7 , 9 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 7 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (3 5) 。 中間体 : I 2 、 P 1 3 、 および S 2 。 MS (ESI) m/z 1119.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.27 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 4H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.06 (m, 7H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.78 (dt, J = 14.9, 3.0 Hz, 2H), 3.73 - 3.67 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.94 - 2.72 (m, 4H), 1.21 - 0.99 (m, 16H)。

20

30

【0 7 4 2】

【化 2 2 7】



40

50

【0743】

実施例36

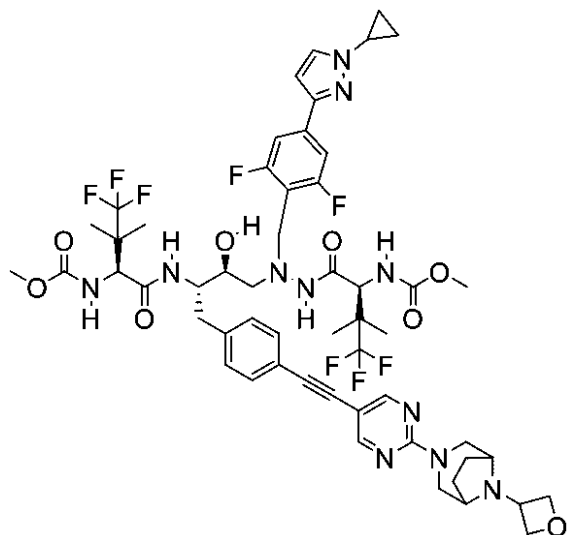
((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)-16,16,16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-8-(4-(2-(8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(36)。中間体：I2、P10、およびS7。MS (ESI) m/z 1170.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (s, 2H), 8.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.3, 4.0 Hz, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 2H), 4.83 - 4.78 (m, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.60 (td, J = 14.3, 3.9 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.03 (m, 4H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.96 - 2.81 (m, 3H), 2.81 - 2.72 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

10

20

【0744】

【化228】



30

【0745】

実施例37

((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)-16,16,16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-8-(4-(2-(8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(37)。中間体：I2、P13、およびS7。MS (ESI) m/z 1146.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.43 (s, 2H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 2

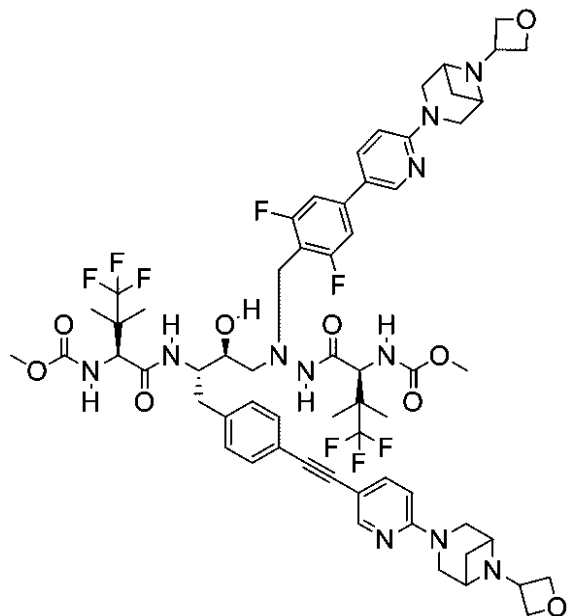
40

50

.4 Hz, 1H), 4.93 - 4.82 (m, 2H), 4.75 - 4.57 (m, 4H), 4.45 - 4.28 (m, 1H), 4.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 4H), 3.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.71 - 3.61 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 2H), 2.86 - 2.63 (m, 4H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 3H), 1.06 - 0.95 (m, 10H), 0.93 (s, 3H)。

【0746】

【化229】



10

20

【0747】

実施例38

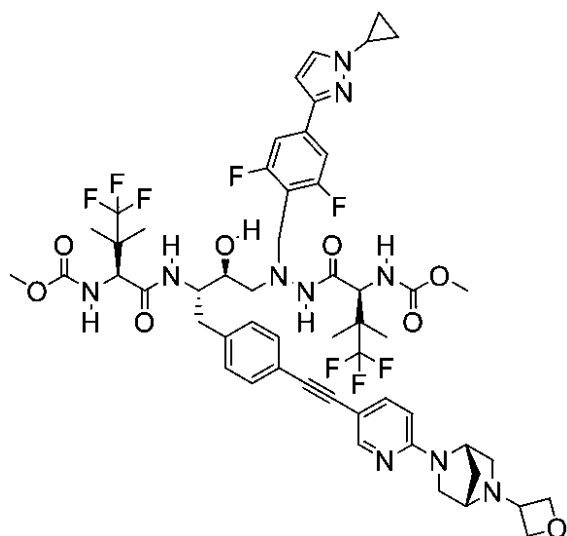
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - (6 - (6 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 6 - ジアザピシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - (6 - (6 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 6 - ジアザピシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (38)。中間体: I 2、P 22、および S 4。MS (ESI) m/z 1254.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.66 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 4.40 - 4.31 (m, 6H), 4.04 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 3H), 3.77 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 3.61 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.48 (d, J = 13.4 Hz, 8H), 2.89 - 2.55 (m, 6H), 1.57 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.24 - 1.13 (m, 3H), 1.08 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

30

40

【0748】

【化 2 3 0】



10

【0 7 4 9】

実施例 3 9

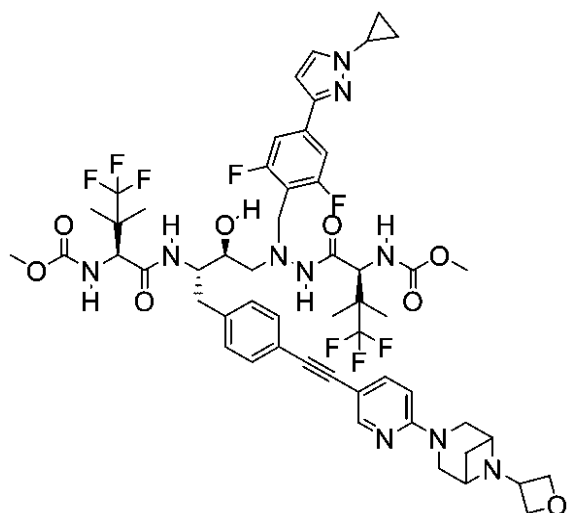
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - ((1 S , 4 S) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (3 9) 。 中間体 : I 2 、 P 1 3 、 および S 3 0 。 MS (ESI) m/z 1131.5 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.16 (d , J = 2.2 Hz , 1H) , 8.10 (d , J = 9.2 Hz , 1H) , 7.61 (d , J = 2.4 Hz , 2H) , 7.59 (d , J = 2.2 Hz , 1H) , 7.29 - 7.19 (m , 5H) , 7.12 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 6.73 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 6.63 - 6.52 (m , 2H) , 4.95 (s , 1H) , 4.89 - 4.83 (m , 1H) , 4.65 - 4.56 (m , 1H) , 4.54 - 4.43 (m , 2H) , 4.41 (s , 1H) , 4.35 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.22 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.12 - 3.97 (m , 2H) , 3.83 (d , J = 13.2 Hz , 1H) , 3.70 (d , J = 11.8 Hz , 1H) , 3.65 - 3.61 (m , 1H) , 3.59 (s , 3H) , 3.57 (s , 3H) , 2.86 - 2.60 (m , 4H) , 2.23 (s , 2H) , 1.10 - 0.95 (m , 13H) , 0.93 (s , 3H) 。

20

30

【0 7 5 0】

【化 2 3 1】



40

50

【0751】

実施例40

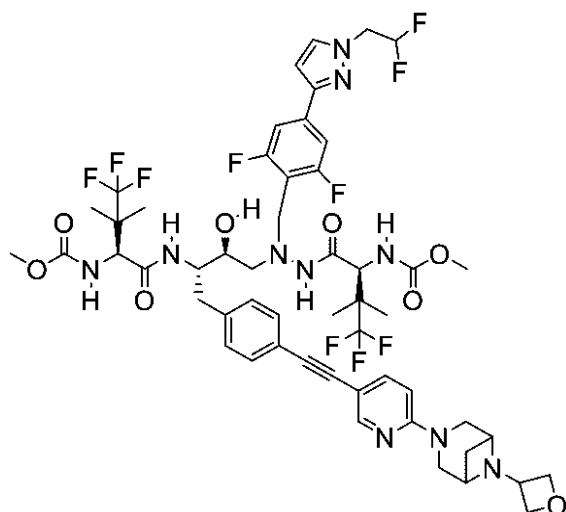
((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(4-(1-(シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)-16,16,16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-8-(4-(6-(6-(オキセタン-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(40)。中間体：I2、P13、およびS4。MS (ESI) m/z 1131.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 3.3 Hz, 4H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.93 - 4.83 (m, 2H), 4.51 (dd, J = 8.2, 4.0 Hz, 2H), 4.34 (s, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.12 - 3.94 (m, 4H), 3.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.85 - 2.62 (m, 4H), 2.01 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.18 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.10 - 0.94 (m, 13H), 0.92 (s, 3H)。

10

【0752】

【化232】

20



30

【0753】

実施例41

((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)-16,16,16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-8-(4-(6-(6-(オキセタン-3-イル)-3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(41)。中間体：I2、P10、およびS4。MS (ESI) m/z 1155.6 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.24 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.13 (tt, J = 55.3, 3.9 Hz, 1H), 4.58 - 4.42 (m, 4H), 4.35 (s, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.16 - 3.95 (m

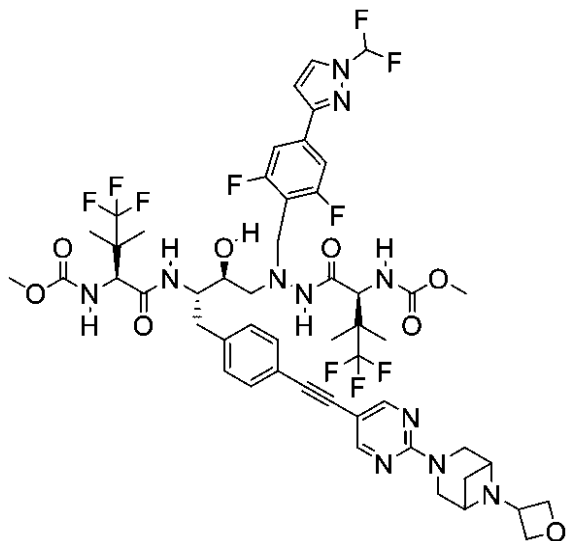
40

50

, 4H), 3.84 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.86 - 2.72 (m, 3H), 2.72 - 2.58 (m, 1H), 2.02 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

【0754】

【化233】



10

20

【0755】

実施例42

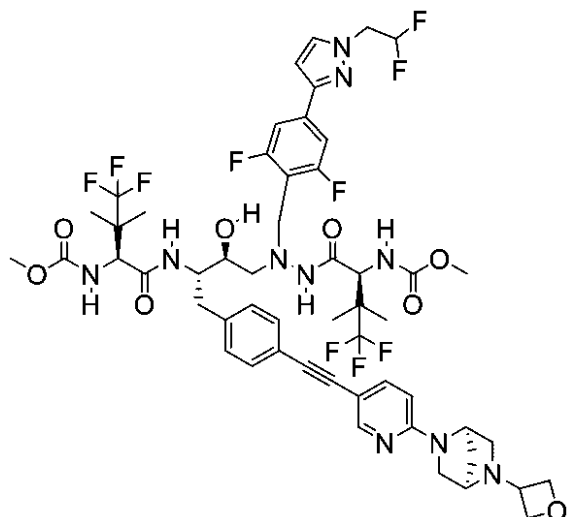
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - (2 - (6 - (オキセタン-3-イル) - 3, 6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(42)。中間体：I2、P4、およびS52。MS (ESI) m/z 1143.8 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.57 (s, 2H), 8.19 (d, $J = 9.4$ Hz, 0H), 8.11 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.70 - 7.51 (m, 4H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.93 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 4.27 - 4.11 (m, 4H), 3.91 (dd, $J = 25.4, 13.9$ Hz, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.94 - 2.83 (m, 3H), 2.83 - 2.70 (m, 1H), 2.09 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.18 - 1.13 (m, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

30

【0756】

40

【化 2 3 4】



10

【0 7 5 7】

実施例 4 3

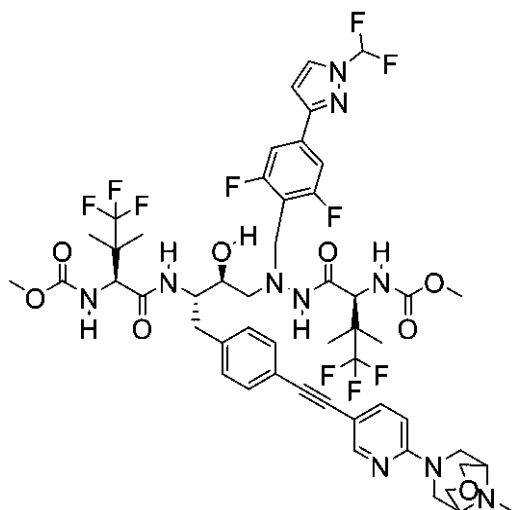
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル)
 - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 -
 トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - ((1 R ,
 4 R) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ
 ン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ
 - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4
 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (4 3)
 。 中間体 : I 2 、 P 1 0 、 および S 6 。 MS (ESI) m/z 1155.5 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400
 MHz , メタノール - d₄) δ 8.25 (d , J = 1.9 Hz , 1H) , 8.19 (d , J =
 9.4 Hz , 1H) , 7.74 (d , J = 2.5 Hz , 1H) , 7.69 (dd , J = 8.6 , 2.3
 Hz , 1H) , 7.38 (d , J = 8.4 Hz , 2H) , 7.32 (d , J = 7.8 Hz , 2H) , 7.2
 2 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 6.82 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 6.75 (d , J =
 2.4 Hz , 1H) , 6.66 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 6.39 - 6.05 (m , 1H) , 5.06
 - 5.02 (m , 1H) , 4.74 - 4.67 (m , 1H) , 4.65 - 4.53 (m , 2H) , 4.50
 (s , 1H) , 4.44 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.31 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.
 13 (d , J = 13.4 Hz , 2H) , 3.93 (d , J = 13.3 Hz , 1H) , 3.83 - 3.72
 (m , 2H) , 3.69 (s , 3H) , 3.66 (s , 3H) , 2.94 - 2.72 (m , 2H) , 2.33 (s , 2H) , 1.16 (s , 3H) , 1.14 (s , 3H) , 1.11 (s , 3H) , 1.02 (s , 3H) 。

20

30

【0 7 5 8】

【化 2 3 5】



10

【0 7 5 9】

実施例 4 4

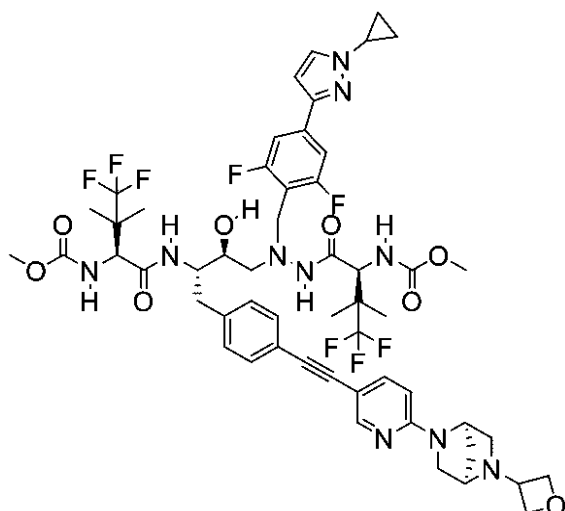
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (9 - メチル - 3 -
 オキサ - 7 , 9 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 7 - イル) ピリジン - 3 - イル
) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ
 - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキ
 サデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (4 4) 。 中間体 : I 2 、 P 4 、 および S 2
 。 MS (ESI) m/z 1130.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.1
 8 (d , J = 2.3 Hz , 1H) , 8.10 (d , J = 9.3 Hz , 1H) , 8.01 (d , J =
 2.7 Hz , 1H) , 7.58 (dd , J = 9.2 , 2.6 Hz , 1H) , 7.44 (t , J = 59.7 H
 z , 1H) , 7.36 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.23 (d , J = 7.8 Hz , 2H) , 7.12
 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.09 - 7.00 (m , 1H) , 6.85 (d , J = 2.8 Hz ,
 1H) , 6.78 (d , J = 8.9 Hz , 1H) , 6.72 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.35
 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.21 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.13 - 3.94 (m ,
 5H) , 3.85 (d , J = 13.2 Hz , 1H) , 3.71 - 3.63 (m , 3H) , 3.60 (s , 3
 H) , 3.57 (s , 3H) , 3.51 (s , 2H) , 3.10 (s , 3H) , 2.88 - 2.73 (m , 3H) ,
 2.73 - 2.64 (m , 1H) , 1.07 (s , 3H) , 1.05 (s , 3H) , 1.02 (s , 3H) , 0
 .93 (s , 3H) 。

20

30

【0 7 6 0】

【化 2 3 6】



10

【0 7 6 1】

実施例 4 5

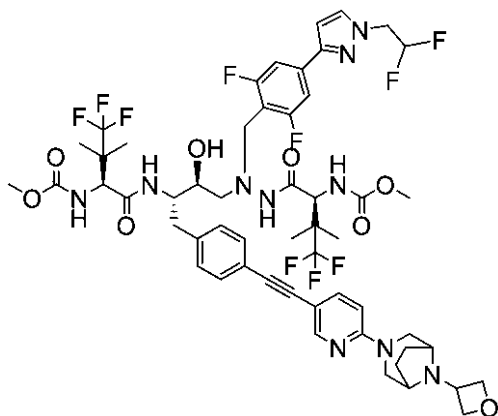
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - ((1 R , 4 R) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (4 5) 。 中間体 : I 2 、 P 1 3 、 および S 6 。 MS (ESI) m/z 1130.0 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.16 (d , J = 2.2 Hz , 1H) , 8.10 (d , J = 9.3 Hz , 1H) , 7.65 - 7.55 (m , 2H) , 7.30 - 7.19 (m , 4H) , 7.12 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.08 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 6.72 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 6.58 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 6.55 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 4.96 (s , 1H) , 4 . 86 (dd , J = 8.3 , 6.4 Hz , 1H) , 4.61 (dd , J = 8.5 , 4.6 Hz , 1H) , 4 . 56 - 4.44 (m , 2H) , 4.42 (s , 1H) , 4.35 (d , J = 9.8 Hz , 1H) , 4.22 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.08 - 3.98 (m , 2H) , 3.83 (d , J = 13.2 Hz , 1H) , 3.73 - 3.61 (m , 4H) , 3.59 (s , 3H) , 3.57 (s , 3H) , 2.85 - 2 . 72 (m , 2H) , 2.72 - 2.62 (m , 1H) , 2.24 (s , 2H) , 1.07 (s , 3H) , 1.06 - 0.94 (m , 10H) , 0.93 (s , 3H) 。

20

30

【0 7 6 2】

【化 2 3 7】



40

【0 7 6 3】

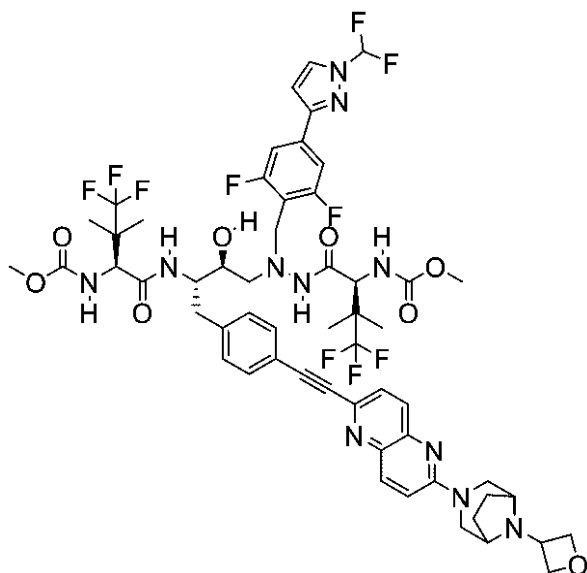
実施例 4 6

50

((5 S , 1 0 S , 1 1 S , 1 4 S) - 8 - (4 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 1 0 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 1 1 - (4 - ((6 - (8 - (オキシタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 8 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (4 6) 。 中間体 : I 2 、 P 1 0 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1169.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.22 (tt, J = 55.5, 4.2 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.80 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 2H), 4.60 (td, J = 14.2, 3.9 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 4H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.37 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.96 - 2.69 (m, 4H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

【 0 7 6 4 】

【 化 2 3 8 】



【 0 7 6 5 】

実施例 4 7

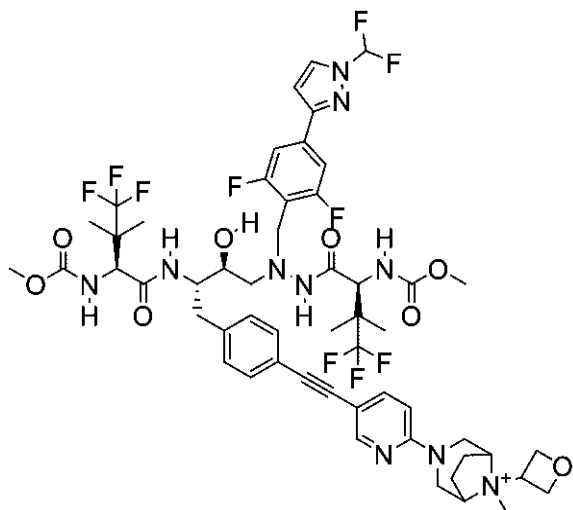
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキシタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 1 , 5 - ナフチリジン - 2 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (4 7) 。 中間体 : I 2 、 P 4 、 および S 3 1 。 MS (ESI) m/z 1206.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.23 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.16 - 8.10 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 59.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 4H),

7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 6.95 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.84 (dd, $J = 8.3, 5.0$ Hz, 2H), 4.65 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 4.45 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 4H), 3.95 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.99 - 2.83 (m, 3H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。

【0766】

【化239】

10



20

【0767】

実施例48

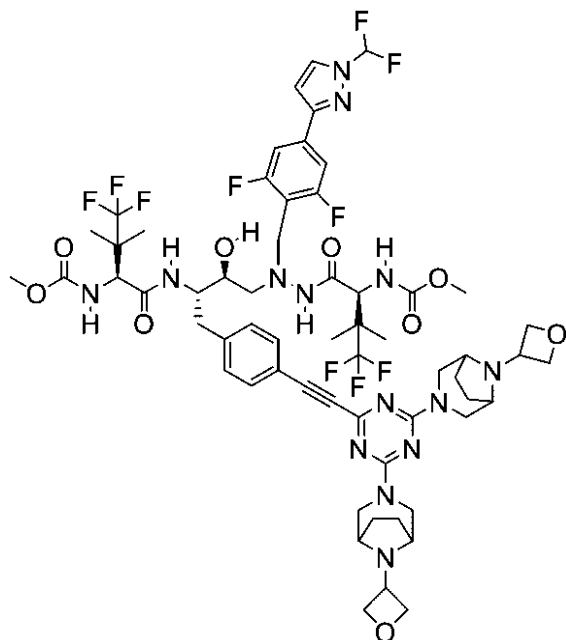
3 - (5 - ((4 - ((2S, 3S) - 4 - (1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - ((S) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - ((メトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) ヒドラジニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - ((メトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3 - ジメチルブタンアミド) ブチル) フェニル) エチニル) ピリジン - 2 - イル) - 8 - メチル - 8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 8 - イウム(48)。中間体: I2、P4、およびS54およびS55。MS (ESI) m/z 1169.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.21 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.64 - 7.57 (m, 1H), 7.44 (t, $J = 60.3$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 5.55 - 5.45 (m, 1H), 5.00 - 4.83 (m, 4H), 4.35 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.14 (s, 2H), 4.12 - 3.94 (m, 4H), 3.85 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 3.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 3.57 (d, $J = 1.5$ Hz, 3H), 3.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.88 - 2.73 (m, 3H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.49 - 2.38 (m, 1.5H), 2.28 (d, $J = 11.3$ Hz, 0.5H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

【0768】

30

40

【化 2 4 0】



10

【0 7 6 9】

実施例 4 9

20

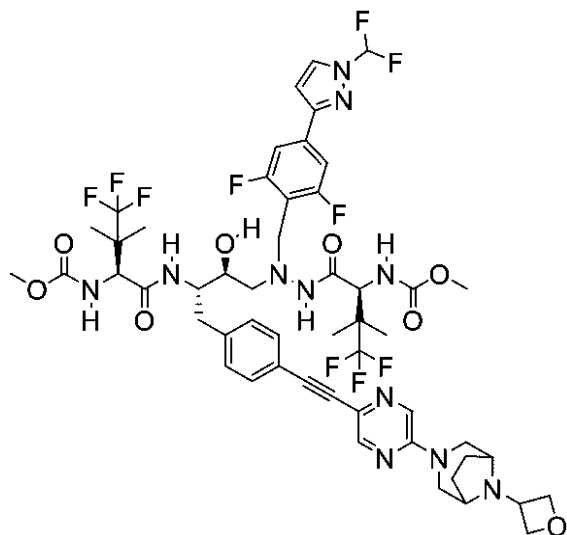
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((4 - ((1 R , 5 S) - 8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (4 9) 。 中間体 : I 2 、 P 4 、 および S 3 2 。 MS (ESI) m/z 1323.4

[M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.20 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 8.11 (d , J = 2.7 Hz , 1H) , 7.53 (t , J = 59.6 Hz , 1H) , 7.50 - 7.40 (m , 4H) , 7.20 - 7.11 (m , 1H) , 6.94 (d , J = 2.8 Hz , 1H) , 6.75 (d , J = 9.7 Hz , 1H) , 5.00 - 4.91 (m , 4H) , 4.83 - 4.68 (m , 4H) , 4.54 - 4.39 (m , 3H) , 4.33 - 4.27 (m , 1H) , 4.21 - 4.04 (m , 6H) , 3.94 (d , J = 13.1 Hz , 1H) , 3.71 (s , 3H) , 3.66 (s , 3H) , 3.51 - 3.39 (m , 5H) , 3.00 - 2.72 (m , 4H) , 2.37 - 2.11 (m , 4H) , 2.03 - 1.84 (m , 4H) , 1.16 (s , 3H) , 1.13 (s , 3H) , 1.10 (s , 3H) , 1.03 (s , 3H)

30

【0 7 7 0】

【化 2 4 1】



10

【0 7 7 1】

実施例 5 0

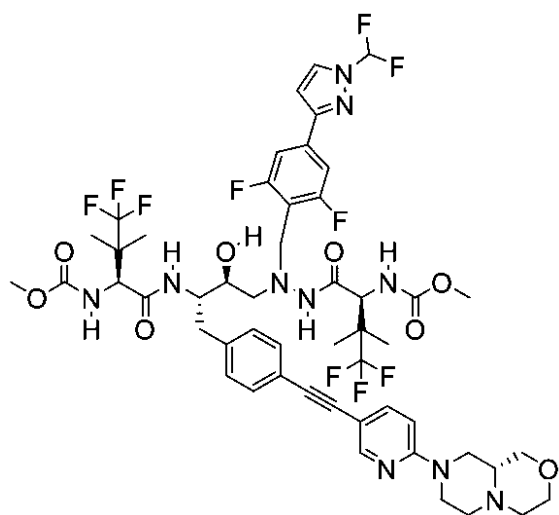
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((5 - (8 - (オキシタン
 - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピラジン -
 2 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリ
 フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラ
 アザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (5 0) 。 中間体 : I 2 、 P 4 、 お
 よび S 3 3 。 MS (ESI) m/z 1156.5 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄
) δ 8.34 (d , J = 1.3 Hz , 1H) , 8.25 (s , 1H) , 8.16 (d , J = 9.3 H
 z , 1H) , 8.10 (d , J = 2.7 Hz , 1H) , 7.53 (t , J = 59.4 Hz , 1H) , 7.4
 5 (d , J = 8.3 Hz , 2H) , 7.40 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.26 (d , J =
 8.0 Hz , 2H) , 6.93 (d , J = 2.8 Hz , 1H) , 4.97 (t , J = 7.6 Hz , 2H) ,
 4.82 - 4.76 (m , 2H) , 4.47 - 4.36 (m , 3H) , 4.30 (d , J = 9.9 Hz ,
 1H) , 4.23 - 4.10 (m , 4H) , 3.95 (d , J = 12.9 Hz , 1H) , 3.78 - 3.7
 2 (m , 1H) , 3.69 (s , 3H) , 3.66 (s , 3H) , 3.46 (d , J = 14.0 Hz , 3H) ,
 2.96 - 2.71 (m , 4H) , 2.27 - 2.20 (m , 1H) , 2.14 - 2.02 (m , 2H) ,
 1.16 (s , 3H) , 1.14 (s , 3H) , 1.11 (s , 3H) , 1.03 (s , 3H) 。

20

30

【0 7 7 2】

【化 2 4 2】



40

50

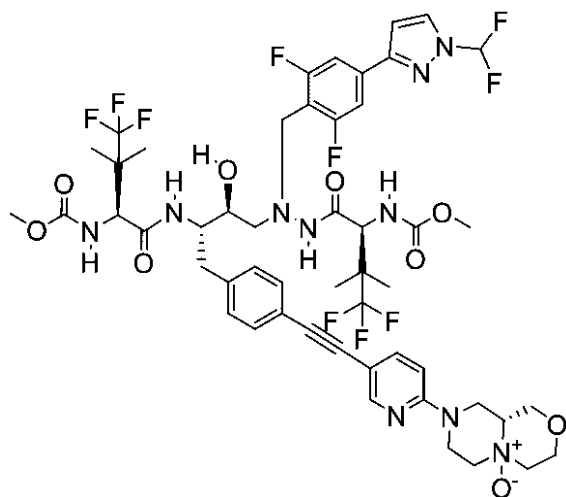
【0773】

実施例 51

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-8 - (4 - ((6 - ((R) - ヘキサヒドロピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン-8 (1H) - イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) - 9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (51)。中間体: I2、P4、および S8。MS (ESI) m/z 1129.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.24 - 8.15 (m, 1H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.89 - 6.79 (m, 2H), 4.60 - 4.44 (m, 1H), 4.34 (s, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 4H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.76 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.54 - 3.35 (m, 2H), 2.85 - 2.74 (m, 4H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

【0774】

【化243】



【0775】

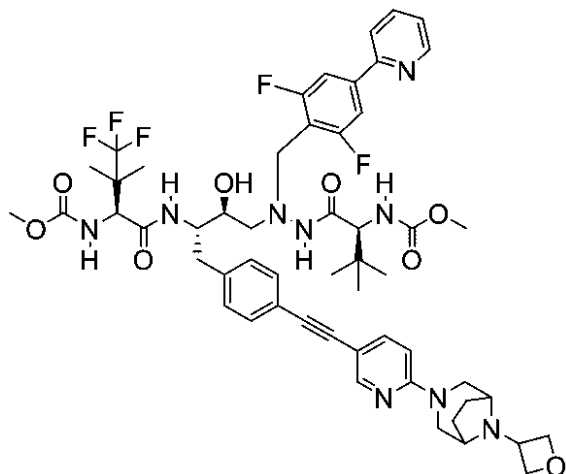
実施例 52

(9aR) - 8 - (5 - ((4 - ((2S, 3S) - 4 - (1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 2 - ((S) - 4, 4, 4-トリフルオロ-2 - ((メトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3-ジメチルブタノイル) ヒドラジニル) - 3-ヒドロキシ-2 - ((S) - 4, 4, 4-トリフルオロ-2 - ((メトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3-ジメチルブタンアミド) ブチル) フェニル) エチニル) ピリジン-2-イル) オクタヒドロ-5H-ピラジノ [2, 1-c] [1, 4] オキサジン5-オキシド (52)。51 (17 mg、0.02 mmol) の CH₃CN (1 mL) 中の溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸 (77%。3.9 mg、0.02 mmol) を添加し、この混合物を5分間攪拌し、次いでHPLCにより精製して、52を得た。MS (ESI) m/z 1146.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.38 - 8.23 (m, 1H), 8.17 - 8.06 (m, 2H), 7.99 - 7.88 (m, 0H), 7.73 - 7.65 (m, 1H), 7.59 - 7.40 (m, 3H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 6.77 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.59 (

d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 4.41 (dd, $J = 21.3, 12.0$ Hz, 2H), 4.28 (dd, $J = 17.0, 11.1$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 4.10 - 3.87 (m, 6H), 3.67 (d, $J = 10.5$ Hz, 8H), 3.26 - 3.12 (m, 1H), 3.00 - 2.73 (m, 4H), 2.02 (s, 2H), 1.24 - 1.10 (m, 10H), 1.02 (s, 3H)。

【0776】

【化244】



10

【0777】

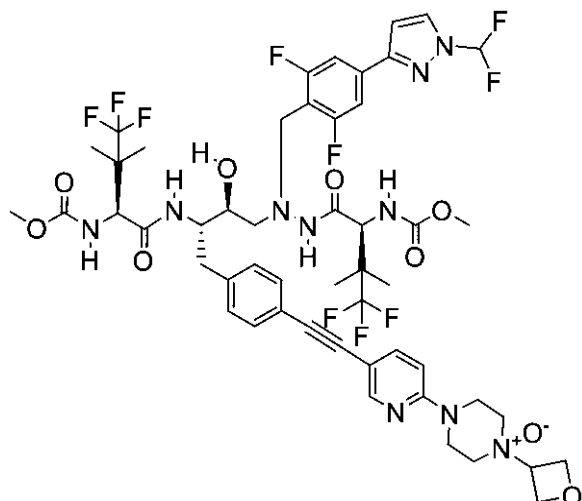
実施例53

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4-(ピリジン-2-イル)ベンジル)-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(53)。中間体：I 3、P 28、およびS 3。MS (ESI) m/z 1062.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.64 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.70 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.82 - 4.76 (m, 4H), 4.40 (dd, $J = 33.8, 12.0$ Hz, 3H), 4.16 (d, $J = 12.1$ Hz, 4H), 4.00 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.79 - 3.60 (m, 9H), 3.37 (d, $J = 14.0$ Hz, 3H), 2.95 - 2.77 (m, 4H), 2.22 (s, 2H), 2.08 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 1.13 (d, $J = 11.3$ Hz, 6H), 0.86 (s, 10H)。

30

【0778】

【化 2 4 5】



10

【0 7 7 9】

実施例 5 4

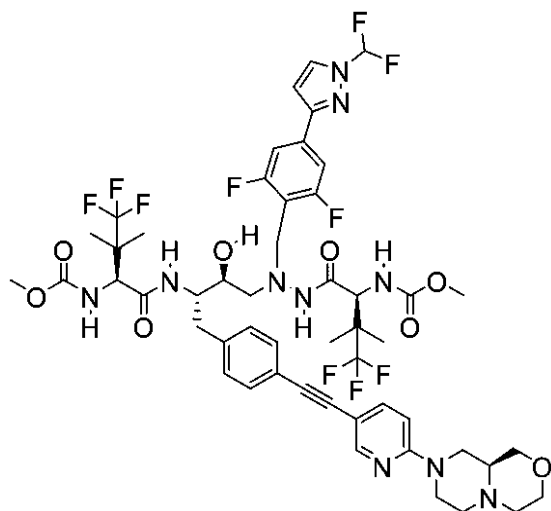
4 - (5 - ((4 - ((2 S, 3 S) - 4 - (1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - ((S) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - ((メトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3 - ジメチルブタンノイル) ヒドラジニル) - 3 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 2 - ((メトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3 - ジメチルブタンアミド) ブチル) フェニル) エチニル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン 1 - オキシド (5 4)。表題化合物 5 4 を、化合物 5 2 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 1 1 2 を利用して調製した。MS (ESI) m/z 1145.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.31 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 2H), 7.77 - 7.59 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.30 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.88 (m, 2H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 5.14 - 5.00 (m, 3H), 4.94 (dd, J = 8.1, 6.7 Hz, 2H), 4.47 (dd, J = 25.9, 10.4 Hz, 3H), 4.37 - 4.24 (m, 1H), 4.14 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.87 - 3.57 (m, 14H), 2.98 - 2.67 (m, 4H), 1.25 - 1.06 (m, 10H), 1.02 (s, 3H)。

20

30

【0 7 8 0】

【化 2 4 6】



40

【0 7 8 1】

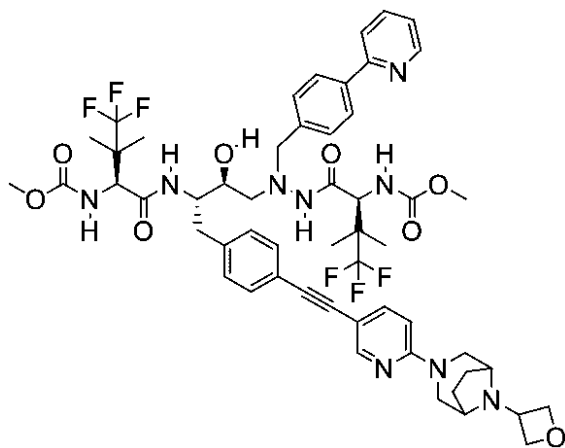
50

実施例 5 5

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 8 - (4 - ((6 - ((S) - ヘキサヒドロピラジノ [2 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 8 (1 H) - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (5 5) 。 中間体 : I 2 、 P 4 、 および S 9 。 MS (ESI) m/z 1129.9 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.21 (dd , J = 2.2 , 0.8 Hz , 1H) , 8.01 (d , J = 2.7 Hz , 1H) , 7.61 (dd , J = 8.9 , 2.3 Hz , 1H) , 7.44 (t , J = 59.6 Hz , 1H) , 7.36 (d , J = 8.3 Hz , 2H) , 7.24 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.13 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 6.90 - 6.83 (m , 2H) , 4.60 - 4.44 (m , 1H) , 4.34 (s , 1H) , 4.21 (s , 1H) , 4.14 - 3.98 (m , 4H) , 3.85 (d , J = 13.1 Hz , 1H) , 3.76 (t , J = 12.6 Hz , 1H) , 3.67 - 3.62 (m , 1H) , 3.60 (s , 3H) , 3.57 (s , 3H) , 3.54 - 3.35 (m , 2H) , 2.88 - 2.73 (m , 4H) , 2.73 - 2.66 (m , 1H) , 1.07 (s , 3H) , 1.05 (s , 3H) , 1.02 (s , 3H) , 0.93 (s , 3H) 。

【 0 7 8 2 】

【 化 2 4 7 】

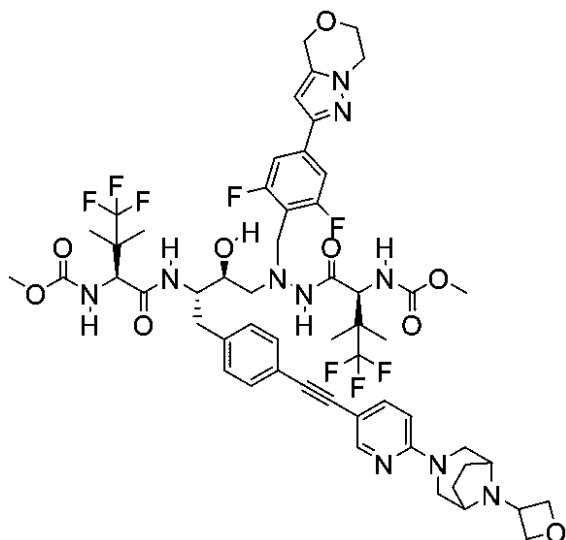


【 0 7 8 3 】

実施例 5 6

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 1 1 - (4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (5 6)) 。 中間体 : I 2 、 P 3 0 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1081.3 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.75 (d , J = 5.6 Hz , 1H) , 8.41 (t , J = 8.0 Hz , 1H) , 8.36 - 8.25 (m , 1H) , 8.20 (d , J = 8.2 Hz , 1H) , 8.09 (d , J = 9.5 Hz , 1H) , 7.88 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.81 (t , J = 6.6 Hz , 1H) , 7.74 - 7.63 (m , 3H) , 7.33 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.23 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.18 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 6.86 (d , J = 8.9 Hz , 1H) , 6.81 (d , J = 9.8 Hz , 1H) , 4.96 (dd , J = 8.1 , 7.1 Hz , 2H) , 4.81 (dd , J = 8.2 , 5.0 Hz , 2H) , 4.44 - 4.30 (m , 3H) , 4.24 (d , J = 9.6 Hz , 1H) , 4.16 (s , 2H) , 4.08 (d , J = 13.6 Hz , 1H) , 3.99 (d , J = 13.4 Hz , 1H) , 3.76 (s , 1H) , 3.68 (s , 3H) , 3.56 (s , 3H) , 3.38 (d , J = 13.7 Hz , 2H) , 2.98 - 2.72 (m , 3H) , 2.27 - 2.1

【化 2 4 8】

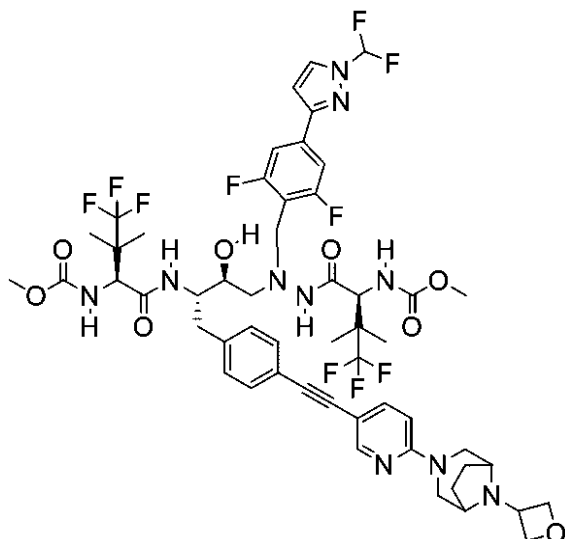


实施例 57

【 0 7 8 6 】

20

【化 2 4 9】



10

【0 7 8 7】

実施例 5 8

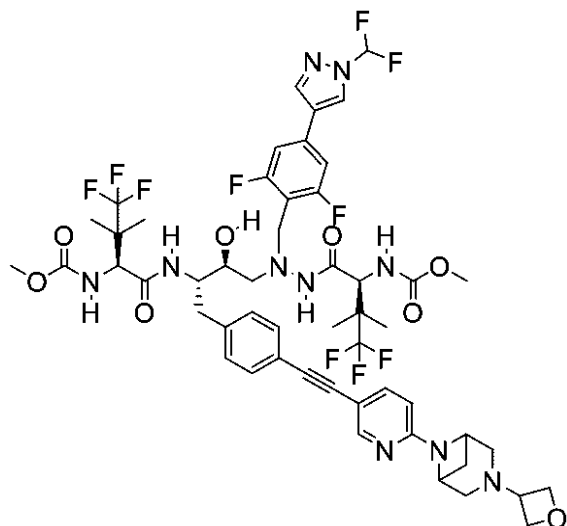
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン
 - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン -
 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリ
 フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラ
 アザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (5 8) (G S - P I 1) 。 中間体
 : I 2 、 P 4 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1155.6 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz ,
 メタノール - d₄) δ 8.29 (dd , J = 2.3 , 0.7 Hz , 1H) , 8.18 (d , J = 9
 .3 Hz , 1H) , 8.11 (d , J = 2.7 Hz , 1H) , 7.72 - 7.68 (m , 1H) , 7.54
 (d , J = 59.9 Hz , 1H) , 7.45 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.33 (d , J = 8.
 0 Hz , 2H) , 7.22 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.15 (d , J = 10.0 Hz , 1H) ,
 6.94 (d , J = 2.7 Hz , 1H) , 6.86 (d , J = 8.9 Hz , 1H) , 6.81 (d , J
 = 9.9 Hz , 1H) , 4.99 - 4.92 (m , 2H) , 4.84 - 4.77 (m , 2H) , 4.44 (d , J = 9.9 Hz , 1H) ,
 4.40 - 4.26 (m , 3H) , 4.22 - 4.09 (m , 4H) , 3.
 94 (d , J = 13.2 Hz , 1H) , 3.78 - 3.70 (m , 2H) , 3.69 (s , 3H) , 3.66
 (s , 3H) , 3.38 (d , J = 13.9 Hz , 2H) , 2.95 - 2.70 (m , 4H) , 2.30 -
 2.15 (m , 2H) , 2.15 - 2.03 (m , 2H) , 1.16 (s , 3H) , 1.14 (s , 3H) , 1
 .11 (s , 3H) , 1.03 (s , 3H) 。 ¹⁹ F NMR (377 MHz , メタノール - d₄) δ -77.40
 , -77.73 , -77.90 , -96.95 (dd , J = 59.9 , 19.6 Hz) , -114.92 。

20

30

【0 7 8 8】

【化 2 5 0】



10

【0 7 8 9】

実施例 5 9

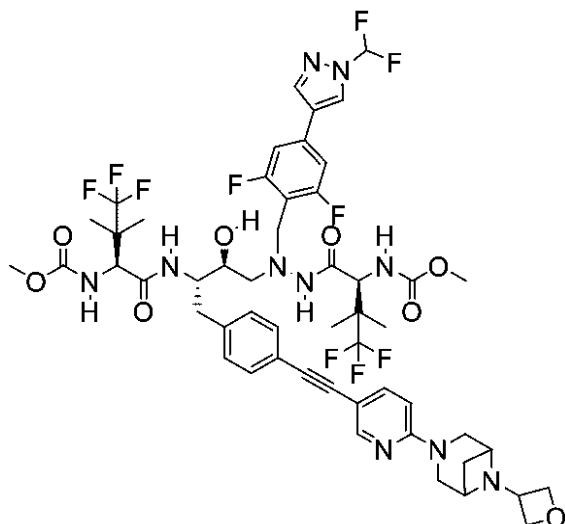
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (3 - (オキセタン
 - 3 - イル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 6 - イル) ピリジン -
 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリ
 フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラ
 アザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (5 9) 。 中間体 : I 2 、 P 7 、 お
 よび S 3 4 。 MS (ESI) m/z 1141.6 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄)
 δ 8.54 (d , J = 0.8 Hz , 1H) , 8.37 - 8.24 (m , 1H) , 8.18 (d , J
 = 9.3 Hz , 1H) , 8.13 (s , 1H) , 7.79 (dd , J = 8.6 , 2.2 Hz , 1H) , 7.51
 (t , J = 59.7 Hz , 1H) , 7.34 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.29 - 7.20 (m
 , 4H) , 7.18 (d , J = 9.8 Hz , 1H) , 6.82 (d , J = 9.8 Hz , 1H) , 6.73
 (d , J = 8.7 Hz , 1H) , 4.77 (t , J = 7.6 Hz , 2H) , 4.62 (d , J = 6
 .3 Hz , 2H) , 4.53 (dd , J = 8.3 , 5.1 Hz , 2H) , 4.49 - 4.41 (m , 1H) ,
 4.37 - 4.29 (m , 1H) , 4.27 - 4.07 (m , 3H) , 3.93 (d , J = 13.2 Hz ,
 1H) , 3.69 (s , 3H) , 3.68 - 3.61 (m , 4H) , 3.00 (dt , J = 10.2 , 6.3
 Hz , 1H) , 2.94 - 2.72 (m , 4H) , 2.09 - 1.98 (m , 1H) , 1.17 (s , 3H) ,
 1.15 (s , 3H) , 1.12 (s , 3H) , 1.03 (s , 3H) 。 ¹⁹F NMR (377 MHz , メタノ
 ール - d₄) δ -77.39 , -77.71 , -77.96 , -96.87 (d , J = 59.7 Hz) , -115.01
 。

20

30

【0 7 9 0】

【化 2 5 1】



10

【0 7 9 1】

実施例 6 0

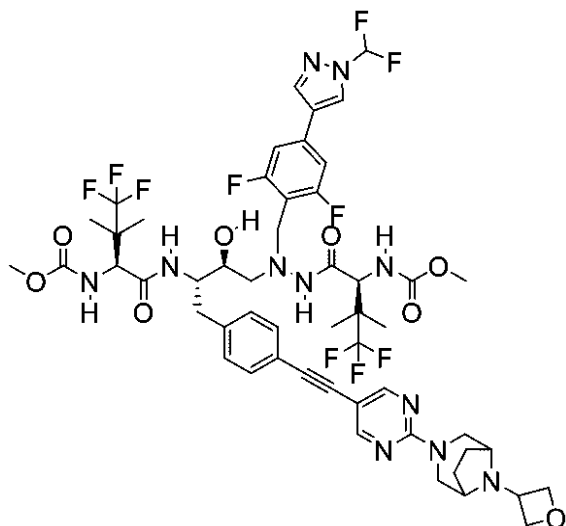
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (6 - (オキシタン
 - 3 - イル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン -
 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリ
 フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラ
 アザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (6 0) 。 中間体 : I 2 、 P 7 、 お
 よび S 4 。 MS (ESI) m/z 1141.3 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄)
 δ 8.54 (d , J = 0.7 Hz , 1H) , 8.37 - 8.29 (m , 1H) , 8.17 (d , J =
 9.4 Hz , 1H) , 8.13 (s , 1H) , 7.74 (dd , J = 8.9 , 2.3 Hz , 1H) , 7.51
 (t , J = 59.7 Hz , 1H) , 7.34 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.24 (dd , J =
 12.7 , 8.2 Hz , 4H) , 7.18 (d , J = 10.1 Hz , 1H) , 6.84 - 6.76 (m , 2
 H) , 5.08 - 4.93 (m , 2H) , 4.65 - 4.56 (m , 2H) , 4.50 - 4.41 (m , 1H)
 , 4.39 - 4.27 (m , 1H) , 4.21 - 4.03 (m , 3H) , 3.93 (d , J = 13.2 Hz
 , 1H) , 3.78 - 3.68 (m , 4H) , 3.67 (s , 3H) , 2.95 - 2.73 (m , 4H) , 2.
 11 (d , J = 11.1 Hz , 1H) , 1.17 (s , 3H) , 1.15 (s , 3H) , 1.12 (s , 3H)
 , 1.03 (s , 3H) 。 ¹⁹F NMR (377 MHz , メタノール - d₄) δ -77.39 , -77.72 , -
 77.93 , -96.87 (d , J = 59.7 Hz) , -115.02 。

20

30

【0 7 9 2】

【化 2 5 2】



10

【0 7 9 3】

実施例 6 1

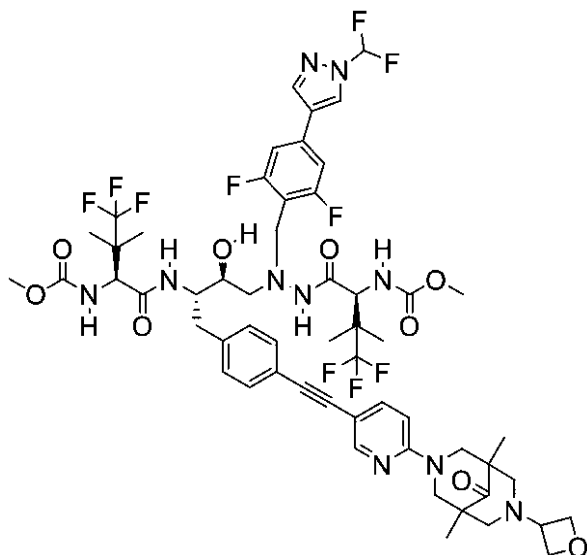
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((2 - (8 - (オキセタン
 - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリミジン
 - 5 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - ト
 リフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テト
 ラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (6 1) 。 中間体 : I 2 、 P 7 、
 および S 7 。 MS (ESI) m/z 1156.9 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄
) δ 8.54 (d , J = 0.7 Hz , 1H) , 8.53 (s , 2H) , 8.18 (d , J = 9.2 H
 z , 1H) , 8.13 (s , 1H) , 7.51 (t , J = 59.7 Hz , 1H) , 7.34 (d , J = 8.
 2 Hz , 2H) , 7.24 (t , J = 8.1 Hz , 4H) , 7.18 (d , J = 9.9 Hz , 1H) ,
 6.82 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 5.00 - 4.92 (m , 2H) , 4.84 - 4.77 (m , 2
 H) , 4.44 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.31 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.21 -
 4.07 (m , 3H) , 3.79 - 3.70 (m , 1H) , 3.69 (s , 3H) , 3.66 (s , 3H) , 3
 .52 - 3.41 (m , 2H) , 2.96 - 2.66 (m , 4H) , 2.21 (d , J = 11.2 Hz , 2
 H) , 1.99 (d , J = 9.1 Hz , 2H) , 1.17 (s , 3H) , 1.14 (s , 3H) , 1.11 (s
 , 3H) , 1.03 (s , 3H) 。 ¹⁹F NMR (377 MHz , メタノール - d₄) δ -77.39 , -77.
 72 , -77.86 , -96.87 (d , J = 59.7 Hz) , -115.03 。

20

30

【0 7 9 4】

【化 2 5 3】



10

【0 7 9 5】

実施例 6 2

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (4 - ((6 - (1 , 5
 - ジメチル - 7 - (オキセタン - 3 - イル) - 9 - オキソ - 3 , 7 - ジアザビシクロ [3
 . 3 . 1] ノナン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 1 6 , 1 6
 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 3 , 6 , 1 3 - トリオ
 キソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ
 - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (6
 2) 。 中間体 : I 2 、 P 7 、 および S 3 7 。 MS (ESI) m/z 1229.3 [M + H] ⁺ 。 ¹H NM
 R (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.54 (d , J = 0.8 Hz , 1H) , 8.27 (d , J
 = 2.2 Hz , 1H) , 8.17 (d , J = 9.3 Hz , 1H) , 8.12 (s , 1H) , 7.98 -
 7.88 (m , 1H) , 7.58 (t , J = 59.7 Hz , 1H) , 7.38 - 7.33 (m , 2H) , 7.2
 5 (dd , J = 8.2 , 5.8 Hz , 4H) , 7.18 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 6.80 (d ,
 J = 9.9 Hz , 1H) , 4.83 - 4.75 (m , 1H) , 4.65 (d , J = 13.5 Hz , 2H
) , 4.54 (t , J = 6.8 Hz , 2H) , 4.43 (d , J = 9.7 Hz , 1H) , 4.35 - 4
 .16 (m , 3H) , 4.13 (t , J = 11.3 Hz , 2H) , 4.02 (d , J = 12.4 Hz , 0H
) , 3.93 (d , J = 13.1 Hz , 1H) , 3.72 (d , J = 10.4 Hz , 2H) , 3.69 (d
 , J = 2.1 Hz , 3H) , 3.66 (s , 3H) , 3.53 - 3.44 (m , 1H) , 2.99 - 2.7
 1 (m , 4H) , 2.47 (d , J = 11.6 Hz , 2H) , 1.17 (s , 4H) , 1.14 (s , 3H) ,
 1.11 (s , 4H) , 1.07 (s , 5H) , 1.03 (s , 3H) 。 ¹⁹F NMR (377 MHz , メタノ
 ール-d₄) δ -77.38 , -77.71 (d , J = 5.6 Hz) , -77.97 , -96.87 (d , J
 = 59.7 Hz) , -115.02 。

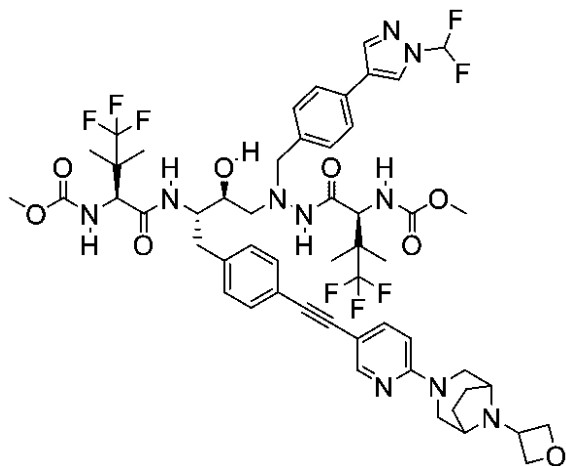
20

30

【0 7 9 6】

40

【化 2 5 4】



10

【0 7 9 7】

実施例 6 3

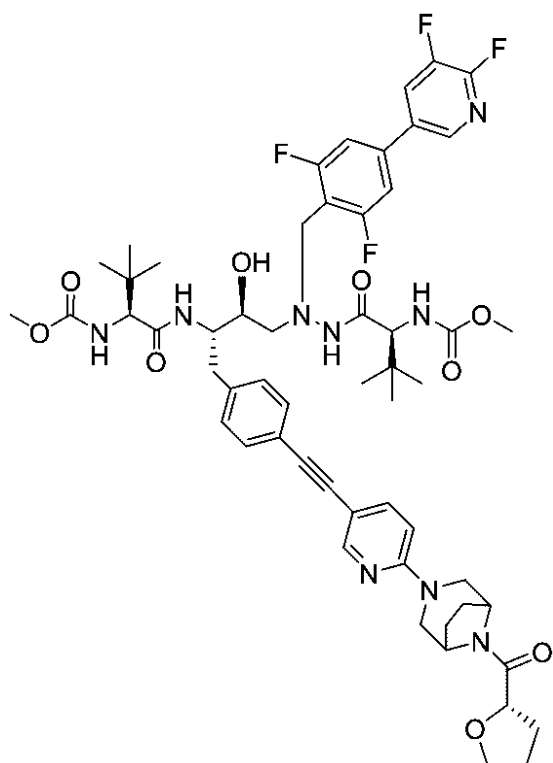
((5 S, 8 S, 9 S, 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 6, 1 6, 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ
 - 1 5, 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8
 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル)
 ベンジル) - 3, 6, 1 3 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチル
 プロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 1 1, 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1
 4 - イル) カルバミン酸メチル (6 3) 。 中間体 : I 2、P 9、および S 3。MS (ESI)
 m/z 1119.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.38 (s, 1H),
 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.
 48 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.6 Hz, 1
 H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 2H), 4.45 - 4.31 (m, 3H), 4.25 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.98 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.37 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.95 - 2.67 (m, 4H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.12 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.85 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ -77.41, -77.66, -77.73, -96.57 (d, J = 59.9 Hz)。

20

30

【0 7 9 8】

【化 2 5 5】



10

20

【0 7 9 9】

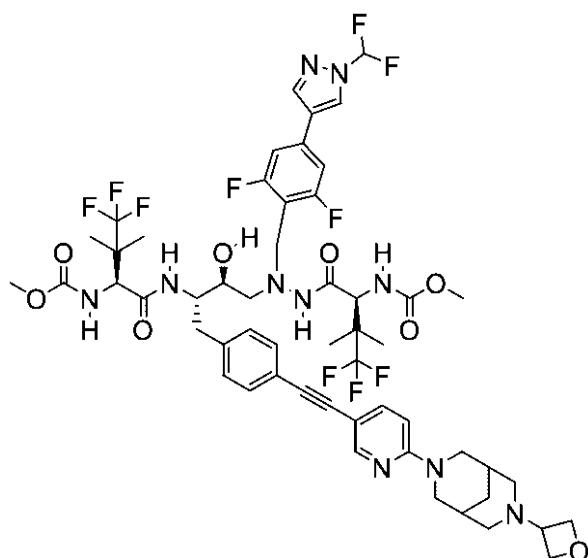
実施例 6 4

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 5 - (t e r t - ブチル) - 1 1 - (4 - (5 , 6 - ジフルオロピリジン - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 8 - (4 - ((6 - (8 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (6 4) 。 中間体 : I 8 、および 3 - ジフルオロ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン。MS (ESI) m/z 1086.21 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.28 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.24 - 8.06 (m, 2H), 7.79 (q, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 - 7.14 (m, 7H), 6.99 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 4.80 - 4.65 (m, 3H), 4.25 - 3.84 (m, 10H), 3.77 - 3.58 (m, 9H), 3.19 (t, J = 12.3 Hz, 1H), 3.02 - 2.75 (m, 6H), 2.31 - 1.76 (m, 4H), 0.87 (d, J = 27.6 Hz, 20H)。

30

【0 8 0 0】

【化 2 5 6】



10

【0801】

実施例 65

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフル
 オロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - ((6 - (7 - (オキセタン
 - 3-イル) - 3, 7-ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-3-イル) ピリジン-3
 -イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフ
 ルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラア
 ザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (65)。中間体: I 2、P 7、およ
 び S 41。MS (ESI) m/z 1169.8 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)

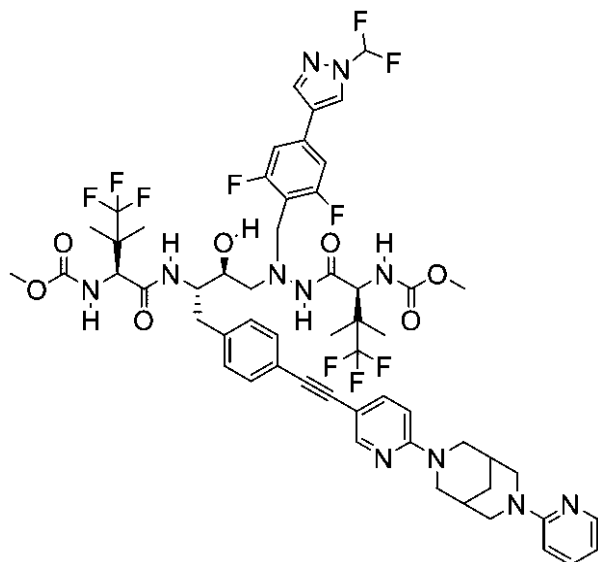
20

δ 8.53 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 7.14 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.79 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 4.50 - 4.24 (m, 5H), 4.19 - 4.05 (m, 2H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.79 - 3.63 (m, 9H), 3.14 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.00 - 2.72 (m, 4H), 2.46 (s, 2H), 2.13 - 1.92 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ -77.36, -77.70, -77.78, -96.88 (d, J = 59.8 Hz), -115.01。

30

【0802】

【化 2 5 7】



10

【0803】

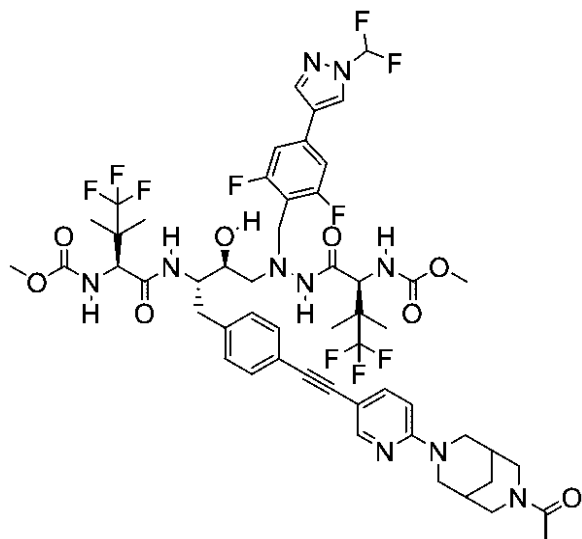
実施例 66

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 3, 6, 13 - トリオキソ - 8 - (4 -
 ((6 - (7 - (ピリジン - 2 - イル) - 3, 7 - ジアザビシクロ [3. 3. 1] ノナン
 - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 5 - (1, 1, 1 - トリフル
 オロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサー - 4, 7, 11, 12 - テトラアザ
 ヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (66) 。中間体：I 2、P 7、および
 S 40。MS (ESI) m/z 1190.7 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)
 δ 8.52 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.17 - 8.09 (m, 2H), 7.98 (d, J =
 2.2 Hz, 1H), 7.81 (ddd, J = 9.1, 7.0, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (ddd, J =
 6.4, 1.8, 0.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (t,
 J = 59.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 5H
 30
), 7.13 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.79 (t,
 J = 6.7 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.46 - 4.38 (m, 1H
), 4.24 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.20 - 4.05 (m, 2H), 3.93 (d, J =
 13.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.67 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 3.58 - 3.46 (m,
 2H), 3.38 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.96 - 2.71 (m, 4H), 2.35 (s, 2
 H), 2.14 (t, J = 3.2 Hz, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s
 , 3H), 1.03 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ -77.34 , -7
 7.66 , -77.97 , -96.87 (d, J = 59.6 Hz), -115.00 (d, J = 8.7 Hz)
 。

【0804】

40

【化 2 5 8】



10

【0 8 0 5】

実施例 6 7

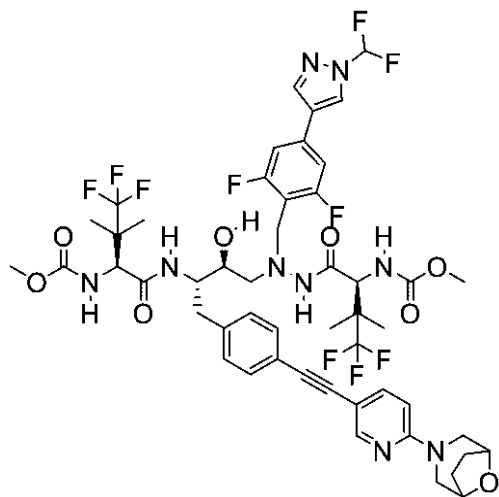
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 8 - (4 - ((6 - (7 - アセチル - 3 , 7 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (6 7) 。 中間体 : I 2 、 P 7 、 および S 3 9 。 MS (ESI) m/z 1155.9 [M+H]⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.44 (s , 1H) , 8.07 (d , J = 9.5 Hz , 1H) , 8.03 (s , 1H) , 7.99 (d , J = 2.3 Hz , 1H) , 7.75 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 7.49 (t , J = 59.7 Hz , 1H) , 7.26 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.20 - 7.03 (m , 5H) , 6.72 (d , J = 10.2 Hz , 1H) , 4.61 (d , J = 13.5 Hz , 1H) , 4.38 - 4.29 (m , 3H) , 4.24 - 4.17 (m , 1H) , 4.04 (dt , J = 29.4 , 13.9 Hz , 5H) , 3.83 (d , J = 13.1 Hz , 1H) , 3.66 - 3.61 (m , 1H) , 3.59 (s , 3H) , 3.57 (s , 3H) , 3.44 - 3.26 (m , 4H) , 2.87 - 2.62 (m , 6H) , 2.11 (s , 3H) , 1.95 (s , 3H) , 1.80 (s , 3H) , 1.08 (s , 3H) , 1.05 (s , 3H) , 1.02 (s , 3H) , 0.94 (s , 3H) 。 ¹⁹F NMR (377 MHz , メタノール-d₄) δ -77.38 , -77.70 , -77.88 (TFA ピーク) , -96.88 (d , J = 59.8 Hz) , -115.02 。

20

30

【0 8 0 6】

【化 2 5 9】



10

【0 8 0 7】

実施例 6 8

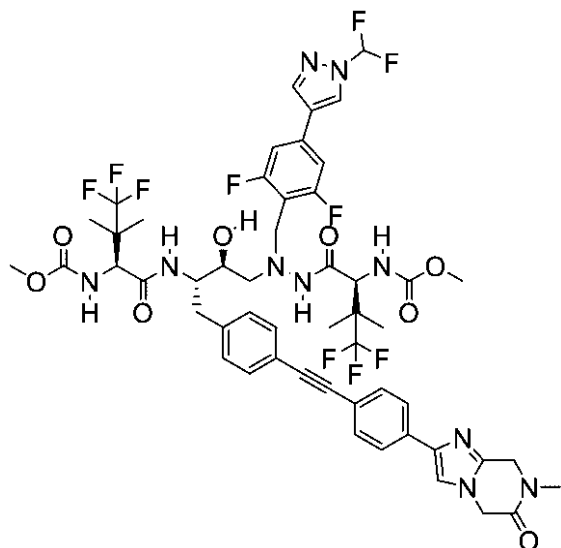
((5 S, 8 S, 9 S, 1 4 S) - 8 - (4 - ((6 - (8 - オキサー 3 - アザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサー 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (6 8) 。 中間体 : I 2 、 P 7 、 および S 4 3 。 MS (ESI) m/z 1100.8 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.44 (s , 1 H) , 8.11 - 8.04 (m , 2 H) , 8.03 (s , 1 H) , 7.73 (d , J = 9.4 Hz , 1 H) , 7.41 (t , J = 59.8 Hz , 1 H) , 7.26 (d , J = 7.2 Hz , 3 H) , 7.15 (t , J = 7.6 Hz , 5 H) , 6.94 (d , J = 9.2 Hz , 1 H) , 4.47 - 4.38 (m , 2 H) , 4.37 - 4.30 (m , 1 H) , 4.24 - 4.18 (m , 1 H) , 4.12 - 3.96 (m , 2 H) , 3.84 (d , J = 13.1 Hz , 1 H) , 3.72 (d , J = 12.2 Hz , 2 H) , 3.66 - 3.61 (m , 1 H) , 3.59 (s , 3 H) , 3.57 (s , 3 H) , 3.18 - 3.12 (m , 2 H) , 2.86 - 2.63 (m , 5 H) , 1.97 - 1.85 (m , 2 H) , 1.81 - 1.73 (m , 2 H) , 1.08 (s , 3 H) , 1.05 (s , 3 H) , 1.02 (s , 3 H) , 0.94 (s , 3 H) 。 ¹⁹ F NMR (377 MHz , メタノール - d₄) δ -77.38 , -77.70 , -77.94 , -96.88 (d , J = 59.7 Hz) , -115.02 。

20

30

【0 8 0 8】

【化 2 6 0】



10

【0 8 0 9】

実施例 6 9

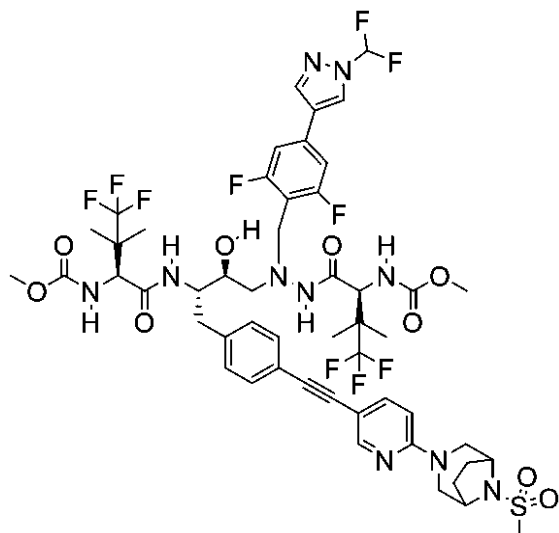
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((4 - (7 - メチル - 6 -
 オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジシン - 2 - イル) フ
 ェニル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフ
 ルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラア
 ザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (6 9) 。 中間体 : I 2 、 P 7 、 およ
 び S 5 。 MS (ESI) m/z 1137.9 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄)
 δ 8.44 (s , 1H) , 8.09 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 8.03 (s , 1H) , 7.73 (s ,
 1H) , 7.63 (d , J = 8.3 Hz , 2H) , 7.51 (d , J = 8.3 Hz , 2H) , 7.41
 (d , J = 59.7 Hz , 1H) , 7.32 - 7.25 (m , 2H) , 7.16 (dd , J = 8.3 , 3.
 3 Hz , 4H) , 7.09 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 6.71 (d , J = 10.0 Hz , 1H) ,
 4.39 - 4.30 (m , 1H) , 4.30 - 4.17 (m , 1H) , 4.11 - 3.97 (m , 2H) ,
 3.84 (d , J = 13.2 Hz , 1H) , 3.68 - 3.62 (m , 1H) , 3.61 (s , 3H) , 3.5
 7 (s , 3H) , 3.08 (s , 3H) , 2.82 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 2.78 - 2.61 (m , 2H) ,
 1.08 (s , 3H) , 1.05 (s , 3H) , 1.02 (s , 3H) , 0.94 (s , 3H) 。 ¹⁹F
 NMR (377 MHz , メタノール - d₄) δ -77.39 , -77.70 , -77.82 , -96.87
 (d , J = 59.7 Hz) , -115.00 。

20

30

【0 8 1 0】

【化 2 6 1】



10

【0 8 1 1】

実施例 7 0

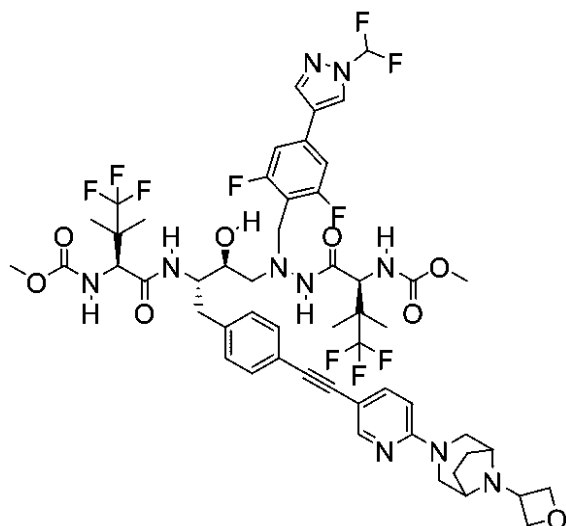
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (メチルスル
 ホニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 -
 イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフル
 オロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザ
 ヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (7 0) 。 中間体 : I 2 、 P 7 、 および
 S 3 8 。 MS (ESI) m/z 1177.4 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz , メタノール - d₄)
 δ 8.54 (s , 1H) , 8.20 (d , J = 2.2 Hz , 1H) , 8.12 (s , 1H) , 7.73 (d ,
 J = 9.4 Hz , 1H) , 7.50 (d , J = 59.7 Hz , 1H) , 7.33 (d , J = 7.9
 Hz , 2H) , 7.25 (d , J = 8.4 Hz , 2H) , 7.22 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 6.9
 1 (d , J = 9.1 Hz , 1H) , 4.43 (s , 1H) , 4.39 (s , 2H) , 4.30 (s , 1H) ,
 4.18 - 4.01 (m , 4H) , 3.93 (d , J = 13.1 Hz , 1H) , 3.76 - 3.70 (m ,
 1H) , 3.69 (s , 3H) , 3.66 (s , 3H) , 3.21 (d , J = 11.9 Hz , 2H) , 3.04
 (s , 3H) , 2.95 - 2.70 (m , 4H) , 2.12 - 1.99 (m , 2H) , 1.86 (t , J =
 7.0 Hz , 2H) , 1.17 (s , 4H) , 1.14 (s , 3H) , 1.11 (s , 3H) , 1.03 (s ,
 3H) 。 ¹⁹ F NMR (377 MHz , メタノール - d₄) δ -77.40 (d , J = 5.6 Hz) , -77
 .71 , -77.90 , -96.88 (d , J = 59.7 Hz) , -115.01 。

20

30

【0 8 1 2】

【化 2 6 2】



10

【0 8 1 3】

実施例 7 1

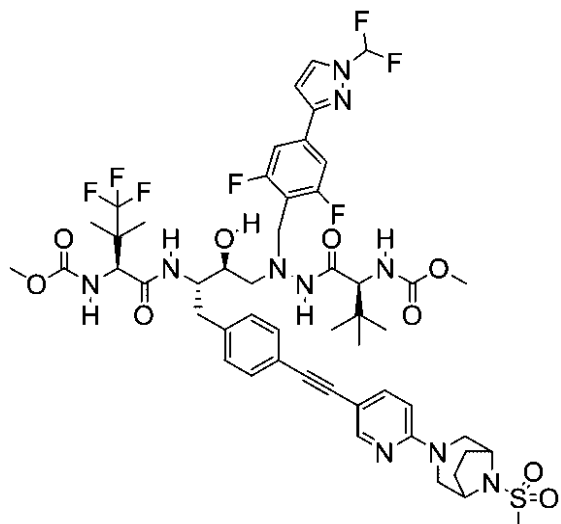
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン
 - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタ - 3 - イル) ピリジン -
 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリ
 フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラ
 アザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (7 1) 。 中間体 : I 2 、 P 7 、 お
 よび S 3 。 MS (ESI) m/z 1155.6 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄)
 δ 8.45 (s , 1H) , 8.24 - 8.18 (m , 1H) , 8.08 (d , J = 9.3 Hz , 1H) ,
 8.03 (d , J = 0.7 Hz , 1H) , 7.65 - 7.52 (m , 3H) , 7.50 - 7.43 (m ,
 1H) , 7.41 (d , J = 59.7 Hz , 1H) , 7.23 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.16
 (d , J = 8.4 Hz , 2H) , 7.13 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 6.77 (d , J = 8
 . 9 Hz , 1H) , 6.71 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.87 (t , J = 7.6 Hz , 2H) ,
 4.71 (dd , J = 8.2 , 5.0 Hz , 2H) , 4.34 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.26
 (d , J = 13.8 Hz , 2H) , 4.21 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.11 - 3.97 (m , 5H) ,
 3.83 (d , J = 13.2 Hz , 1H) , 3.66 - 3.61 (m , 1H) , 3.59 (s ,
 3H) , 3.57 (s , 3H) , 3.28 (d , J = 13.9 Hz , 2H) , 2.85 - 2.63 (m , 4
 H) , 2.19 - 2.09 (m , 2H) , 2.02 - 1.95 (m , 2H) , 1.08 (s , 3H) , 1.05
 (s , 3H) , 1.02 (s , 3H) , 0.94 (s , 3H) 。 ¹⁹F NMR (377 MHz , メタノール - d₄)
 δ -77.40 , -77.72 , -96.87 (d , J = 59.7 Hz) , -115.02 。

20

30

【0 8 1 4】

【化 2 6 3】



10

【0 8 1 5】

実施例 7 2

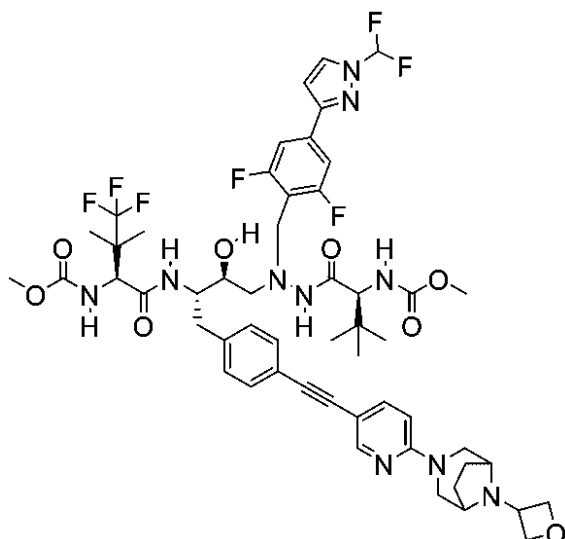
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5
 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (メチルスルホニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ
 [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 ,
 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イ
 ル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバ
 ミン酸メチル (7 2) 。 中間体 : I 3 、 P 4 、 および S 3 8 。 MS (ESI) m/z 1123.8
 [M + H] ⁺ . ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.24 - 8.14 (m , 2H) , 8.1
 0 (d , J = 2.7 Hz , 1H) , 7.80 (dd , J = 9.2 , 2.3 Hz , 1H) , 7.53 (t ,
 J = 59.9 Hz , 1H) , 7.44 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.34 (d , J = 8.0
 Hz , 2H) , 7.28 - 7.18 (m , 2H) , 7.01 (d , J = 9.2 Hz , 1H) , 6.93 (d ,
 J = 2.7 Hz , 1H) , 6.80 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.47 - 4.38 (m , 3H)
 , 4.17 - 4.07 (m , 2H) , 4.04 (dd , J = 12.3 , 2.4 Hz , 2H) , 3.96 (d ,
 J = 13.1 Hz , 1H) , 3.77 - 3.72 (m , 2H) , 3.69 (s , 3H) , 3.65 (s , 3
 H) , 3.27 (dd , J = 12.1 , 2.5 Hz , 2H) , 3.04 (s , 3H) , 2.97 - 2.71 (m
 , 4H) , 2.13 - 2.04 (m , 2H) , 1.90 - 1.81 (m , 2H) , 1.14 (s , 3H) , 1.
 11 (s , 3H) , 0.86 (s , 9H) 。 ¹⁹F NMR (377 MHz , メタノール - d₄) δ -77.32
 , -77.93 , -96.91 (dd , J = 59.9 , 15.2 Hz) , -114.77 。

20

30

【0 8 1 6】

【化 2 6 4】



10

【0 8 1 7】

実施例 7 3

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5
- ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシ
クロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) -
3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2
- イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カ
ルバミン酸メチル (7 3) 。 中間体 : I 3 、 P 4 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1102.2

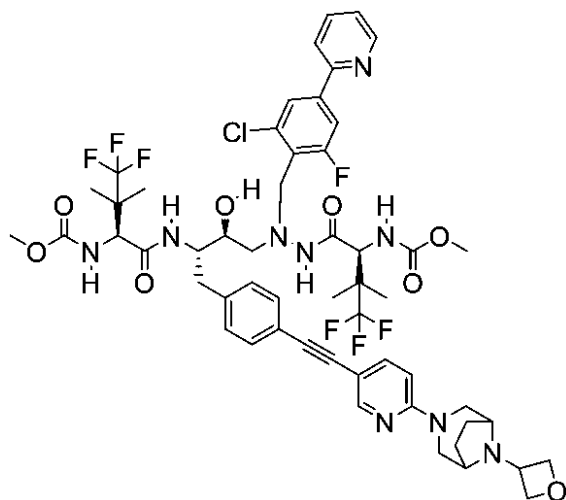
20

[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 59.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.91 - 6.84 (m, 1H), 4.96 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 2H), 4.83 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 2H), 4.61 - 4.49 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.19 - 4.04 (m, 4H), 3.97 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.41 (dd, J = 14.2, 1.7 Hz, 2H), 2.99 - 2.70 (m, 4H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.86 (s, 9H). ¹⁹F NMR (377 MHz, メタノール-d₄) δ -77.35 , -78.05 (TFAピーク), -96.93 (dd, J = 59.7, 14.5 Hz), -114.79。

30

【0 8 1 8】

【化 2 6 5】



10

【0 8 1 9】

実施例 7 4

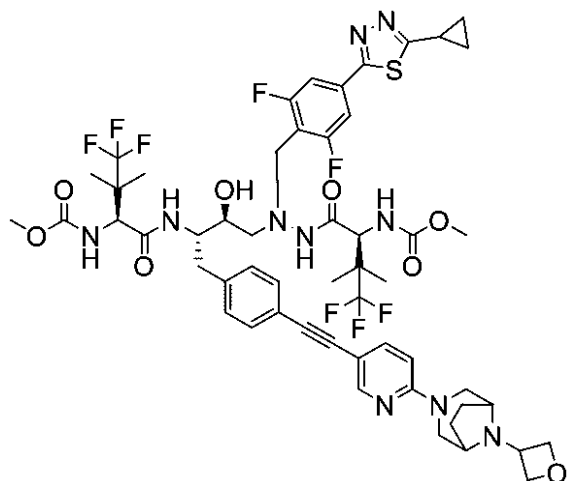
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 - クロロ - 6 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (7 4) 。 中間体 : I 2 、 P 2 6 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1133.4 [M+H]⁺ . ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.71 (d , J = 5.2 Hz , 1H) , 8.35 - 8.27 (m , 1H) , 8.19 - 8.11 (m , 2H) , 8.03 (d , J = 8.0 Hz , 1H) , 7.88 (s , 1H) , 7.70 (dd , J = 8.9 , 2.3 Hz , 1H) , 7.69 - 7.64 (m , 1H) , 7.63 - 7.57 (m , 1H) , 7.33 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.23 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 6.87 (dd , J = 9.0 , 0.8 Hz , 1H) , 4.96 (dd , J = 8.2 , 7.1 Hz , 2H) , 4.82 (dd , J = 8.2 , 5.1 Hz , 2H) , 4.59 - 4.51 (m , 1H) , 4.45 - 4.41 (m , 1H) , 4.39 - 4.24 (m , 5H) , 4.20 - 4.11 (m , 4H) , 4.05 (d , J = 12.7 Hz , 1H) , 3.82 - 3.73 (m , 2H) , 3.69 (s , 3H) , 3.63 (s , 3H) , 3.44 - 3.36 (m , 2H) , 2.92 (t , J = 9.0 Hz , 3H) , 2.81 (dd , J = 12.6 , 9.5 Hz , 1H) , 2.30 - 2.18 (m , 2H) , 2.12 - 2.04 (m , 2H) , 1.14 (s , 6H) , 1.12 (s , 3H) , 1.00 (s , 3H) 。 ¹⁹F NMR (377 MHz , メタノール-d₄) δ -77.30 , -77.68 , -78.09 (TFAピーク) , -112.80 。

20

30

【0 8 2 0】

【化 2 6 6】



10

【0 8 2 1】

実施例 7 5

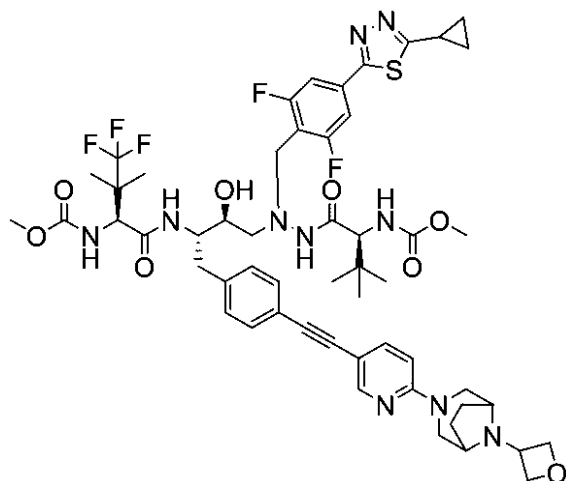
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 -
チアジアゾール - 2 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリ
フルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセ
タン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジ
ン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 -
トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサー - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テ
トラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (7 5) 。 中間体 : I 2 、 P 3
、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1163.9 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール -
d4) δ 8.32 - 8.26 (m , 1H) , 8.12 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 7.70 (dd ,
J = 8.8 , 2.3 Hz , 1H) , 7.51 (d , J = 7.5 Hz , 2H) , 7.33 (d , J = 8.
0 Hz , 2H) , 7.22 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.12 (d , J = 9.8 Hz , 1H) ,
6.86 (d , J = 8.9 Hz , 1H) , 6.77 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.96 (t , J
= 7.6 Hz , 2H) , 4.79 (s , 1H) , 4.43 (d , J = 9.8 Hz , 1H) , 4.35 (d ,
J = 14.0 Hz , 2H) , 4.28 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.17 (s , 5H) , 3.97
(d , J = 13.2 Hz , 1H) , 3.74 (d , J = 13.6 Hz , 1H) , 3.69 (s , 3H) , 3
.67 (s , 3H) , 3.38 (d , J = 13.9 Hz , 2H) , 3.02 - 2.84 (m , 3H) , 2.82
- 2.74 (m , 1H) , 2.53 (td , J = 8.6 , 4.3 Hz , 1H) , 2.27 - 2.18 (m ,
2H) , 2.08 (d , J = 8.6 Hz , 2H) , 1.35 - 1.30 (m , 2H) , 1.27 (d , J
= 16.2 Hz , 0H) , 1.20 - 1.13 (m , 9H) , 1.12 (s , 3H) , 1.03 (s , 3H)
。 ¹⁹F NMR (376 MHz , メタノール - d4) δ -77.31 , -77.67 , -77.82 , -11
3.25。

20

30

【0 8 2 2】

【化 2 6 7】



10

【0 8 2 3】

実施例 7 6

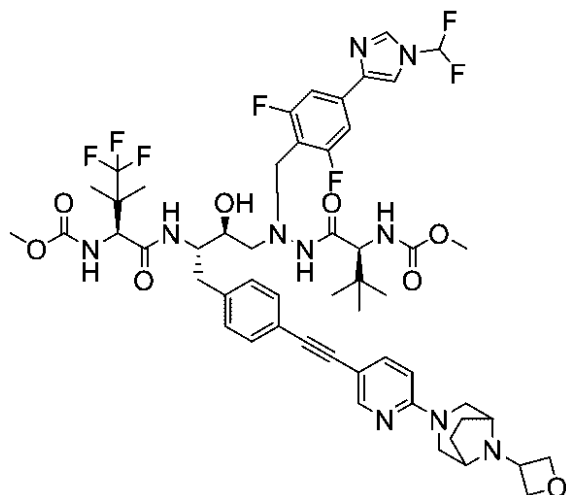
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 -
チアジアゾール - 2 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 ,
1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザ
ビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル
(3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン
- 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル
) カルバミン酸メチル (7 6) 。中間体 : I 3 、 P 3 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 11
10.1 [M + H] ⁺ . ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.32 - 8.27 (m , 1H)
, 8.13 (d , J = 9.2 Hz , 1H) , 7.70 (dd , J = 8.7 , 2.3 Hz , 1H) , 7.51
(d , J = 7.5 Hz , 2H) , 7.33 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.22 (d , J = 8
.0 Hz , 2H) , 6.86 (d , J = 8.9 Hz , 1H) , 6.78 (s , 0H) , 4.96 (t , J =
7.6 Hz , 2H) , 4.79 (s , 1H) , 4.54 (s , 1H) , 4.43 (d , J = 6.3 Hz , 1
H) , 4.35 (d , J = 13.9 Hz , 2H) , 4.15 (s , 5H) , 3.99 (d , J = 13.1 H
z , 1H) , 3.74 (s , 1H) , 3.69 (s , 4H) , 3.65 (s , 3H) , 3.38 (d , J = 13
.9 Hz , 2H) , 3.34 (s , 1H) , 3.00 - 2.75 (m , 2H) , 2.51 (dq , J = 8.5 ,
4.9 , 4.3 Hz , 1H) , 2.27 - 2.18 (m , 2H) , 2.08 (d , J = 8.6 Hz , 2H)
, 1.36 - 1.30 (m , 2H) , 1.19 - 1.13 (m , 6H) , 1.12 (s , 3H) , 0.85 (s
, 10H) 。 ¹⁹F NMR (376 MHz , メタノール - d₄) δ - 77.28 , - 77.92 , - 113.11
。

20

30

【0 8 2 4】

【化 2 6 8】



40

50

【0825】

実施例 77

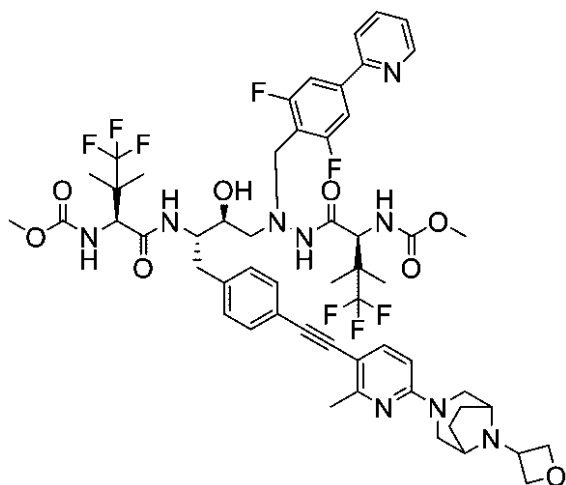
((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-((6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (77)。中間体: I 3、P 1、および S 3。MS (ESI) m/z 1102.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.42 (s, OH), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.97 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.80 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.19 - 4.08 (m, 5H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.69 (s, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.38 (d, J = 13.9 Hz, 3H), 2.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.81 (s, 1H), 2.22 (s, 2H), 2.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.13 (d, J = 14.1 Hz, 8H), 0.86 (s, 12H)。¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ -77.36, -77.93, -94.99 (d, J = 60.0 Hz), -115.00。

10

20

【0826】

【化 269】



30

【0827】

実施例 78

((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(2, 6-ジフルオロ-4-(ピリジン-2-イル) ベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-((2-メチル-6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (78)。中間体: I 2、P 28、および S 45。MS (ESI) m/z 1131.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.65 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.61 (t, J = 8.1 Hz, 3H), 7.47 - 7.38 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.42 (dd, J = 25.4, 11.7 Hz, 2H), 4.33 - 4.27 (m,

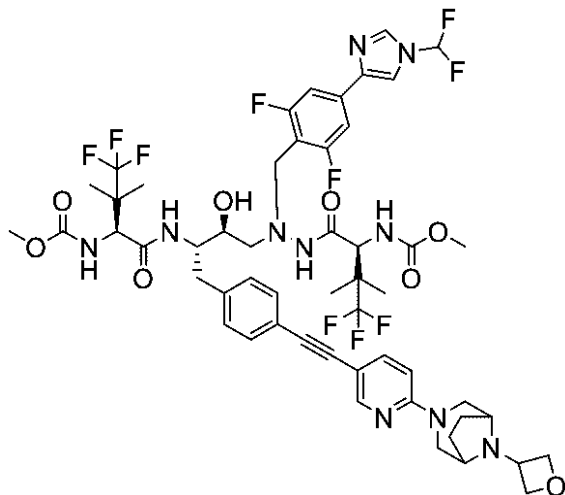
40

50

1H), 4.22 - 4.10 (m, 4H), 3.98 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.35 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.97 - 2.86 (m, 3H), 2.84 - 2.75 (m, 1H), 2.56 (s, 4H), 2.25 - 2.16 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.28 (d, J = 8.8 Hz, 0H), 1.16 (d, J = 2.7 Hz, 7H), 1.13 (s, 4H), 1.03 (s, 3H)。¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ -77.35, -77.68, -114.72。

【0828】

【化270】



10

20

【0829】

実施例79

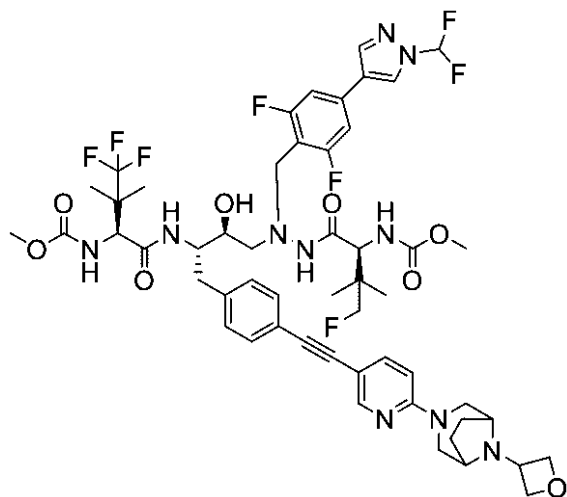
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-イミダゾール-4-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン-3-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(79)。中間体: I2、P1、およびS3。MS (ESI) m/z 1156.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 - 8.28 (m, 1H), 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 0H), 8.00 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.73 (s, 0H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (s, 0H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 10.0 Hz, 0H), 4.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 - 4.78 (m, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.44 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 3H), 4.13 (d, J = 15.7 Hz, 4H), 3.94 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.38 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.97 - 2.72 (m, 6H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.21 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.16 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。 ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ -74.51, -76.39, -77.39, -77.71, -77.89, -94.98 (d, J = 60.0 Hz), -97.37 (d, J = 59.1 Hz), -115.13。

【0830】

30

40

【化 2 7 1】



10

【0 8 3 1】

実施例 8 0

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 - フルオロ - 9 - ヒドロ
 キシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3
 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニ
 ル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メ
 チルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン
 - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (8 0) 。 中間体 : I 6 、 P 7 、 および S 3 。 MS (E
 SI) m/z 1119.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 (d,
 J = 0.7 Hz, 1H), 8.32 - 8.27 (m, 1H), 8.17 (d, J = 9.4 Hz, 1H),
 8.12 (s, 1H), 7.88 - 7.73 (m, 0H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1
 H), 7.65 (s, 0H), 7.51 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (dd, J
 = 16.7, 8.2 Hz, 4H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.9
 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 2H), 4.84 - 4.77 (m, 2H), 4
 .47 - 4.41 (m, 1H), 4.36 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 4.22 (d, J = 9.2
 Hz, 1H), 4.18 - 4.03 (m, 5H), 4.00 (s, 1H), 3.98 - 3.91 (m, 2H),
 3.71 (s, 0H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.37 (d, J = 13.8 Hz,
 2H), 3.04 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 0.5 Hz, 0H), 2.90
 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 0.7 Hz, 0H), 2.79 (d, J = 9.6
 Hz, 2H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.29 (t, J =
 7.3 Hz, 1H), 1.13 (d, J = 10.8 Hz, 6H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 0
 H), 0.93 - 0.84 (m, 6H)。 ¹⁹F NMR (377 MHz, メタノール-d₄) δ -77.38
 , -77.88 , -96.88 (d, J = 59.7 Hz), -114.92。

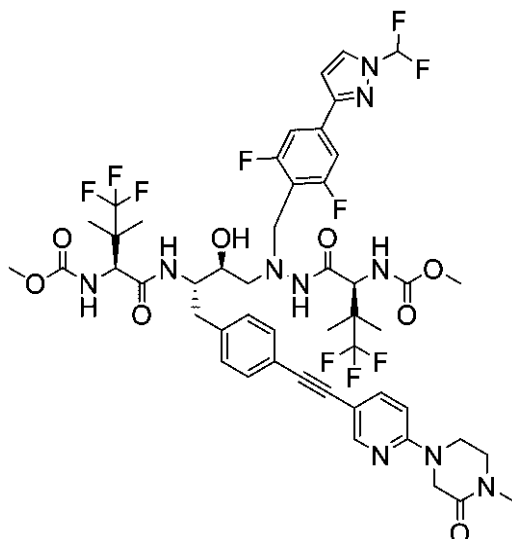
20

30

【0 8 3 2】

40

【化 2 7 2】



10

【0 8 3 3】

実施例 8 1

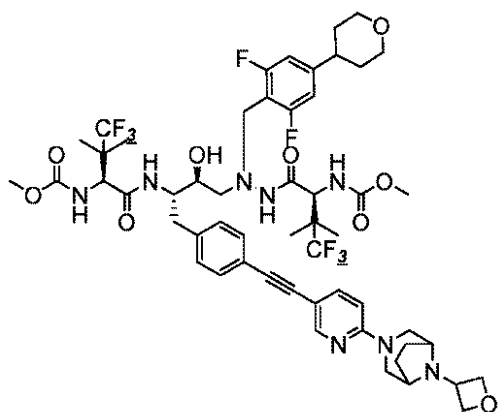
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (4 - メチル - 3 -
 オキソピペラジシン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1
 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) -
 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸
 メチル (8 1) 。 中間体 : I 2 、 P 4 、 および S 4 7 。 MS (ESI) m/z 1102.9 [M+H]
⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.25 - 8.21 (m , 1H) , 8.16 (d
 , J = 9.3 Hz , 1H) , 8.10 (d , J = 2.8 Hz , 1H) , 7.77 (dd , J = 9.0 ,
 2.3 Hz , 1H) , 7.53 (s , 1H) , 7.45 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.34 (d , J
 = 8.0 Hz , 2H) , 7.23 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.13 (d , J = 9.9 Hz ,
 1H) , 6.98 - 6.91 (m , 2H) , 6.80 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.48 - 4.41
 (m , 1H) , 4.36 - 4.27 (m , 1H) , 4.20 (s , 2H) , 4.14 (d , J = 13.0 H
 z , 2H) , 3.96 (s , 1H) , 3.95 - 3.87 (m , 3H) , 3.73 (s , 2H) , 3.68 (d ,
 J = 11.7 Hz , 6H) , 3.60 - 3.51 (m , 2H) , 3.04 (s , 3H) , 2.94 - 2.8
 4 (m , 3H) , 2.84 - 2.73 (m , 1H) , 1.20 - 1.08 (m , 9H) , 1.03 (s , 3H)
 。 ¹⁹F NMR (377 MHz , メタノール - d₄) δ -77.38 , -77.71 , -96.96 (dd ,
 J = 59.8 , 19.5 Hz) , -114.92。

20

30

【0 8 3 4】

【化 2 7 3】



40

【0 8 3 5】

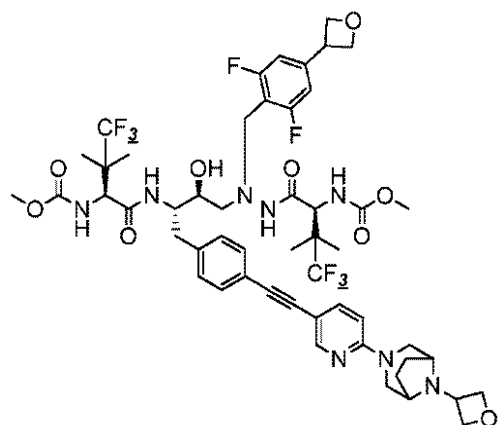
50

実施例 8 2

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキシタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (8 2) 。 中間体 : I 2 、 P 3 3 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1123.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-*d*₄) δ 8.30 (dd , J = 2.4 , 0.7 Hz , 1H) , 8.16 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 7.70 (dd , J = 8.8 , 2.3 Hz , 1H) , 7.33 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.21 (d , J = 8.3 Hz , 2H) , 6.92 - 6.71 (m , 3H) , 4.97 (dd , J = 8.1 , 7.2 Hz , 2H) , 4.83 - 4.74 (m , 2H) , 4.58 - 4.23 (m , 4H) , 4.17 - 3.96 (m , 8H) , 3.90 (d , J = 13.4 Hz , 1H) , 3.74 - 3.58 (m , 8H) , 3.54 (td , J = 11.2 , 3.9 Hz , 2H) , 3.39 (d , J = 13.8 Hz , 2H) , 3.03 - 2.60 (m , 5H) , 2.36 - 2.17 (m , 2H) , 2.20 - 2.03 (m , 4H) , 1.93 - 1.83 (m , 1H) , 1.80 - 1.48 (m , 5H) , 1.29 (d , J = 3.8 Hz , 1H) , 1.20 - 1.05 (m , 11H) , 0.95 (d , J = 41.7 Hz , 4H) 。

【 0 8 3 6 】

【 化 2 7 4 】



【 0 8 3 7 】

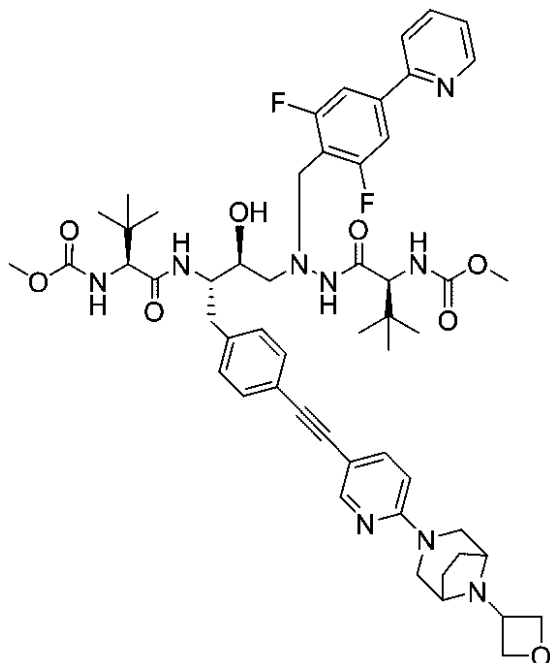
実施例 8 3

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (オキシタン - 3 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキシタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (8 3) 。 中間体 : I 2 、 P 3 2 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1095.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-*d*₄) δ 8.28 (dd , J = 2.3 , 0.7 Hz , 1H) , 8.15 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 7.69 (dd , J = 8.8 , 2.3 Hz , 1H) , 7.32 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.20 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 6.99 (d , J = 8.3 Hz , 2H) , 6.92 - 6.70 (m , 2H) , 5.05 (dd , J = 8.3 , 6.1 Hz , 3H) , 4.95 (dd , J = 8.2 , 7.0 Hz , 3H) , 4.80 (dd , J = 8.0 , 4.8 Hz , 3H) , 4.67 (t , J = 6.3 Hz , 2H) , 4.50 - 4.17 (m , 4H) , 4.14 (d , J = 4.3 Hz , 3H) , 3.68 (d , J = 1.5 Hz , 7H) , 3.38 (dd , J = 14.2 , 1.7 Hz , 3H) , 3.00 - 2.68 (m , 2H) , 2.06 (d , J = 9.0 Hz , 1H) , 1.73 (d , J = 7.2 Hz , 0H) , 1.64 - 1.49 (m , 1H) , 1.42 - 1.25 (m , 25H)

), 1.17 - 1.05 (m, 11H), 1.01 (s, 3H), 0.96 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 0.92 - 0.80 (m, 24H)。

【0838】

【化275】



10

20

【0839】

実施例84

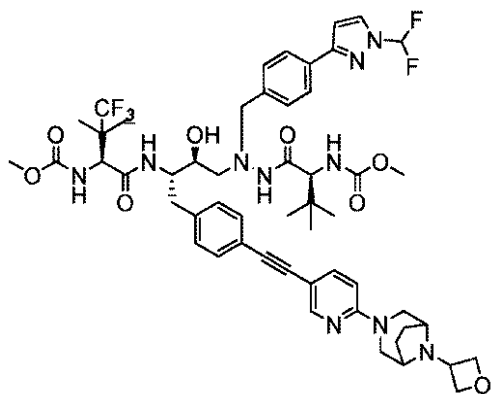
((5S, 8S, 9S, 14S) - 5 - (tert-ブチル) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4-(ピリジン-2-イル)ベンジル) - 9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(84)。中間体: 11、P28、およびS3。MS (ESI) m/z 1009.35 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 2H), 7.83 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.0, 5.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.84 - 4.79 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.35 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 4.15 (s, 6H), 4.00 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.80 - 3.58 (m, 9H), 3.40 (s, 1H), 3.03 - 2.80 (m, 5H), 2.34 - 2.20 (m, 3H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 24.4 Hz, 19H)。

30

40

【0840】

【化 2 7 6】



10

【0 8 4 1】

実施例 8 5

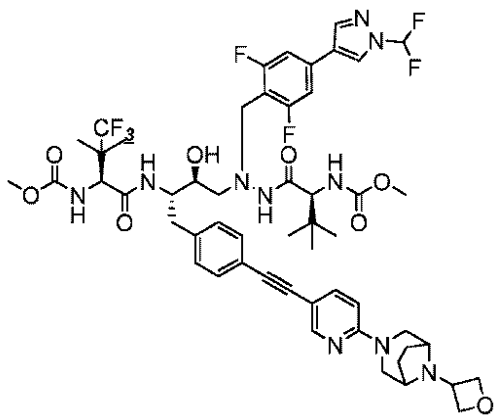
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) ベンジル) - 9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン-3-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (8 5)。中間体: I 3、P 6、および S 3。MS (ESI) m/z 1066.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.25 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.13 - 8.04 (m, 2H), 7.83 - 7.74 (m, 4H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.35 - 7.30 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 2H), 4.35 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 3H), 4.17 (d, J = 3.8 Hz, 3H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.67 (s, 5H), 3.62 - 3.49 (m, 6H), 2.95 - 2.74 (m, 3H), 2.30 - 2.23 (m, 2H), 2.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.02 (d, J = 34.0 Hz, 6H), 0.74 (s, 10H)。 ¹⁹F NMR (377 MHz, メタノール-d₄) δ -77.58, -96.21 (d, J = 59.7 Hz)。

20

30

【0 8 4 2】

【化 2 7 7】



40

【0 8 4 3】

実施例 8 6

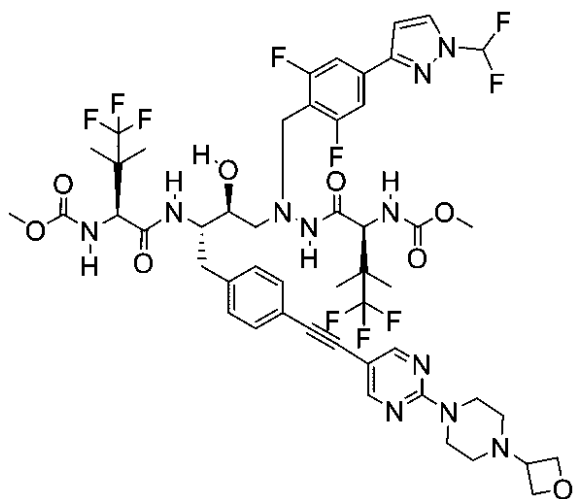
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン-3-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) -

50

3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(86)。中間体: I3、P7、およびS3。MS (ESI) m/z 1066.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 0.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 3H), 7.27 - 7.19 (m, 5H), 6.87 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.98 - 4.94 (m, 2H), 4.84 - 4.81 (m, 2H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 2H), 4.18 - 4.07 (m, 5H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 1H), 3.67 (d, J = 15.6 Hz, 7H), 3.40 (dd, J = 14.2, 1.8 Hz, 2H), 2.93 - 2.87 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.26 - 2.20 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.13 (d, J = 11.9 Hz, 7H), 0.86 (s, 11H)。¹⁹F NMR (377 MHz, メタノール-d₄) δ -78.10, -96.87 (d, J = 59.7 Hz), -114.89。

【0844】

【化278】



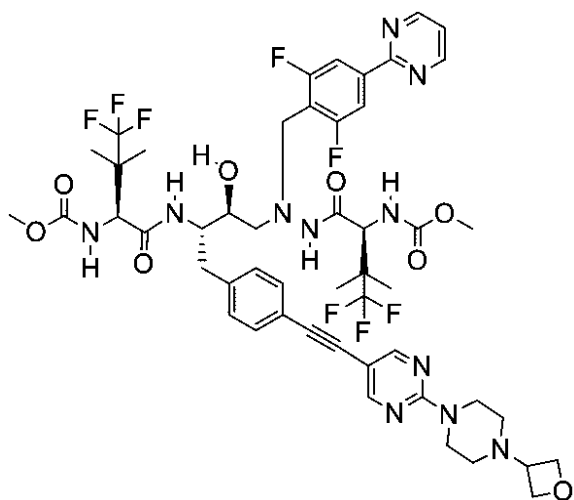
【0845】

実施例87

((5S, 8S, 9S, 14S)-11-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(87)。中間体: I2、P4、およびS49。MS (ESI) m/z 1130.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.20 - 8.01 (m, 1H), 7.67 (s, 0H), 7.52 (s, 0H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.9 Hz, 0H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, 0H), 4.90 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.52 - 4.27 (m, 2H), 4.14 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 10.3 Hz, 4H), 2.98 - 2.72 (m, 2H), 1.28 - 1.06 (m, 5H), 1.02 (s, 1H)。

【0846】

【化 2 7 9】



10

【0 8 4 7】

実施例 8 8

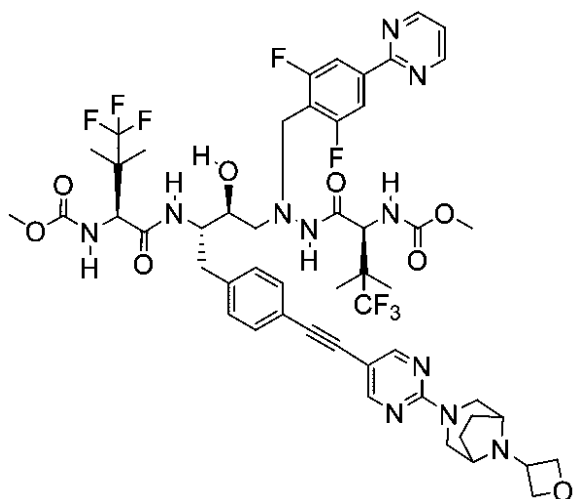
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((2 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (8 8) 。 中間体 : I 2 、 P 1 6 、 および S 4 9 。 MS (ESI) m/z 1092.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.86 (d , J = 4.8 Hz , 1H) , 8.52 (s , 1H) , 8.14 (d , J = 9.3 Hz , 0H) , 7.97 (d , J = 8.6 Hz , 1H) , 7.40 (t , J = 4.9 Hz , 1H) , 7.34 (d , J = 7.9 Hz , 1H) , 7.23 (d , J = 8.2 Hz , 1H) , 7.08 (d , J = 10.0 Hz , 0H) , 6.78 (d , J = 9.9 Hz , 0H) , 4.90 (t , J = 7.7 Hz , 1H) , 4.51 - 4.26 (m , 2H) , 4.25 - 4.09 (m , 2H) , 3.98 (d , J = 13.2 Hz , 1H) , 3.67 (d , J = 8.1 Hz , 3H) , 3.26 (s , 2H) , 2.99 - 2.75 (m , 2H) , 2.02 (s , 0H) , 1.24 - 1.07 (m , 5H) , 1.02 (s , 1H)

20

30

【0 8 4 8】

【化 2 8 0】



40

【0 8 4 9】

実施例 8 9

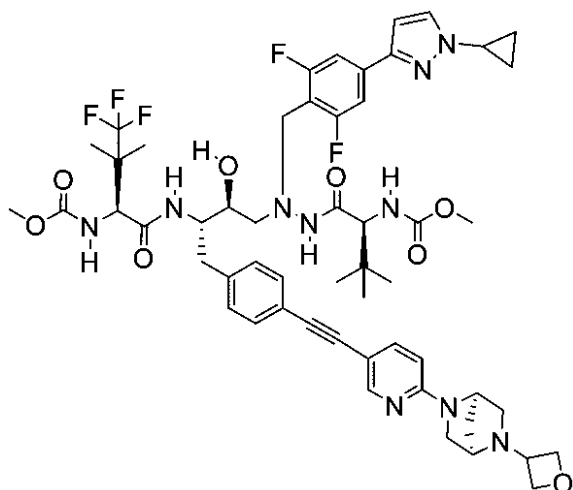
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5

50

ージメチルー８－（４－（（２－（８－（オキセタンー３－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタンー３－イル）ピリジンー５－イル）エチニル）ベンジル）－３，６，１３－トリオキソ－５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパンー２－イル）－２－オキサ－４，７，１１，１２－テトラアザヘキサデカンー１４－イル）カルバミン酸メチル（８９）。中間体：Ｉ２、Ｐ１６、およびＳ７。MS（ESI） m/z 1119.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR（４００ MHz，メタノール- d_4 ） δ 8.86（d， J = 4.8 Hz，1H），8.52（s，1H），8.15（d， J = 9.4 Hz，1H），7.97（d， J = 8.6 Hz，1H），7.40（t， J = 4.9 Hz，1H），7.34（d， J = 7.9 Hz，1H），7.23（d， J = 8.0 Hz，1H），7.09（d， J = 9.9 Hz，0H），6.78（d， J = 9.9 Hz，0H），4.96（t， J = 7.6 Hz，1H），4.82 - 4.70（m，2H），4.43（d， J = 9.9 Hz，0H），4.30（d， J = 10.0 Hz，1H），4.24 - 4.06（m，2H），3.98（d， J = 13.1 Hz，1H），3.68（d， J = 8.7 Hz，4H），3.46（d， J = 14.7 Hz，1H），2.99 - 2.70（m，2H），2.27 - 2.10（m，1H），1.99（d， J = 8.7 Hz，1H），1.19 - 1.05（m，5H），1.02（s，2H）。

【０８５０】

【化２８１】



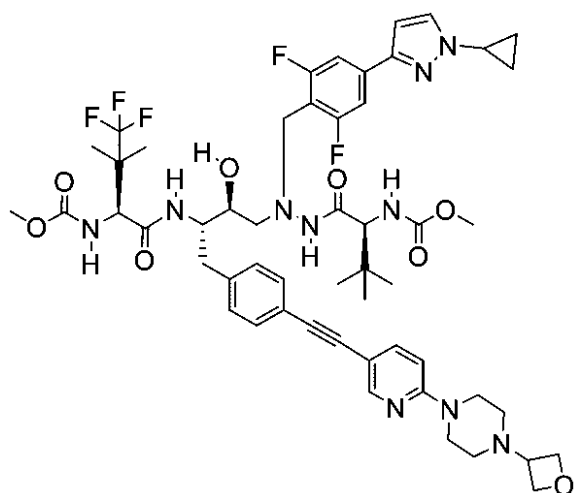
【０８５１】

実施例 90

（（５Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１４Ｓ）－１１－（４－（１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）－２，６－ジフルオロベンジル）－９－ヒドロキシ－１５，１５－ジメチル－８－（４－（（６－（（１Ｒ，４Ｒ）－５－（オキセタンー３－イル）－２，５－ジアザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタンー２－イル）ピリジンー３－イル）エチニル）ベンジル）－３，６，１３－トリオキソ－５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパンー２－イル）－２－オキサ－４，７，１１，１２－テトラアザヘキサデカンー１４－イル）カルバミン酸メチル（９０）。中間体：Ｉ３、Ｐ１３、およびＳ６。MS（ESI） m/z 1078.1 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR（４００ MHz，メタノール- d_4 ） δ 8.25（d， J = 2.2 Hz，1H），8.15（d， J = 9.4 Hz，1H），7.70（dd， J = 11.1，2.3 Hz，2H），7.43 - 7.27（m，4H），7.21（d， J = 7.9 Hz，2H），6.77（d， J = 9.9 Hz，0H），6.73 - 6.58（m，2H），5.05（s，1H），5.00 - 4.88（m，2H），4.71（dd， J = 8.4，4.6 Hz，1H），4.64 - 4.54（m，2H），4.47（d， J = 31.7 Hz，2H），4.10（d， J = 13.2 Hz，2H），3.95（d， J = 13.2 Hz，1H），3.82 - 3.56（m，13H），3.33（s，1H），2.89（d， J = 8.9 Hz，2H），2.33（s，2H），1.21 - 0.99（m，11H），0.86（s，10H）。

【０８５２】

【化 2 8 2】



10

【0 8 5 3】

実施例 9 1

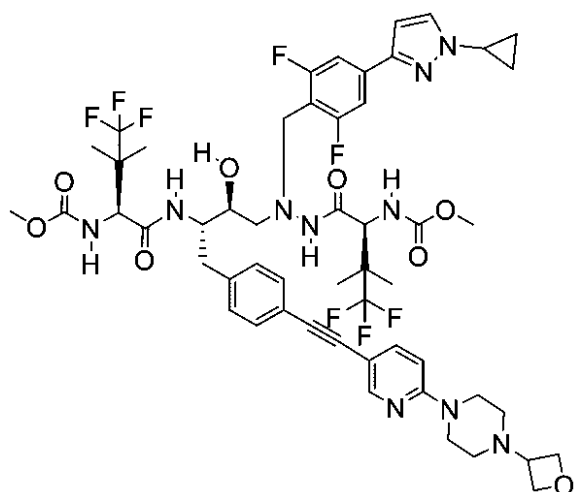
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (9 1) 。 中間体 : I 3 、 P 1 3 、 および S 4 8 。 MS (ESI) m/z 1066.6 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.30 (d , J = 2.2 Hz , 1H) , 8.15 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 7.79 - 7.63 (m , 2H) , 7.33 (dd , J = 8.2 , 5.2 Hz , 4H) , 7.21 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 6.95 (d , J = 8.9 Hz , 1H) , 6.77 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 6.63 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 4.91 (t , J = 7.7 Hz , 2H) , 4.54 - 4.33 (m , 2H) , 4.18 - 4.02 (m , 2H) , 4.03 - 3.85 (m , 5H) , 3.83 - 3.58 (m , 10H) , 2.89 (d , J = 9.3 Hz , 2H) , 1.27 (d , J = 13.9 Hz , 1H) , 1.21 - 1.00 (m , 12H) , 0.86 (s , 10H) 。

20

30

【0 8 5 4】

【化 2 8 3】



40

【0 8 5 5】

実施例 9 2

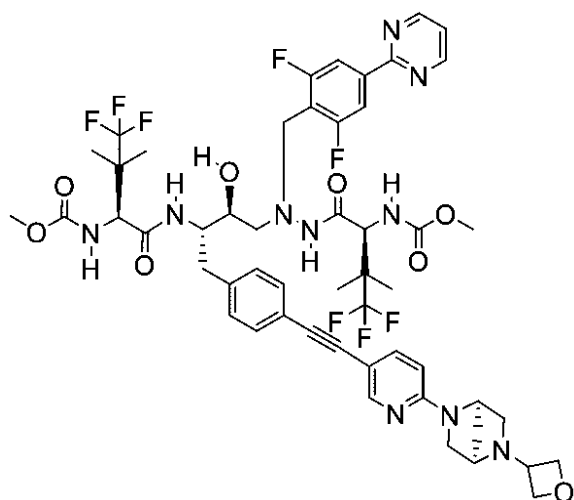
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (4 - (オキセタン - 3 -

50

イル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (92)。中間体: I 2、P 13、および S 48。MS (ESI) m/z 1119.3 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.2, 2.3 Hz, 2H), 7.64 - 7.51 (m, 0H), 7.33 (dd, J = 8.4, 4.0 Hz, 5H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.91 (dd, J = 8.3, 7.0 Hz, 3H), 4.51 - 4.38 (m, 2H), 4.31 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 15.3, 11.1 Hz, 3H), 3.93 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 3.79 - 3.62 (m, 10H), 3.58 - 3.43 (m, 0H), 2.99 - 2.66 (m, 5H), 1.27 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.21 - 0.97 (m, 19H)。

【0856】

【化284】



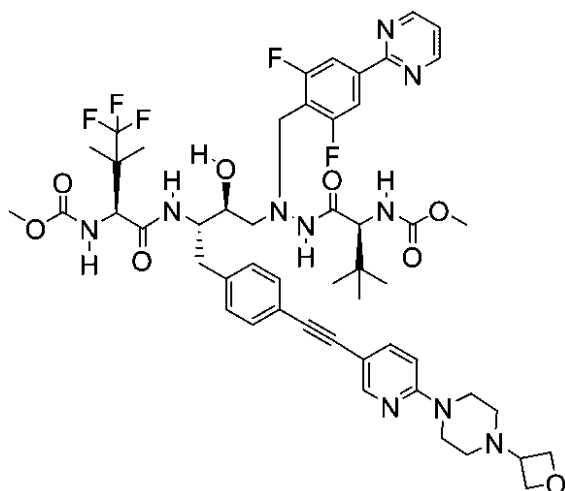
【0857】

実施例 93

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4-(ピリミジン-2-イル) ベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(6-(1R, 4R)-5-(オキセタン-3-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (93)。中間体: I 2、P 16、および S 6。MS (ESI) m/z 1103.1 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 0H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 0H), 7.96 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.74 - 6.65 (m, 1H), 5.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.01 - 4.90 (m, 1H), 4.72 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.43 (t, J = 5.0 Hz, 0H), 4.40 - 4.26 (m, 1H), 4.18 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.63 (m, 5H), 3.34 (s, 0H), 3.03 - 2.75 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.13 (d, J = 14.3 Hz, 5H), 1.02 (s, 2H)。

【0858】

【化 2 8 5】



10

【0 8 5 9】

実施例 9 4

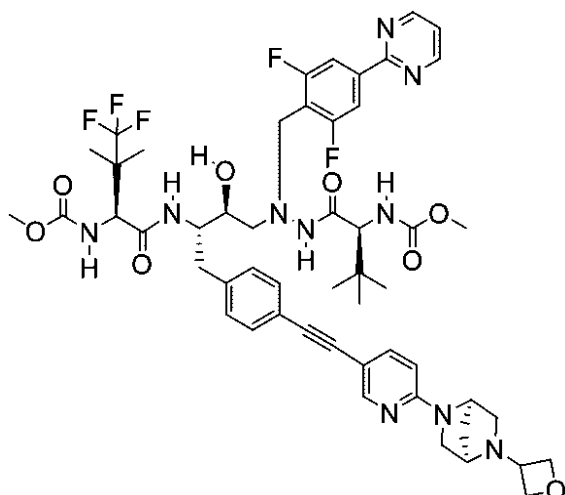
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチル プロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (9 4) 。 中間体 : I 3 、 P 1 6 、 および S 4 8 。 MS (E SI) m/z 1037.6 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.86 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 0H), 7.97 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, 0H), 4.84 (s, 15H), 4.57 - 4.31 (m, 1H), 4.16 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 35.4 Hz, 2H), 3.76 (s, 1H), 3.67 (d, J = 14.2 Hz, 4H), 3.04 - 2.69 (m, 2 H), 2.02 (s, 1H), 1.27 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 14.5 H 30 z, 3H), 0.85 (s, 5H)。

20

30

【0 8 6 0】

【化 2 8 6】



40

【0 8 6 1】

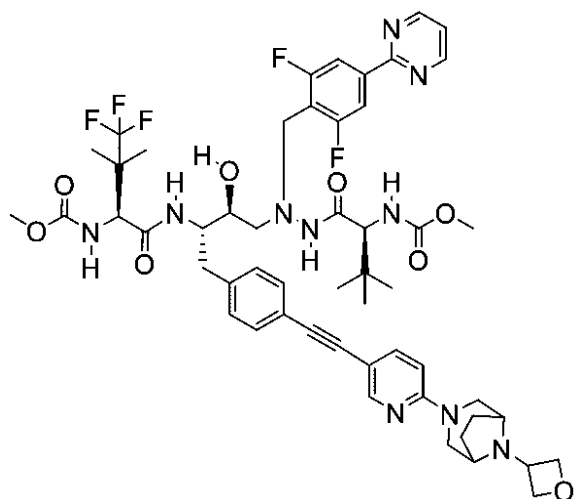
実施例 9 5

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチル 50

(1R, 4R) - 5 - (オキセタン-3-イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (95)。中間体: I 3、P 16、および S 6。MS (ESI) m/z 1050.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.86 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.1 Hz, 0H), 8.15 (d, J = 9.3 Hz, 0H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 9.8 Hz, 0H), 6.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (s, 0H), 4.98 - 4.85 (m, 1H), 4.71 (dd, J = 8.4, 4.7 Hz, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.16 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.87 - 3.61 (m, 6H), 3.30 (p, J = 1.6 Hz, 4H), 3.00 - 2.74 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 1.12 (d, J = 14.5 Hz, 3H), 0.85 (s, 5H)。

【0862】

【化287】



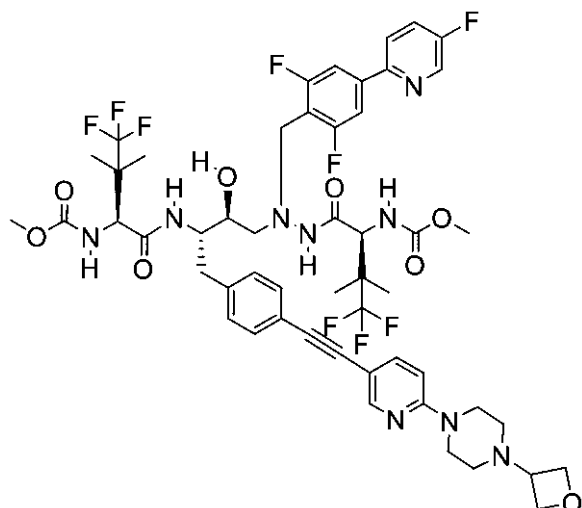
【0863】

実施例 96

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4 - (ピリミジン-2-イル) ベンジル) - 9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン-3-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (96)。中間体: I 3、P 16、および S 3。MS (ESI) m/z 1063.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.86 (dd, J = 4.9, 0.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 0H), 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 0H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 4.9 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 10.0 Hz, 0H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.83 (s, 20H), 4.39 (dd, J = 34.8, 11.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 14.7 Hz, 2H), 4.01 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.84 - 3.60 (m, 4H), 3.37 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.01 - 2.73 (m, 2H), 2.33 - 2.17 (m, 1H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 14.3 Hz, 3H), 0.85 (s, 5H)。

【0864】

【化 2 8 8】



10

【0 8 6 5】

実施例 9 7

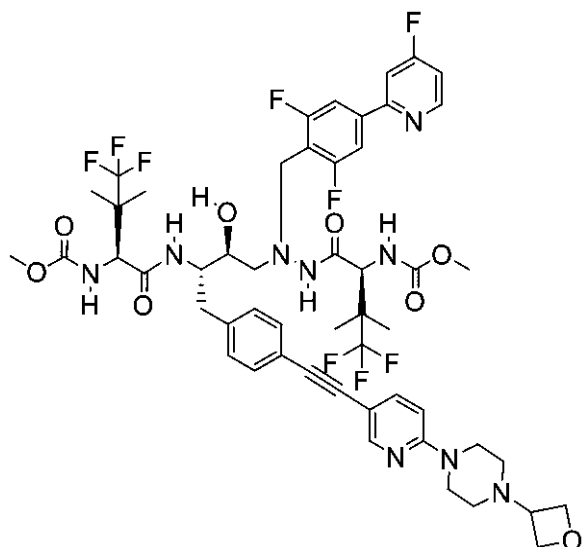
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (5 - フルオロ
 ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ -
 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン
 - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ -
 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 ,
 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (9 7) 。
 中間体 : I 2 、 P 1 4 、 および S 4 8 。 MS (ESI) m/z 1108.4 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (
 400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.54 (d , J = 2.9 Hz , 1H) , 8.29 (d , J =
 2.2 Hz , 1H) , 8.14 (d , J = 9.3 Hz , 1H) , 7.95 (dd , J = 8.9 , 4.2
 Hz , 1H) , 7.78 - 7.51 (m , 4H) , 7.32 (d , J = 7.8 Hz , 2H) , 7.22 (d ,
 J = 8.0 Hz , 2H) , 7.11 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 6.94 (d , J = 8.9
 Hz , 1H) , 6.77 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.83 (s , 46H) , 4.52 - 4.25 (m ,
 3H) , 4.16 (d , J = 13.4 Hz , 2H) , 3.96 (d , J = 13.1 Hz , 1H) , 3.67
 (d , J = 15.7 Hz , 7H) , 3.26 (s , 5H) , 2.97 - 2.72 (m , 4H) , 2.02 (
 s , 2H) , 1.28 - 1.08 (m , 10H) , 1.02 (s , 3H) 。

20

30

【0 8 6 6】

【化 2 8 9】



40

【0 8 6 7】

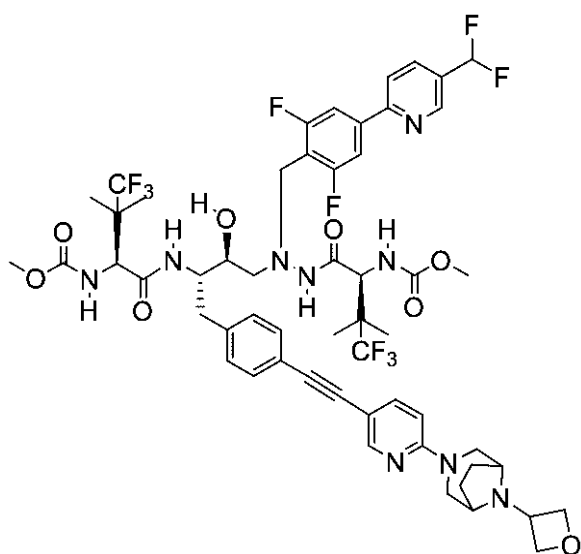
50

実施例 98

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピリジン-2-イル)ベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-((6-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル (98)。
 中間体: I 2、P 15、および S 48。MS (ESI) m/z 1109.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.66 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 1H), 8.16 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.80 - 7.61 (m, 4H), 7.61 - 7.48 (m, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.28 - 7.17 (m, 3H), 7.14 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.99 - 6.92 (m, 1H), 6.79 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 32H), 4.54 - 4.39 (m, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 1H), 4.17 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.95 (t, J = 17.4 Hz, 4H), 3.67 (d, J = 16.6 Hz, 7H), 2.98 - 2.73 (m, 4H), 1.28 (d, J = 13.9 Hz, 5H), 1.20 - 1.08 (m, 10H), 1.03 (s, 3H)。

【0868】

【化290】



【0869】

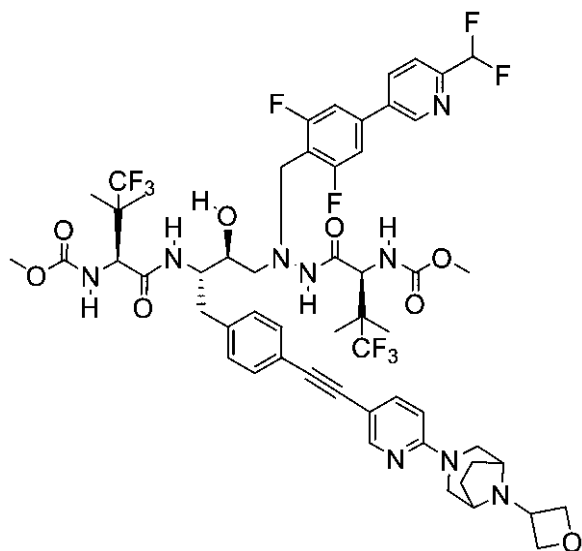
実施例 99

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4-(5-(ジフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-((6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル (99)。中間体: I 2、P 35、および S 3。
 MS (ESI) m/z 1167.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.10 - 8.00 (m, 3H), 7.72 - 7.60 (m, 4H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 18.4 Hz, 1H), 6.88 - 6.75 (m, 3H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.80 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 4.33 (dd, J = 16.8, 11.9 Hz, 4H), 4.20 - 4.12 (m, 4H), 3.98 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 17.6 Hz, 8H), 3.39 (d, J = 13.7 Hz,

2H), 2.90 (dd, $J = 10.5, 7.0$ Hz, 3H), 2.84 - 2.77 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。

【0870】

【化291】



10

20

【0871】

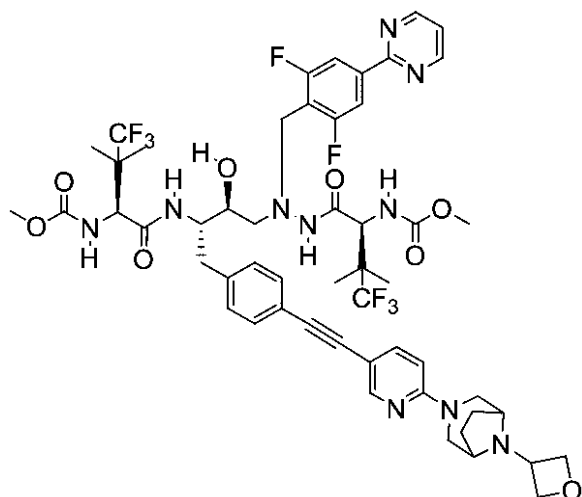
実施例100

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (6 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (100)。中間体: I 2、P 45、および S 3。MS (ESI) m/z 1165.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.91 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.31 - 8.22 (m, 2H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.73 - 7.61 (m, 2H), 7.34 (dd, $J = 8.2, 3.3$ Hz, 4H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 6.93 - 6.84 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.82 - 4.79 (m, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 4H), 4.16 (s, 4H), 3.98 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 21.9$ Hz, 7H), 3.39 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 2.96 - 2.76 (m, 5H), 2.28 - 2.20 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.23 - 1.12 (m, 9H), 1.04 (s, 3H)。

30

【0872】

【化 2 9 2】



10

【0 8 7 3】

実施例 1 0 1

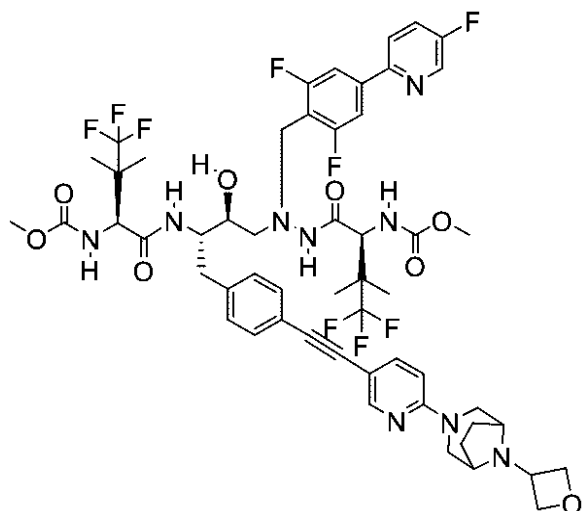
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (ピリミジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザピシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 0 1) 。 中間体 : I 2 、 P 1 6 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 11 16.2 [M + H] ⁺ . ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.87 (dd , J = 4.9 , 4.1 Hz , 2H) , 8.32 - 8.27 (m , 1H) , 8.15 (d , J = 9.3 Hz , 1H) , 7.9 7 (d , J = 8.5 Hz , 2H) , 7.70 (dd , J = 8.8 , 2.3 Hz , 1H) , 7.44 - 7 . 29 (m , 4H) , 7.24 (t , J = 9.4 Hz , 2H) , 7.07 (t , J = 13.8 Hz , 1H) , 6.81 (dd , J = 34.9 , 9.4 Hz , 2H) , 4.96 (t , J = 7.6 Hz , 2H) , 4.8 2 - 4.78 (m , 2H) , 4.61 - 4.41 (m , 3H) , 4.33 (dd , J = 18.6 , 12.0 Hz , 4H) , 4.16 (s , 4H) , 3.99 (d , J = 13.1 Hz , 1H) , 3.68 (d , J = 8 . 8 Hz , 6H) , 3.41 - 3.35 (m , 2H) , 2.95 - 2.76 (m , 4H) , 2.27 - 2.20 (m , 2H) , 2.08 (d , J = 8.7 Hz , 2H) , 1.15 (dd , J = 14.6 , 11.3 Hz , 9H) , 1.03 (s , 3H) 。

20

30

【0 8 7 4】

【化 2 9 3】



40

【0 8 7 5】

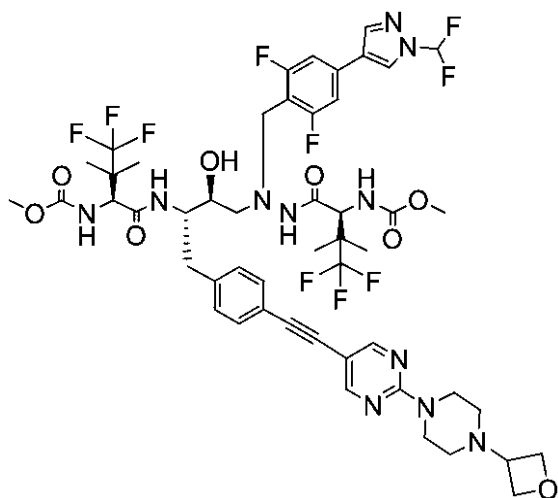
50

実施例 102

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(102)。中間体: I 2、P 14、および S 3。MS (ESI) m/z 1135.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.54 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.97 - 7.94 (m, 1H), 7.70 - 7.53 (m, 12H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.84 - 4.81 (m, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.44 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 3H), 4.15 (d, J = 5.9 Hz, 4H), 3.98 (s, 1H), 3.67 (d, J = 15.3 Hz, 8H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 2.92 - 2.74 (m, 4H), 2.23 (dd, J = 9.6, 4.5 Hz, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 8H), 1.03 (s, 3H)。

【0876】

【化294】



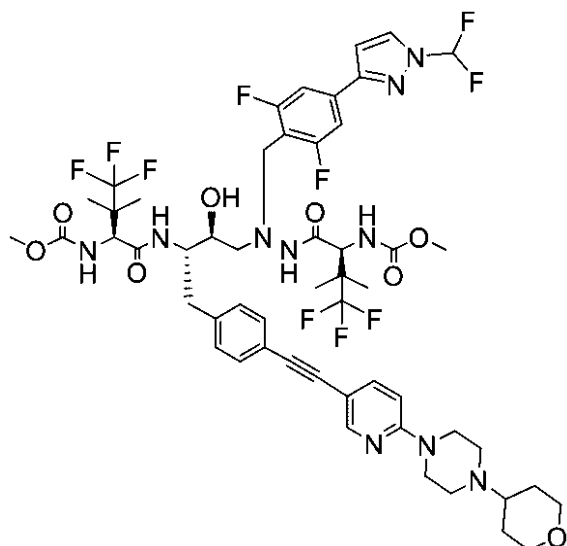
【0877】

実施例 103

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(2-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(103)。中間体: I 2、P 7、および S 49。MS (ESI) m/z 1130.9 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.53 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 8.19 - 8.11 (m, 3H), 7.38 - 7.32 (m, 3H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 5H), 7.16 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.90 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 4.48 - 4.36 (m, 3H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 4H), 3.93 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 9.7 Hz, 9H), 2.93 - 2.72 (m, 6H), 1.19 - 1.09 (m, 11H), 1.03 (s, 3H)。

【0878】

【化 2 9 5】



10

【 0 8 7 9 】

实施例 104

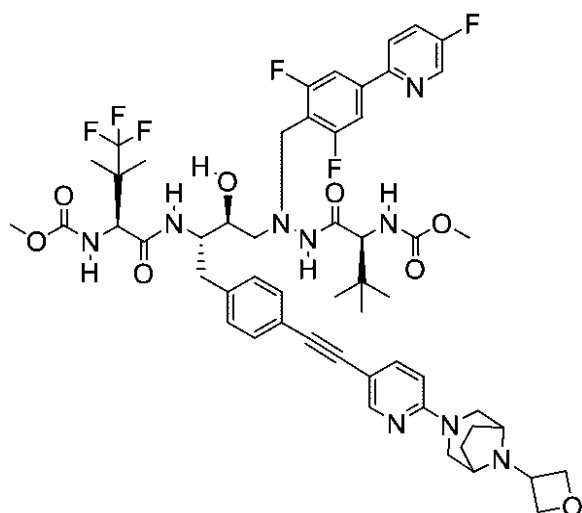
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 8 - (4 - ((6 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 0 4) 。中間体 : I 2 、 P 4 、 および S 5 0 。 MS (ESI) m/z 1158.2 [M+H]⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-*d*₄) δ 8.31 - 8.29 (m, 1H) , 8.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H) , 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H) , 7.73 - 7.61 (m, 2H) , 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 3H) , 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H) , 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 3H) , 6.94 (dd, J = 5.7, 3.0 Hz, 2H) , 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H) , 4.19 - 4.06 (m, 5H) , 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H) , 3.68 (d, J = 11.0 Hz, 10H) , 3.47 (ddd, J = 24.1 , 12.1, 9.2 Hz, 5H) , 2.93 - 2.74 (m, 5H) , 2.11 (d, J = 10.4 Hz, 3H) , 1.77 (qd, J = 12.1, 4.6 Hz, 3H) , 1.18 - 1.10 (m, 10H) , 1.03 (s, 3H) 。

20

30

【 0 8 8 0 】

【化 2 9 6】



40

50

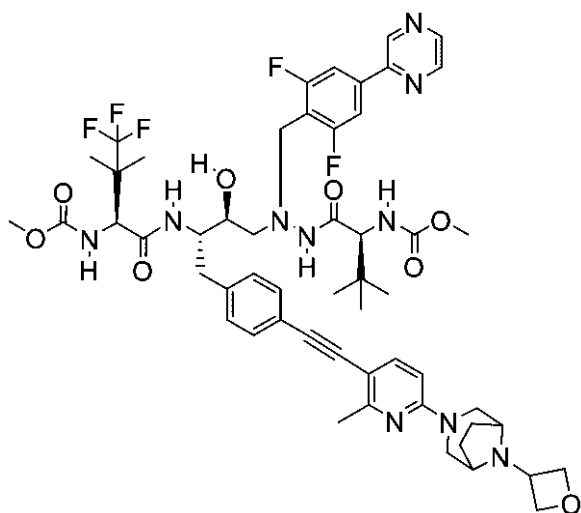
【0881】

実施例105

((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(2,6-ジフルオロ-4-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンジル)-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-8-(4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(105)。中間体: I3、P14、およびS3。MS (ESI) m/z 1081.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 7.76 - 7.64 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.94 - 6.80 (m, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.85 (s, 14H), 4.54 (s, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.18 - 4.09 (m, 4H), 3.99 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.82 - 3.58 (m, 8H), 3.41 - 3.33 (m, 2H), 3.00 - 2.71 (m, 4H), 2.23 (dd, J = 9.8, 4.6 Hz, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.13 (d, J = 12.5 Hz, 6H), 0.86 (s, 9H)。

【0882】

【化297】



【0883】

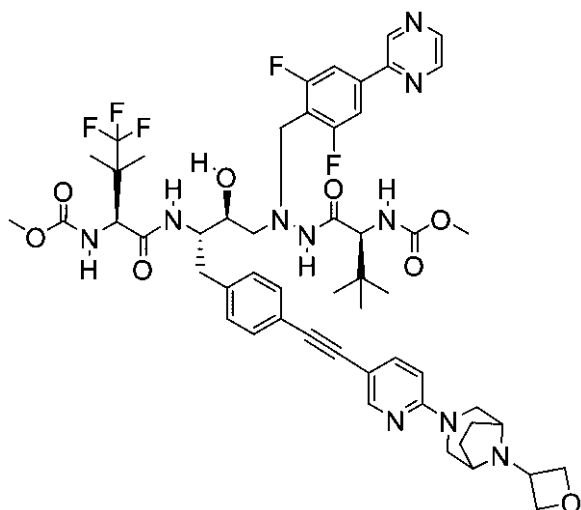
実施例106

((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(2,6-ジフルオロ-4-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンジル)-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-8-(4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(106)。中間体: I3、P36、およびS45。MS (ESI) m/z 1078.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.71 (s, 1H), 8.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (s, 0H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.50 - 4.30 (m, 3H), 4.15 (t, J = 10.1 Hz, 4H), 4.01 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.81 - 3.55 (m, 7H), 3.37 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 3.00 - 2.74 (m, 4H), 2.56 (s, 3H), 2.22 (dd, J = 9.6, 4.4 Hz, 2H), 2.1

3 - 1.97 (m, 2H), 1.14 (d, $J = 10.5$ Hz, 6H), 0.85 (s, 9H)。

【0884】

【化298】



10

【0885】

実施例107

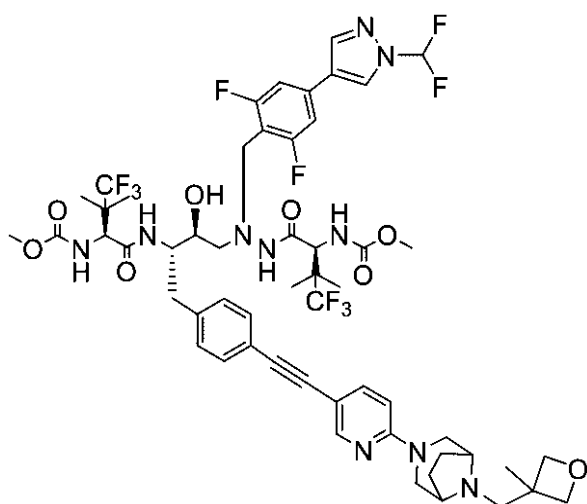
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4-(ピラジン-2-イル)ベンジル) - 9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(107)。中間体：I3、P36、およびS3。MS (ESI) m/z 1064.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.15 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 7.76 - 7.66 (m, 3H), 7.33 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 4.84 - 4.79 (m, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.44 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 2H), 4.16 (d, $J = 4.9$ Hz, 4H), 4.01 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.78 - 3.63 (m, 9H), 3.43 - 3.36 (m, 2H), 2.94 - 2.77 (m, 5H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.13 (d, $J = 10.7$ Hz, 6H), 0.86 (s, 9H)。

20

30

【0886】

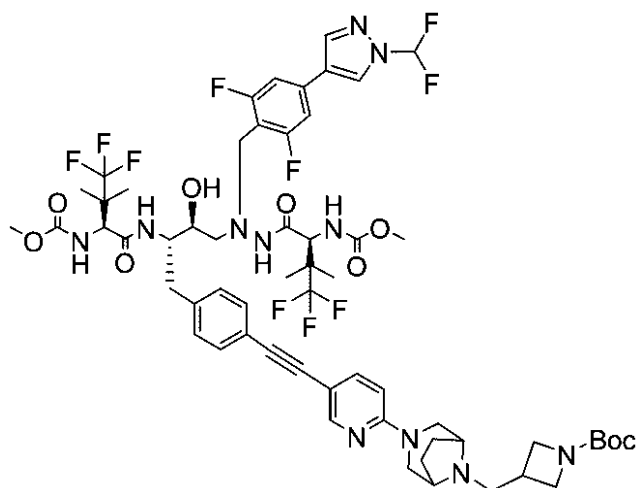
【化299】



40

50

【化 3 0 1】



3-((3-(5-((4-((2S, 3S)-4-(1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル))-2, 6-ジフルオロベンジル))-2-((S)-4, 4, 4-トリフルオロ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)-3, 3-ジメチルブタノイル)ヒドラジニル))-3-ヒドロキシ-2-((S)-4, 4, 4-トリフルオロ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)-3, 3-ジメチルブタンアミド)ブチル)フェニル)エチニル)ピリジン-2-イル))-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)アゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(110)。中間体：I 2、P 7、および S 51。MS (ESI) m/z 1268.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.51 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.70 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.31 (m, 2H), 7.26 - 7.19 (m, 4H), 6.88 - 6.84 (m, 1H), 4.44 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 6H), 4.19 - 4.05 (m, 7H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.68 (d, J = 9.4 Hz, 16H), 3.54 (s, 3H), 3.43 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.94 - 2.74 (m, 6H), 2.28 (dd, J = 8.6, 3.7 Hz, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 9H), 1.04 (s, 3H)。

【 0 8 9 2 】

COC(=O)N[C@@H](C(F)(F)F)C(=O)N[C@H](Cc1ccc(cc1)C#Cc2ccc(cc2)N3CCN(CC3)c4ccc(F)cn4)C(O)CN(Cc5ccc(cc5)-c6cc(F)cn6)C(=O)N[C@@H](C(F)(F)F)C(=O)OC

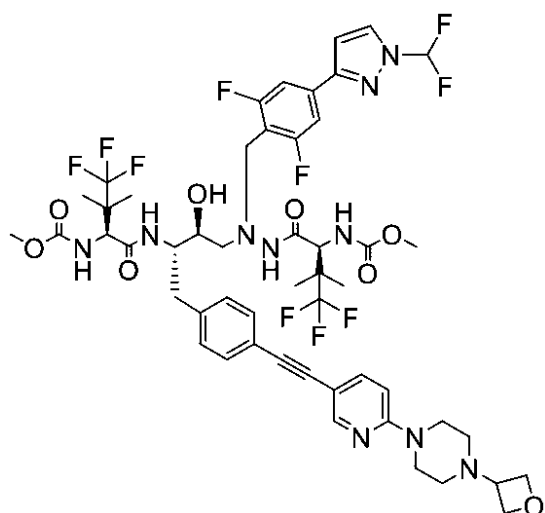
10

实施例 1 1 1

20

30

【化 3 0 3】



40

50

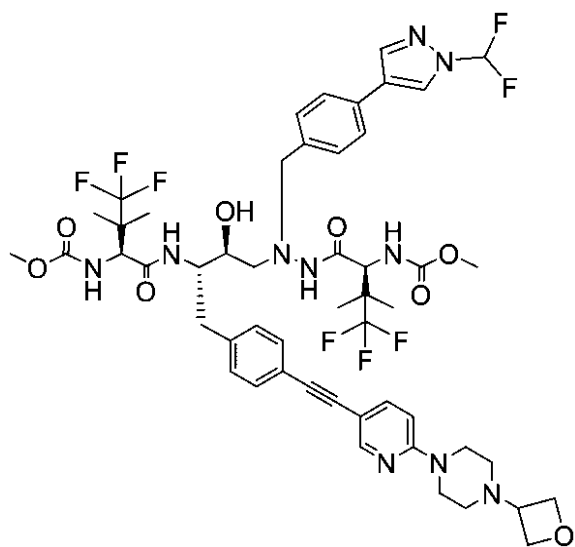
【0895】

実施例112

((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)-16,16,16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-8-(4-((6-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサー-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(112)。中間体：I2、P4、およびS48。MS (ESI) m/z 1129.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33 - 8.29 (m, 1H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.61 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 3H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.09 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.91 (m, 2H), 4.94 - 4.88 (m, 3H), 4.42 (td, J = 7.9, 7.2, 4.1 Hz, 2H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 4.20 - 4.11 (m, 3H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 3H), 3.79 - 3.65 (m, 11H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 1.21 - 1.10 (m, 9H), 1.04 (d, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0896】

【化304】



【0897】

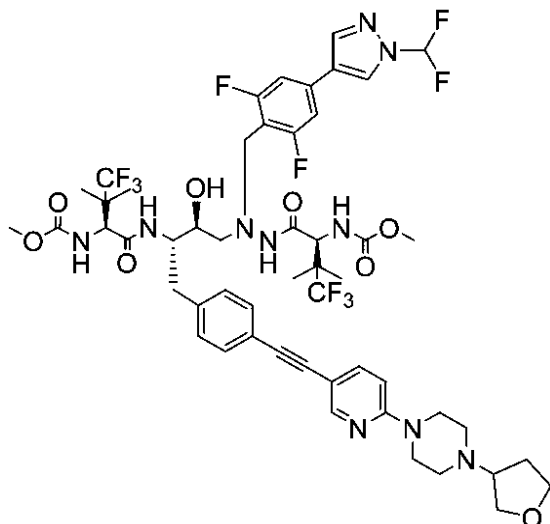
実施例113

((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-16,16,16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-8-(4-((6-(4-(オキセタン-3-イル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサー-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(113)。中間体：I2、P9、およびS48。MS (ESI) m/z 1093.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.38 (s, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 3H), 7.48 (s, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.95 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.94 - 4.89 (m, 3H), 4.85 - 4.80 (m, 2H), 4.45 - 4.37 (m, 3H), 4.25 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.01 - 3.84 (m, 6H), 3.74 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 2.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.85 - 2.67

(m, 3H), 1.28 (d, $J = 13.9$ Hz, 5H), 1.11 (d, $J = 12.5$ Hz, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.88 - 0.81 (m, 3H)。

【0898】

【化305】



10

【0899】

実施例114

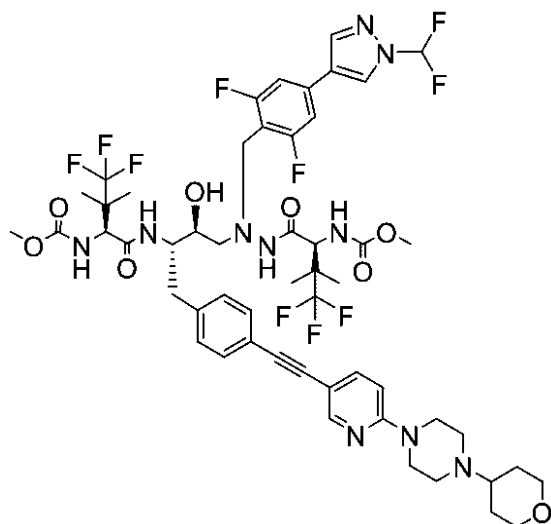
20

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 3, 6, 13 - トリオキソ - 8 - (4 - ((6 - (4 - (テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (114)。中間体: I 2、P 7、および S 57。MS (ESI) m/z 1144.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 11.8, 8.2$ Hz, 4H), 7.13 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.31 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 4.21 - 4.00 (m, 7H), 3.97 - 3.85 (m, 3H), 3.78 - 3.65 (m, 9H), 3.42 (s, 5H), 2.94 - 2.74 (m, 5H), 2.43 (dtd, $J = 12.8, 8.2, 4.3$ Hz, 2H), 2.24 (ddd, $J = 13.7, 9.2, 5.0$ Hz, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。

30

【0900】

【化 3 0 6】



10

【0 9 0 1】

実施例 1 1 5

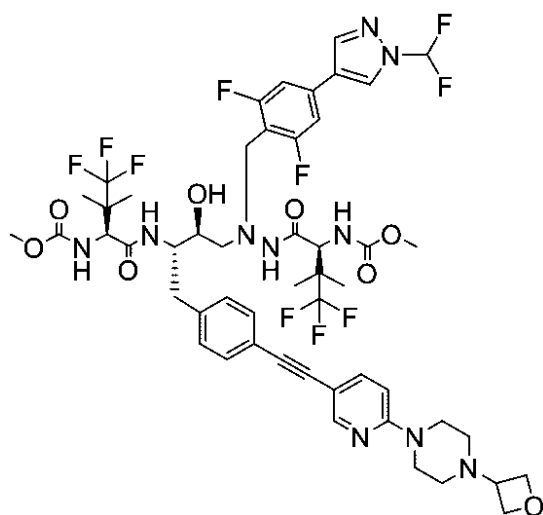
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 8 - (4 -
 ((6 - (4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリ
 ジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチル
 プロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1
 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 1 5) 。中間体 : I 2 、 P 7 、 および S 5 0 。 MS (E
 SI) m/z 1158.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.52 (d ,
 J = 0.8 Hz , 1H) , 8.30 (dd , J = 2.3 , 0.8 Hz , 1H) , 8.12 (d , J = 6
 .0 Hz , 2H) , 7.70 (dd , J = 8.9 , 2.3 Hz , 1H) , 7.36 - 7.31 (m , 3H) ,
 7.27 - 7.20 (m , 5H) , 6.96 - 6.91 (m , 1H) , 4.43 (d , J = 9.7 Hz ,
 2H) , 4.31 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.11 (dq , J = 11.3 , 6.3 , 4.7 Hz ,
 5H) , 3.93 (d , J = 13.2 Hz , 2H) , 3.68 (d , J = 10.2 Hz , 9H) , 3.56
 - 3.40 (m , 5H) , 2.93 - 2.73 (m , 5H) , 2.14 - 2.06 (m , 3H) , 1.77
 (qd , J = 12.1 , 4.7 Hz , 3H) , 1.18 - 1.11 (m , 10H) , 1.03 (s , 3H) 。

20

30

【0 9 0 2】

【化 3 0 7】



40

【0 9 0 3】

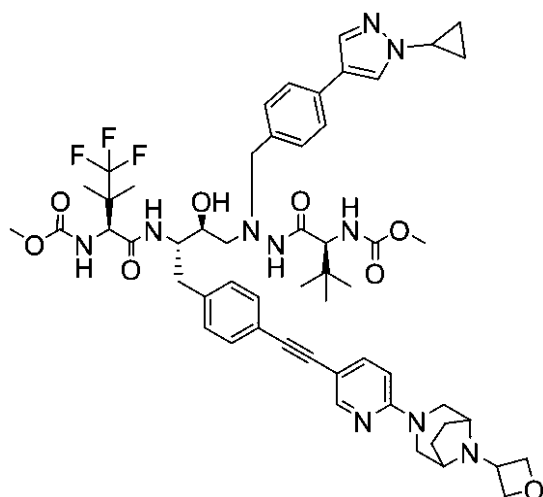
実施例 1 1 6

50

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (4 - (オキセタン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 1 6) 。 中間体 : I 2 、 P 7 、 および S 4 8 。 MS (ESI) m/z 1130.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.53 (d , J = 0.7 Hz , 1H) , 8.31 - 8.28 (m , 1H) , 8.13 (d , J = 10.9 Hz , 2H) , 7.70 (dd , J = 8.9 , 2.3 Hz , 1H) , 7.36 - 7.30 (m , 3H) , 7.23 (dd , J = 11.5 , 8.1 Hz , 5H) , 7.13 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 6.95 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 4.90 (t , J = 7.7 Hz , 3H) , 4.82 (s , 2H) , 4.42 (ddd , J = 9.9 , 7.1 , 3.6 Hz , 2H) , 4.31 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.20 - 4.09 (m , 3H) , 3.93 (d , J = 11.8 Hz , 5H) , 3.68 (d , J = 10.1 Hz , 8H) , 2.95 - 2.73 (m , 5H) , 1.21 - 1.10 (m , 10H) , 1.03 (s , 4H) 。

【 0 9 0 4 】

【 化 3 0 8 】



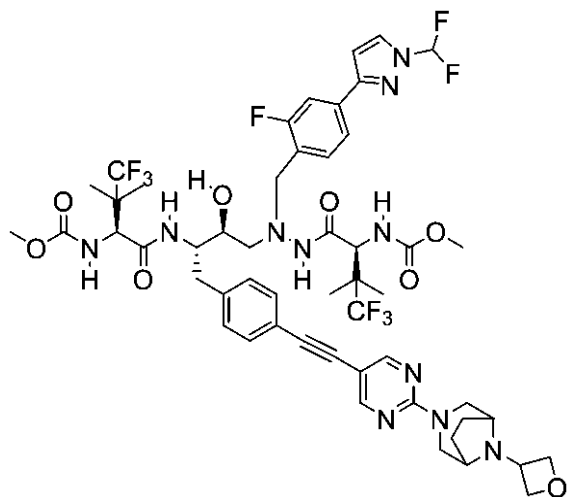
【 0 9 0 5 】

実施例 1 1 7

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 1 7) 。 中間体 : I 3 、 P 4 6 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1056.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 7.99 (s , 1H) , 7.77 (s , 1H) , 7.70 (dd , J = 8.9 , 2.3 Hz , 1H) , 7.45 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 7.39 - 7.30 (m , 5H) , 7.20 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 6.86 (d , J = 8.9 Hz , 1H) , 4.96 (t , J = 7.6 Hz , 2H) , 4.82 (dd , J = 8.2 , 5.1 Hz , 3H) , 4.54 (s , 1H) , 4.41 - 4.31 (m , 4H) , 4.18 - 4.09 (m , 3H) , 3.97 - 3.87 (m , 2H) , 3.77 (d , J = 9.6 Hz , 1H) , 3.73 - 3.60 (m , 9H) , 3.44 - 3.36 (m , 2H) , 2.96 - 2.75 (m , 4H) , 2.26 - 2.19 (m , 2H) , 2.10 - 2.04 (m , 2H) , 1.15 - 0.97 (m , 11H) , 0.77 (s , 9H) 。

【 0 9 0 6 】

【化 3 0 9】



10

【0 9 0 7】

実施例 1 1 8

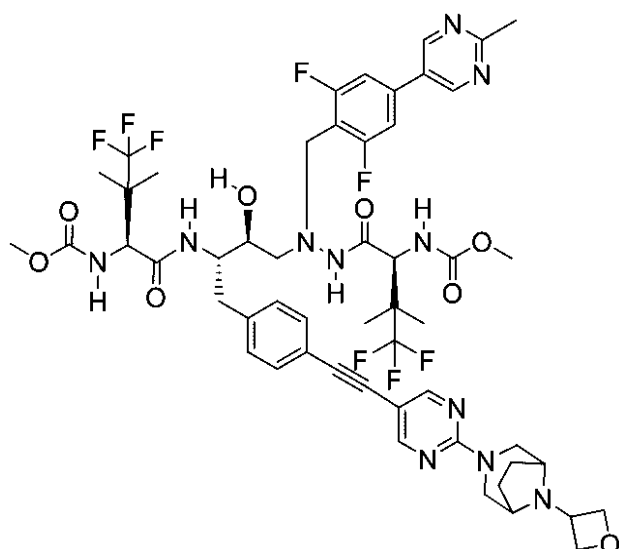
((5 S, 8 S, 9 S, 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2 - フルオロベンジル) - 1 6, 1 6, 1 6 - トリフルオロ
 9 - ヒドロキシ - 1 5, 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((2 - (8 - (オキセタン - 3 -
 イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 -
 イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 1 3 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフル
 オロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 1 1, 1 2 - テトラアザ
 ヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 1 8) 。中間体 : I 2、P 5、およ
 び S 7。MS (ESI) m/z 1138.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)
 δ 8.52 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.76 (d,
 J = 1.7 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 58.0
 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 4H), 7.16 (d,
 J = 9.8 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 1.7 H
 z, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.48 - 4.36 (m,
 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.08 (s, 1H), 3.98 (d, J
 = 13.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.47 (d, J = 14.5 Hz,
 2H), 2.91 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.83 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.27
 - 2.15 (m, 2H), 1.99 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s,
 3H), 1.09 (s, 3H), 0.95 (s, 3H)。

20

30

【0 9 0 8】

【化 3 1 0】



10

【0 9 0 9】

実施例 1 1 9

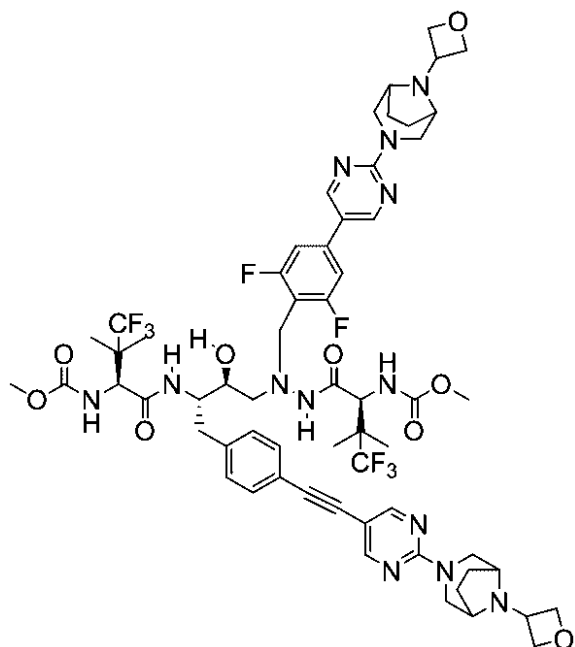
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - メチルピ
リミジン - 5 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ
1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 -
ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル)
ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチル
プロパン - 2 - イル) - 2 - オキサー - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1
4 - イル) カルバミン酸メチル (1 1 9) 。 中間体 : 1 2 、 P 4 7 、 および S 7 。 MS (E
SI) m/z 1133.32 [M+H]⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.97 (s ,
1H) , 8.52 (s , 1H) , 8.14 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 7.34 (dd , J = 8.0 ,
5.0 Hz , 2H) , 7.23 (d , J = 8.0 Hz , 1H) , 7.16 (d , J = 10.0 Hz , 2
H) , 6.79 (d , J = 9.9 Hz , 2H) , 4.96 (t , J = 7.6 Hz , 2H) , 4.81 -
4.73 (m , 6H) , 4.44 (d , J = 9.9 Hz , 2H) , 4.29 (d , J = 10.0 Hz , 2H
, 4.16 (d , J = 14.0 Hz , 2H) , 3.96 (d , J = 13.2 Hz , 1H) , 3.67 (d
, J = 15.8 Hz , 10H) , 3.46 (d , J = 14.5 Hz , 1H) , 3.20 - 3.12 (m ,
2H) , 2.95 - 2.79 (m , 2H) , 2.74 (s , 3H) , 2.22 (dd , J = 14.5 , 8.2
Hz , 1H) , 1.99 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 1.27 - 1.09 (m , 10H) , 1.04 (s , 6H) 。

20

30

【0 9 1 0】

【化 3 1 1】



10

【0 9 1 1】

実施例 1 2 0

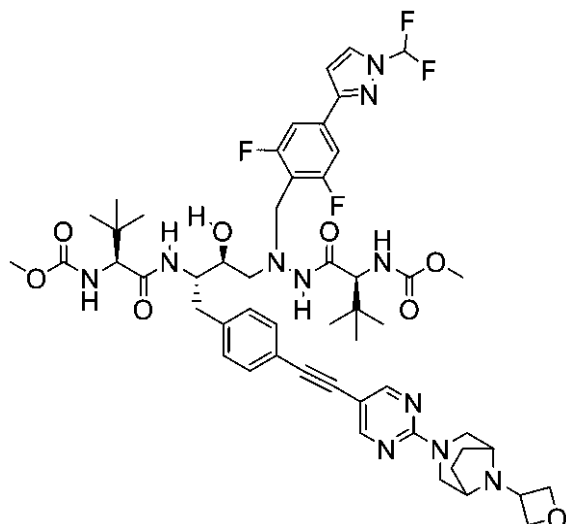
20

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサー - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 2 0) 。 中間体 : I 2 、 P 2 0 、 および S 7 。 MS (ESI) m/z 1284.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.73 (s, 2H), 8.53 (s, 2H), 8.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 5H), 6.84 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 5.04 - 4.92 (m, 5H), 4.80 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.15 (s, 6H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.47 (dd, J = 14.4, 9.6 Hz, 5H), 2.91 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.21 (s, 4H), 1.99 (t, J = 7.3 Hz, 5H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

30

【0 9 1 2】

【化 3 1 2】



10

【0 9 1 3】

実施例 1 2 1

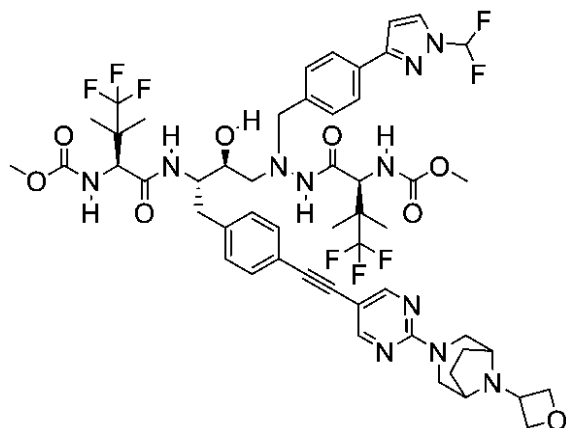
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 5 - (t e r t - ブチル) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 2 1) 。 中間体 : I 1 、 P 4 、 および S 7 。 MS (ESI) m/z 1048.4 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.44 (s , 2H) , 8.01 (d , J = 2.7 Hz , 1H) , 7.77 (d , J = 9.5 Hz , 1H) , 7.44 (t , J = 59.7 Hz , 1H) , 7.35 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.26 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.15 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 6.84 (d , J = 2.8 Hz , 1H) , 4.87 (dd , J = 8.1 , 7.0 Hz , 2H) , 4.71 (dd , J = 8.1 , 5.1 Hz , 2H) , 4.02 (d , J = 13.8 Hz , 4H) , 3.87 (d , J = 13.4 Hz , 1H) , 3.80 (s , 1H) , 3.72 - 3.62 (m , 1H) , 3.58 (s , 3H) , 3.55 (s , 2H) , 3.38 (d , J = 1.6 Hz , 1H) , 3.34 (s , 1H) , 2.83 (t , J = 7.0 Hz , 1H) , 2.72 (s , 2H) , 2.11 (s , 2H) , 1.89 (d , J = 9.1 Hz , 2H) , 0.79 (s , 8H) , 0.74 (s , 8H) 。

20

30

【0 9 1 4】

【化 3 1 3】



40

【0 9 1 5】

実施例 1 2 2

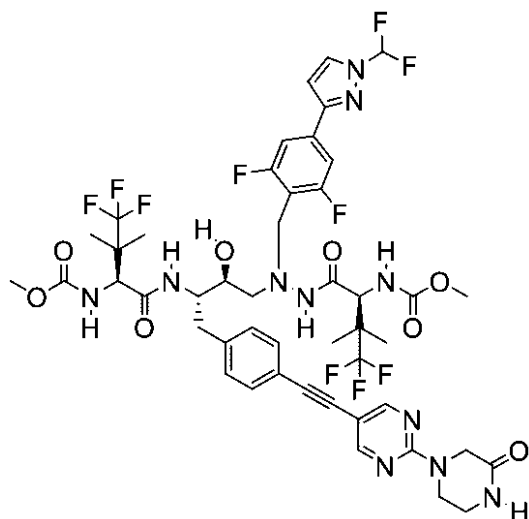
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -

50

ピラゾール-3-イル)ベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(2-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(122)。中間体: I2、P6、およびS7。MS (ESI) m/z 1121.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (s, 2H), 8.09 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (t, J = 60.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82 - 4.78 (m, 2H), 4.75 (s, 1H), 4.39 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.16 - 4.08 (m, 2H), 4.00 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.88 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.46 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.96 - 2.86 (m, 2H), 2.86 - 2.68 (m, 2H), 2.29 - 2.13 (m, 2H), 2.04 - 1.88 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.84 (s, 3H)。

【0916】

【化314】



【0917】

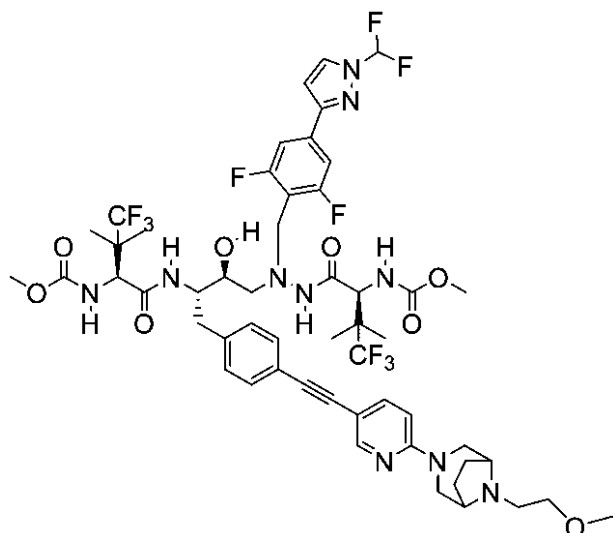
実施例123

((5S, 8S, 9S, 14S)-11-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-8-(4-(2-(3-オキソピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(123)。中間体: I2、P4、およびS58a。MS (ESI) m/z 1088.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.49 (s, 2H), 7.53 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.39 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.14 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.94 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.45 - 3.38 (m, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 3

H), 2.82 - 2.73 (m, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 - 0.99 (m, 3H)。

【0918】

【化315】



10

【0919】

実施例124

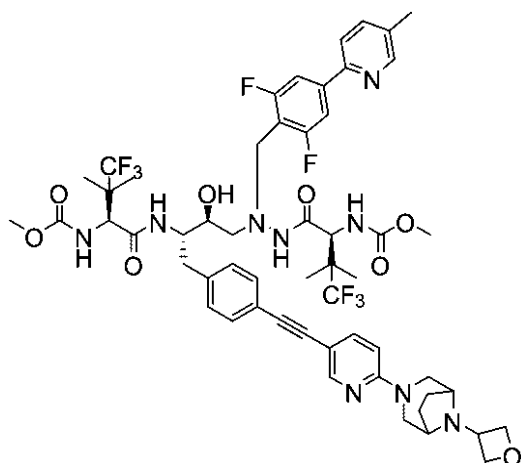
20

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-8 - (4 - ((6 - (8 - (2-メトキシエチル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル) - 15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(124)。中間体：I2、P4、およびS59。MS (ESI) m/z 1157.3 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.28 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 - 8.07 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.48 - 7.30 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.28 (s, 3H), 4.14 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.68 (d, J = 12.0 Hz, 7H), 3.44 (s, 4H), 3.35 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.78 (dd, J = 12.6, 9.1 Hz, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 2H), 2.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.24 - 1.09 (m, 8H), 1.03 (s, 2H)。

30

【0920】

【化316】



40

50

【0921】

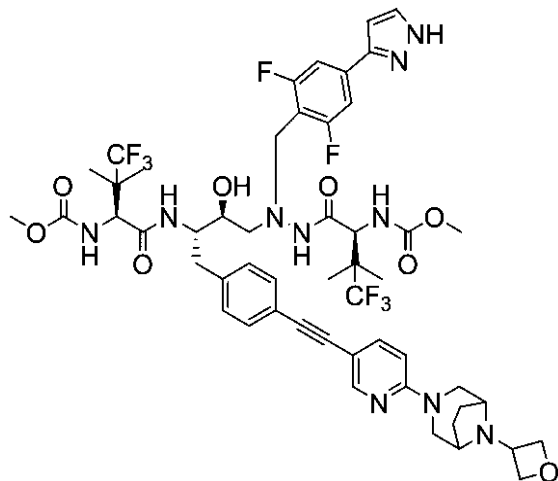
実施例125

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4-(5-メチルピリジン-2-イル)ベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(125)。中間体: I 2、P 39、およびS 3。MS (ESI)

m/z 1128.8 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.56 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.01 - 7.88 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 28.9, 9.4 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 3H), 4.22 - 4.12 (m, 4H), 3.98 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 2.95 - 2.75 (m, 5H), 2.46 (s, 3H), 2.24 (dd, J = 9.9, 4.5 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.34 - 1.21 (m, 1H), 1.19 - 1.06 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。

【0922】

【化317】



【0923】

実施例126

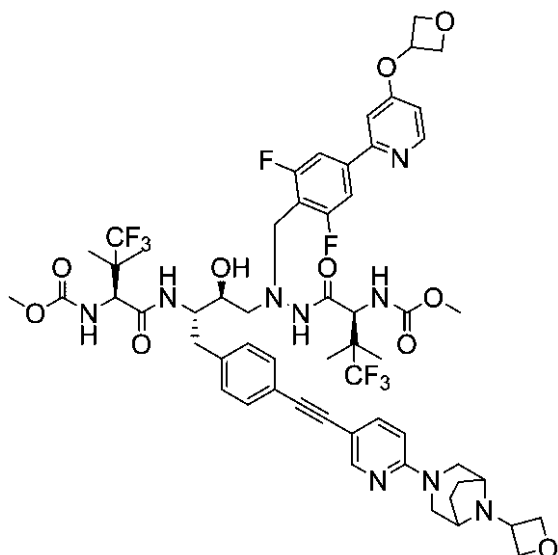
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4-(1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(126)。中間体: I 2、P 42、およびS 3。MS (ESI) m

/z 1105.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.15 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 9.4, 2.8 Hz, 2H), 7.35 (dd, J = 14.0, 8.3 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81 - 6.72 (m, 2H), 4.97 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 12.5 Hz, 3H), 4.15 (s, 3H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 14.3 Hz, 10H), 3.39 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 4H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2

.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。

【0924】

【化318】



10

【0925】

実施例127

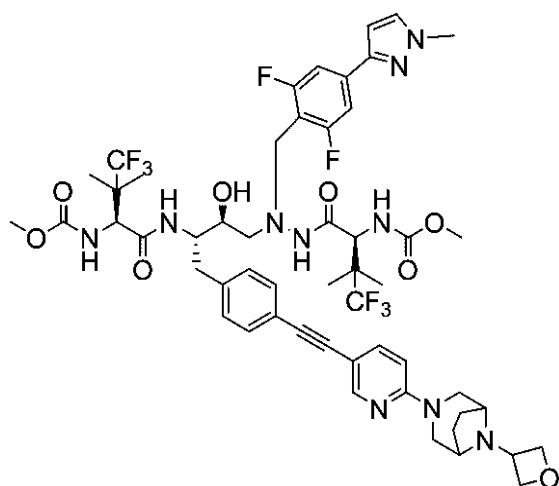
20

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4-(4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリジン-2-イル)ベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(127)。中間体: I2、P43、およびS3。MS (ESI) m/z 1188.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.65 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.32 - 8.26 (m, 1H), 7.70 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 3H), 6.84 (dd, $J = 21.8, 9.4$ Hz, 1H), 5.76 - 5.64 (m, 1H), 5.11 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.95 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.90 - 4.73 (m, 3H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.44 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.32 (td, $J = 14.6, 5.4$ Hz, 3H), 4.25 - 4.12 (m, 4H), 4.05 - 3.95 (m, 1H), 3.68 (d, $J = 17.7$ Hz, 5H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.35 (s, 4H), 2.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.24 (dd, $J = 9.7, 4.5$ Hz, 2H), 2.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 1.15 (d, $J = 5.7$ Hz, 8H), 1.04 (s, 2H)。

30

【0926】

【化 3 1 9】



10

【0 9 2 7】

実施例 1 2 8

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチ

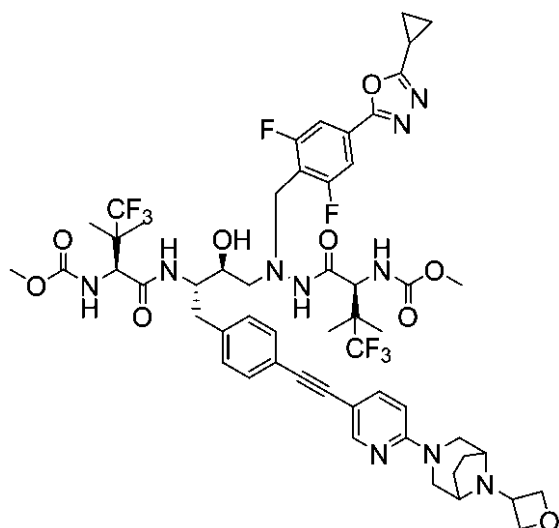
20

ニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 2 8) 。 中間体 : I 2 、 P 4 1 、 および S 3 。
MS (ESI) m/z 1119.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.77 - 7.67 (m, 1H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.85 (dd, J = 8.2, 5.1 Hz, 2H), 4.55 (p, J = 6.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 14.5, 2.5 Hz, 3H), 4.19 - 4.08 (m, 4H), 3.93 (s, 4H), 3.68 (d, J = 9.4 Hz, 6H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.94 - 2.73 (m, 5H), 2.27 - 2.19 (m, 2H), 2.08 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 1H), 1.24 - 1.09 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。

30

【0 9 2 8】

【化 3 2 0】



40

【0 9 2 9】

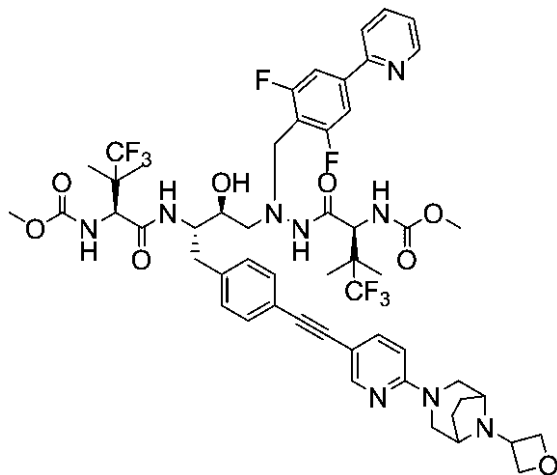
50

実施例 1 2 9

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 2 9) 。 中間体 : I 2 、 P 4 0 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1147.4 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.33 - 8.26 (m , 1H) , 8.16 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 7.70 (dt , J = 9.1 , 2.4 Hz , 1H) , 7.54 (d , J = 7.3 Hz , 2H) , 7.37 - 7.32 (m , 2H) , 7.23 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 6.91 - 6.77 (m , 1H) , 4.96 (t , J = 7.6 Hz , 2H) , 4.84 (dd , J = 8.2 , 5.1 Hz , 2H) , 4.59 - 4.52 (m , 1H) , 4.52 - 4.40 (m , 1H) , 4.39 - 4.24 (m , 3H) , 4.22 - 4.13 (m , 4H) , 3.96 (d , J = 12.9 Hz , 1H) , 3.75 (d , J = 9.0 Hz , 1H) , 3.72 - 3.63 (m , 6H) , 3.46 - 3.38 (m , 2H) , 2.91 (d , J = 8.7 Hz , 2H) , 2.88 - 2.74 (m , 2H) , 2.36 - 2.20 (m , 3H) , 2.08 (d , J = 8.6 Hz , 2H) , 1.32 - 1.16 (m , 6H) , 1.15 (s , 4H) , 1.13 (s , 3H) , 1.03 (s , 2H) , 0.89 (s , 1H) 。

【 0 9 3 0 】

【 化 3 2 1 】



【 0 9 3 1 】

実施例 1 3 0

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 3 0) 。 中間体 : I 2 、 P 2 8 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1116.6 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.71 (s , 1H) , 8.29 (d , J = 2.2 Hz , 1H) , 8.17 (d , J = 8.5 Hz , 1H) , 8.09 (t , J = 7.8 Hz , 1H) , 8.01 (d , J = 7.9 Hz , 1H) , 7.70 (dd , J = 8.8 , 2.3 Hz , 1H) , 7.64 - 7.52 (m , 3H) , 7.34 (d , J = 7.8 Hz , 2H) , 7.23 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.14 (d , J = 9.5 Hz , 1H) , 6.84 (dd , J = 25.9 , 9.4 Hz , 2H) , 4.96 (t , J = 7.6 Hz , 2H) , 4.83 (dd , J = 8.2 , 5.1 Hz , 2H) , 4.55 (d , J = 7.8 Hz , 1H) , 4.48 - 4.41 (m , 1H) , 4.35 (dd , J =

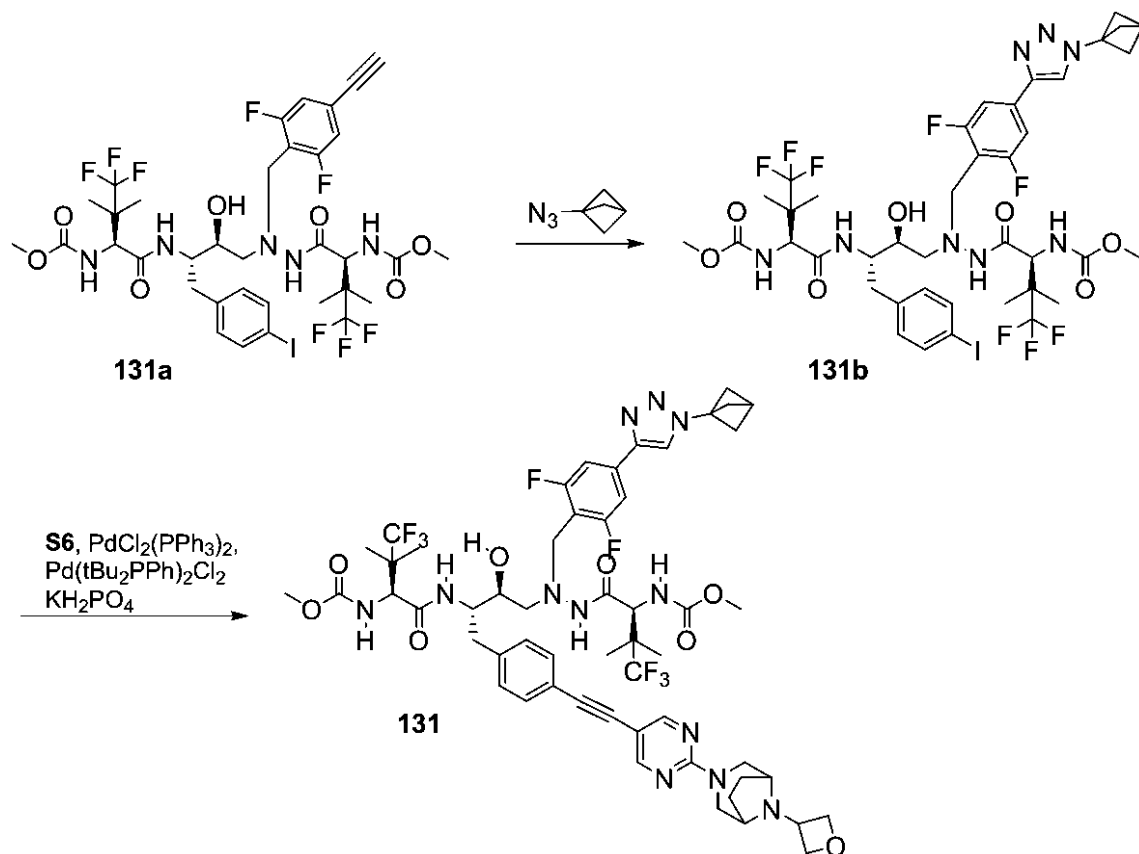
14.5, 2.5 Hz, 3H), 4.19 - 4.13 (m, 4H), 3.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.70 (s, 4H), 3.64 (s, 3H), 3.46 - 3.32 (m, 3H), 2.93 (s, 2H), 2.24 (dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz, 2H), 2.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。

【0932】

実施例 131

【0933】

【化322】



【0934】

((5S, 10S, 11S, 14S) - 8 - (4-エチニル-2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-10-ヒドロキシ-11-(4-ヨードベンジル) - 15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 8, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (131a)。表題化合物 131a を、化合物 1a の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに P38 を利用して調製した。MS (ESI) m/z 924.2 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.00 (dd, $J = 11.2, 7.8$ Hz, 4H), 4.44 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.17 - 4.01 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.71 (t, $J = 5.9$ Hz, 8H), 2.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.77 - 2.67 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

【0935】

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-8 - (4-ヨードベンジル) - 15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (131b)。131a (62 mg、

0.07 mmol) の THF (2 mL) 中の溶液に、銅 (52 mg、0.818 mmol)、10% の CuSO_4 (100 μL)、および CuSO_4 中の 1-アジドビスクロ [1.1.1] ペンタン (0.300 mL、0.082 mmol) を添加した。2 時間後、さらなる CuSO_4 中の 1-アジドビスクロ [1.1.1] ペンタン (0.300 mL、0.082 mmol) を添加した。さらに 2 時間攪拌し、さらなる CuSO_4 中の 1-アジドビスクロ [1.1.1] ペンタン (0.300 mL、0.082 mmol) を添加し、次いで 48 時間攪拌した。この反応物を EtOAc とブラインとで分配した。その有機抽出物を NH_4Cl 溶液で洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をシリカクロマトグラフィー (25% ~ 75% の EtOAc/hex) により精製して、131b を得た。MS (ESI) m/z 1032.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.44 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 3H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.86 - 2.67 (m, 5H), 2.45 (s, 7H), 1.16 (s, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 1H)。

【0936】

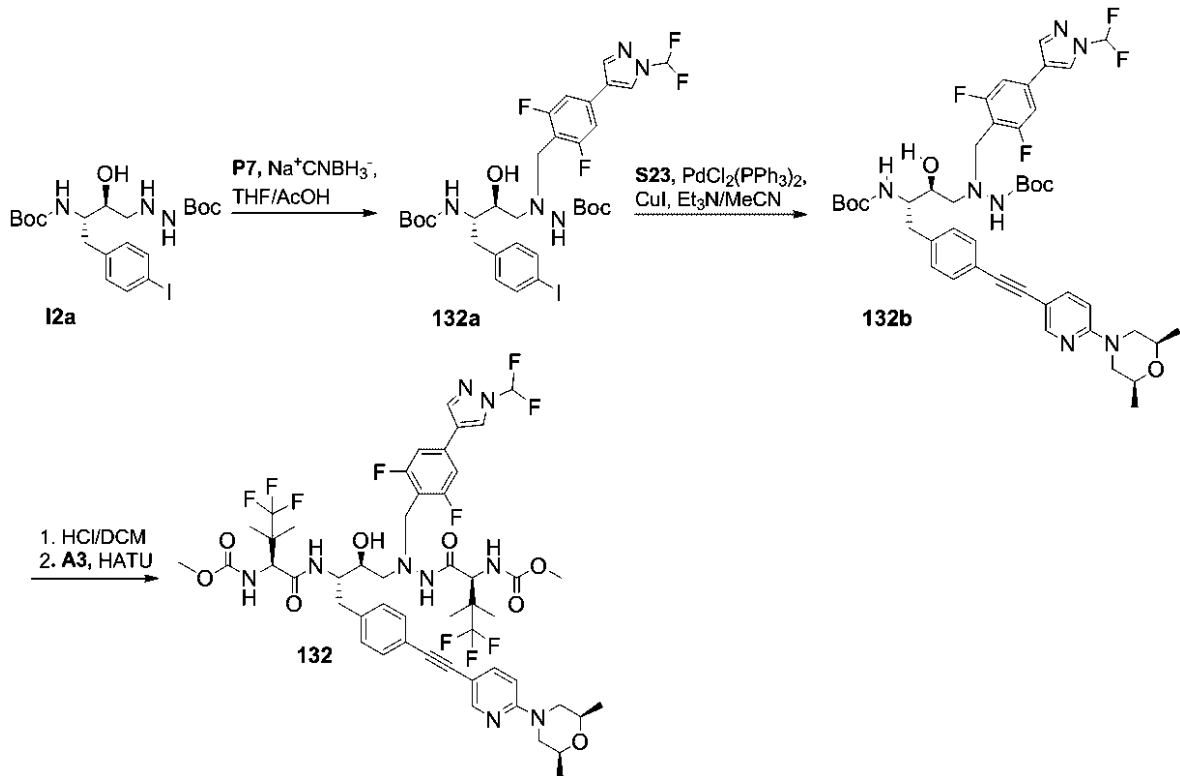
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ビスクロ [1.1.1] ペンタン - 1 - イル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビスクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (131))。表題化合物 131 を、化合物 1 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 131b および S7 を利用して調製した。MS (ESI) m/z 1174.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.53 (s, 3H), 8.51 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.18 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.80 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 4.44 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 6.5 Hz, 5H), 3.94 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.68 (d, J = 9.6 Hz, 8H), 3.48 (s, 2H), 3.44 (s, 1H), 2.96 - 2.81 (m, 3H), 2.79 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.45 (s, 8H), 2.21 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.99 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 1.16 (s, 5H), 1.14 (s, 8H), 1.11 (s, 4H), 1.02 (s, 4H)。

【0937】

実施例 132

【0938】

【化 3 2 3】



【0939】

2-((2S, 3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシ-4-(4-ヨードフェニル)ブチル)-2-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)ヒドラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(132a)の合成。表題化合物132aを、化合物1aの合成について提示した方法に従って、ただし代わりにI2aおよびP7を利用して調製した。MS (ESI) m/z 764.0 [M+H]⁺。

【0940】

2-((2S,3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(4-((6-((2S,6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)エチニル)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-2-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)ヒドラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(132b)の合成。表題化合物132bを、化合物1の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに132aおよびS23を利用して調製した。MS (ESI) m/z 852.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.19 - 8.08 (m, 2H), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 5H), 4.07 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.74 (ddd, J = 10.7, 6.3, 2.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.87 - 2.69 (m, 3H), 1.37 (s, 7H), 1.31 (s, 5H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (s, 3H)。

40

【0941】

((5S, 8S, 9S, 14S)-11-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)-8-(4-((6-((2S, 6R)-2,6-ジメチルモルホリノ)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(132)。表題化合物132を、中間体I2の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに132bを利用して調製した。MS (ESI) m/z 1102.3 [M+H]⁺。

50

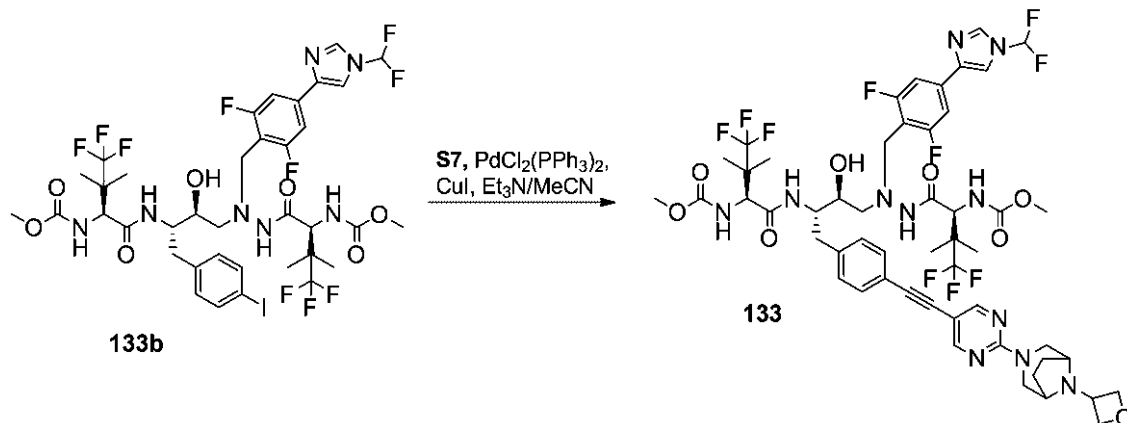
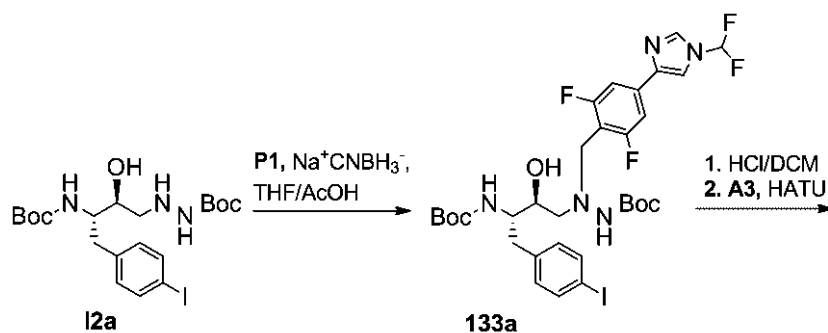
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.54 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.25 - 8.10 (m, 3H), 7.83 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.35 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 7.15 (dd, J = 20.4, 9.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.03 (m, 4H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.81 - 3.61 (m, 6H), 2.97 - 2.80 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.03 (s, 1H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.17 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

【0942】

実施例 133

【0943】

【化324】



【0944】

2-((2S, 3S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-ヒドロキシ-4-(4-ヨードフェニル)ブチル)-2-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)ヒドラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル (133a) の合成。I2a (0.28 g、0.53 mmol) と P1 (172 mg、0.67 mmol) との混合物を、THF/AcOH の混合物 (12 mL、3:1) に室温で溶解させ、15 分間撹拌した後に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.49 mmol/樹脂 gr、0.44 g、1.09 mmol) を添加した。この反応混合物を一晩撹拌し、次いで濾過し、そしてその濾過した樹脂を EtOAc で数回すすいだ。合わせた濾液を減圧下で濃縮した。その残渣を EtOAc/ヘキサンから再結晶/沈殿させて、133a (351.6 mg、87.3%) を得た。MS (ESI) m/z 764.09 [M+H]⁺。

【0945】

((5S, 10S, 11S, 14S)-8-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-10-ヒドロキシ-11-(4-ヨードベンジル)-15, 15-ジメチル-

10

20

30

40

50

3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 8, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(133b)の合成。133a(75%、0.3g、0.29mmol)を、DCM(10mL)およびHCl(ジオキサン中4.0M、2.6mL)に溶解させた。この反応物を3時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、その粗製物質をDCM(10mL)に溶解させ、そしてHATU(0.24g、0.64mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.6mL、0mmol)を添加し、その後、A3(0.21g、0.86mmol)を添加した。この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を5mLのMeOHで希釈し、そして濃縮した。その粗製残渣をEtOAcで希釈し、そして5%のLiCl、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄し、次いで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(30%~70%のEtOAc/Hex)により精製して、133b(296mg、67%)を得た。MS (ESI) m/z 1014.6 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.15 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.58 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.14 (s, 0H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 2.92 - 2.67 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

10

【0946】

20

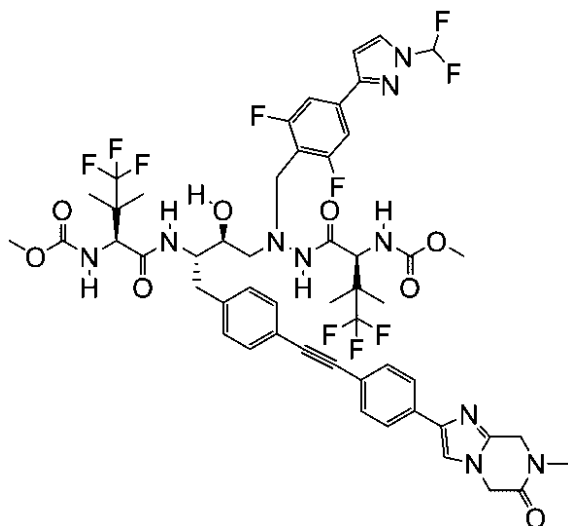
((5S, 10S, 11S, 14S)-8-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-10-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-11-(4-(2-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 8, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(133)。バイアル内で、133b(50mg、0.05mmol)、S7(17mg、0.06mmol)、ヨウ化銅(I)(4.0mg、0.02mmol)、trans-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(99%、11.1mg、0.02mmol)の、MeCN:Et₃Nの3:1の混合物(1mL)中の溶液を脱気し、次いで室温で一晩攪拌した。減圧下で濃縮した。HPLCによる精製および凍結乾燥により、133を得た。MS (ESI) m/z 1156.4 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (s, 2H), 8.09 (d, J = 17.5 Hz, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.49 (t, J = 60.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 18.4, 8.1 Hz, 3H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.72 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 2H), 4.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 12.8 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 8.6 Hz, 5H), 3.37 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.90 - 2.62 (m, 4H), 2.56 (s, 1H), 2.12 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

30

40

【0947】

【化 3 2 5】



10

【0 9 4 8】

実施例 1 3 4

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((4 - (7 - メチル - 6 -
 オキソ - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 2 - イル) フ
 ェニル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフ
 ルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラア
 ザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル。中間体：P 4、A 3、および S 5。

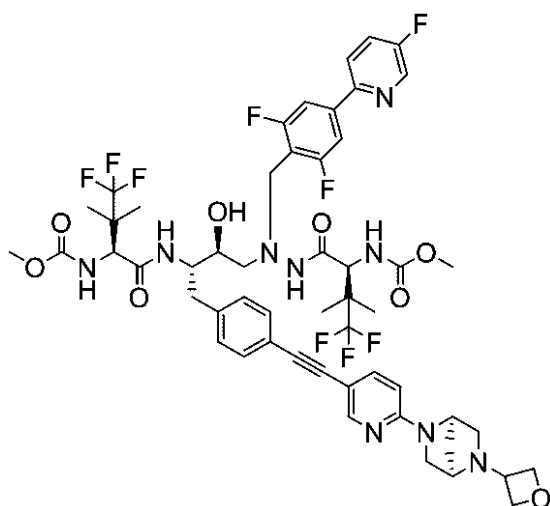
20

MS (ESI) m/z 1137.1 $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.11
 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 - 7.50 (m,
 6H), 7.46 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28
 (d, J = 9.5 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.85 (d, J = 2
 .7 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 5H), 4.35
 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.06 (d, J =
 13.5 Hz, 3H), 3.85 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.61 (s, 3
 H), 3.57 (s, 3H), 3.08 (s, 4H), 2.83 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.73 -
 2.62 (m, 1H), 1.07 (s, 4H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 4H), 0.94 (s,
 3H)。

30

【0 9 4 9】

【化 3 2 6】



40

50

【0950】

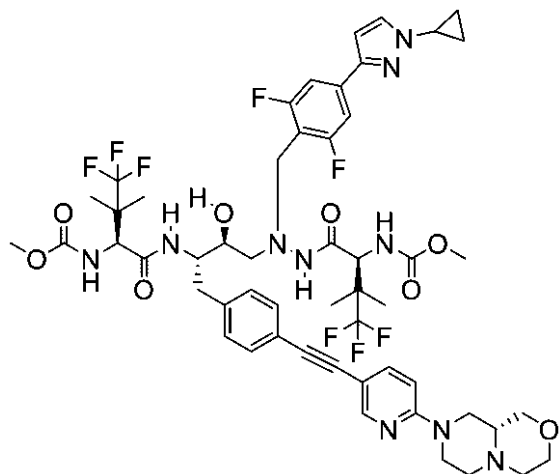
実施例135

((5S, 10S, 11S, 14S) - 8 - (2, 6-ジフルオロ-4-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-10-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-11-(4-(6-(1R, 4R)-5-(オキセタン-3-イル)-2, 5ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 8, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(135)。中間体: P14、A3、およびS6。MS (ESI) m/z 1120.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)

δ 8.46 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 6.74 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.86 (dd, J = 8.4, 6.3 Hz, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.49 (dq, J = 11.2, 6.0, 5.5 Hz, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.35 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.74 - 3.62 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.87 - 2.73 (m, 3H), 2.73 - 2.65 (m, 1H), 2.23 (s, 2H), 1.06 (d, J = 5.4 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

【0951】

【化327】



【0952】

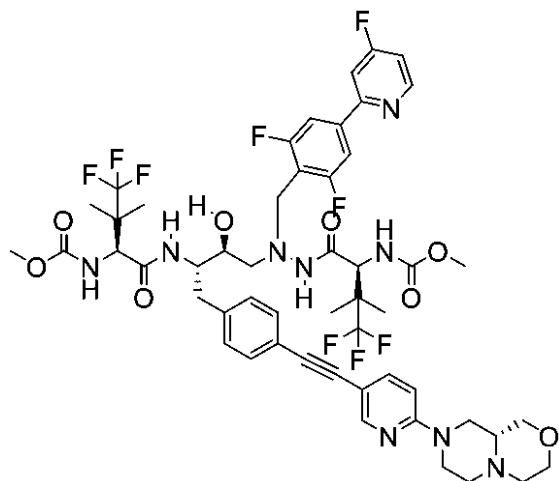
実施例136

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-8-(4-(6-(R)-ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8(1H)-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル) - 9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(136)。中間体: P13、A3、およびS8。MS (ESI) m/z 1118.6 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.22 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.61 (dt, J = 5.4, 2.6 Hz, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.47 (dt, J = 7.7, 4.1 Hz, 1H), 7.30 - 7.19 (m, 4H), 7.13 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.55

(d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 4.53 (dd, $J = 22.7, 13.2$ Hz, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 4.03 (d, $J = 13.2$ Hz, 4H), 3.84 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.76 (t, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.59 (d, $J = 9.3$ Hz, 6H), 3.49 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.44 - 3.35 (m, 0H), 2.81 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.05 (s, 4H), 1.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 0H), 1.02 (s, 2H), 1.00 - 0.95 (m, 1H), 0.94 (s, 3H)。

【0953】

【化328】



10

20

【0954】

実施例137

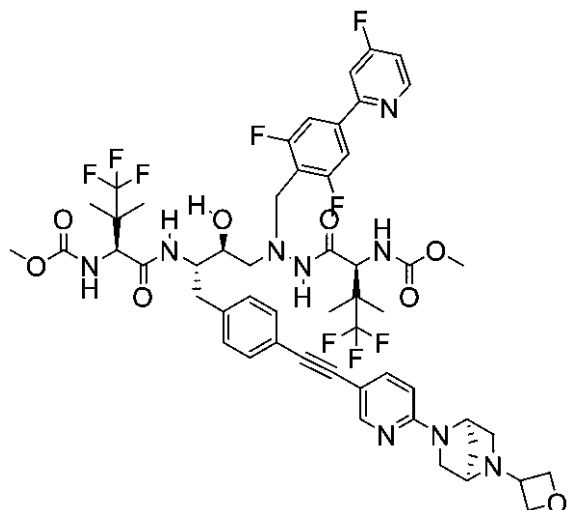
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピリジン-2-イル)ベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-8-(4-(6-(R)-ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-8(1H)-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル) - 9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(137)。中間体：P15、A3、およびS8。MS (ESI) m/z 1118.6 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.56 (dd, $J = 8.6, 5.6$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 10.3, 2.4$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.9, 2.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.16 - 7.08 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.52 (dd, $J = 23.4, 12.6$ Hz, 2H), 4.35 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.07 (t, $J = 10.4$ Hz, 4H), 3.87 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.48 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 3.39 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.88 - 2.73 (m, 4H), 2.73 - 2.64 (m, 1H), 1.06 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

30

40

【0955】

【化 3 2 9】



10

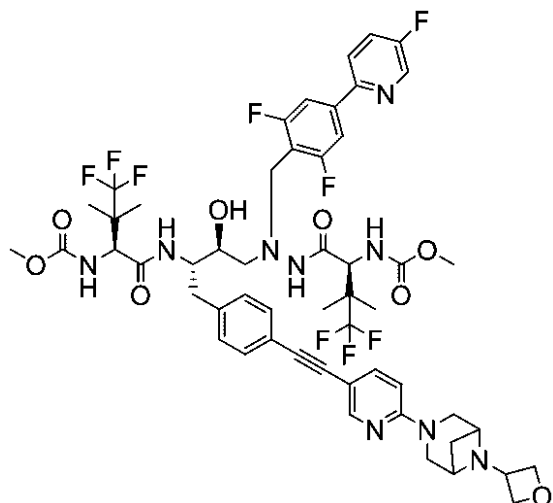
【0 9 5 6】

実施例 1 3 8

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (4 - フルオロ
 ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ -
 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - ((1 R , 4 R) - 5 - (オキセタン - 3 -
 イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル)
 エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオ
 ロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘ
 キサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 3 8) 。 中間体 : P 1 5 、 A 3 、 およ
 び S 6 。 MS (ESI) m/z 1120.6 [M+H] ⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)
 δ 8.56 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.
 5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 14.3, 8.7 Hz,
 3H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 6.74
 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.
 61 (s, 1H), 4.49 (dd, J = 11.6, 6.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.35 (30
 d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.
 8 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 16.3 Hz, 2H),
 3.60 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.81 (d, J = 7.8 Hz, 2
 H), 2.71 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 2H), 1.06 (d, J = 4.6 Hz,
 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

【0 9 5 7】

【化 3 3 0】



10

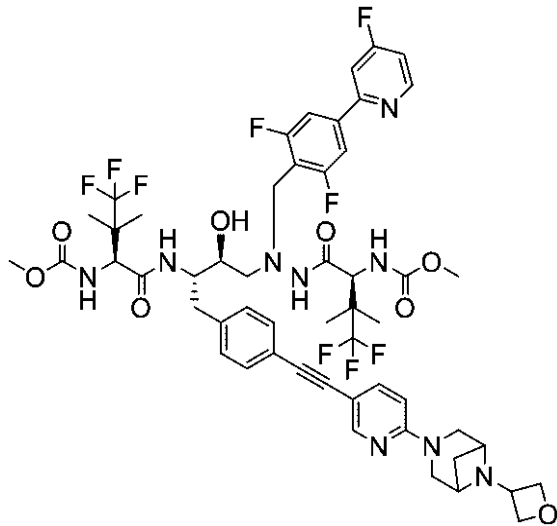
【0 9 5 8】

実施例 1 3 9

((5 S , 1 0 S , 1 1 S , 1 4 S) - 8 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (5 - フルオ
ロピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 1 0 - ヒドロキ
シ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 1 1 - (4 - ((6 - (6 - (オキセタン - 3 - イル) - 3
20 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニ
ル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メ
チルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 8 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン -
1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 3 9) 。 中間体 : P 1 4 、 A 3 、 および S 4 。 MS
(ESI) m/z 1120.2 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.46 (d ,
J = 2.9 Hz , 1H) , 8.24 (d , J = 2.3 Hz , 1H) , 8.10 (d , J = 9.3 H
z , 1H) , 7.96 - 7.86 (m , 1H) , 7.65 (dd , J = 8.8 , 2.3 Hz , 1H) , 7.59
(td , J = 8.5 , 3.0 Hz , 1H) , 7.51 (d , J = 8.6 Hz , 2H) , 7.24 (d ,
J = 7.9 Hz , 2H) , 7.13 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.08 (d , J = 9.9 Hz ,
1H) , 6.73 (d , J = 10.6 Hz , 1H) , 6.69 (d , J = 8.9 Hz , 1H) , 4.96
30 - 4.83 (m , 4H) , 4.59 - 4.47 (m , 2H) , 4.42 - 4.31 (m , 1H) , 4.31
- 4.19 (m , 1H) , 4.07 (d , J = 13.4 Hz , 4H) , 3.87 (d , J = 13.2 Hz ,
1H) , 3.64 (s , 2H) , 3.60 (s , 3H) , 3.56 (s , 3H) , 2.82 (d , J = 8.4
Hz , 2H) , 2.74 - 2.65 (m , 1H) , 2.02 (d , J = 11.0 Hz , 1H) , 1.07 (s , 4H) , 1.06 (s , 3H) , 1.02 (s , 3H) , 0.93 (s , 3H) 。

【0 9 5 9】

【化 3 3 1】



10

【0 9 6 0】

実施例 1 4 0

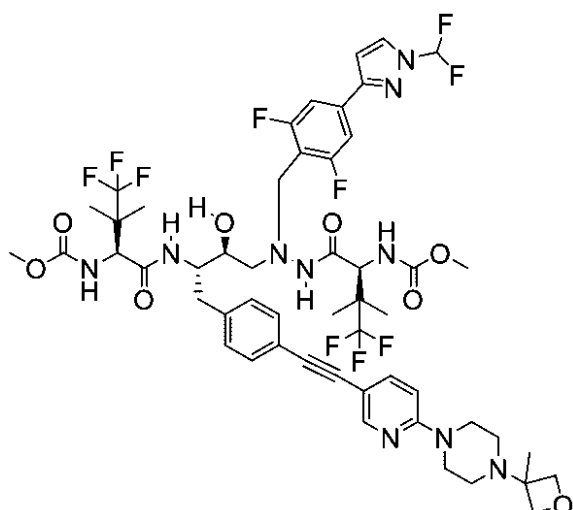
((5 S , 1 0 S , 1 1 S , 1 4 S) - 8 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (4 - フルオ
ロピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 1 0 - ヒドロキ
シー - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 1 1 - (4 - ((6 - (6 - (オキシタン - 3 - イル) - 3
20 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニ
ル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メ
チルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 8 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン -
1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 4 0) 。中間体 : P 1 5 、 A 3 、 および S 4 。MS
(ESI) m/z 1120.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.66 (dd
, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, J = 9.3 Hz, 1H),
7.76 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J
= 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 6.84 (d, J = 10.1 Hz,
OH), 6.78 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.61 (dd, J = 8.2, 4.0 Hz, 2H),
4.45 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.18 (d,
30 J = 12.4 Hz, 2H), 3.99 (s, OH), 3.74 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.65
(s, 2H), 2.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 2
.11 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.16 (s, 4H), 1.15
(s, 3H), 1.12 (s, 2H), 1.03 (s, 3H)。

20

30

【0 9 6 1】

【化 3 3 2】



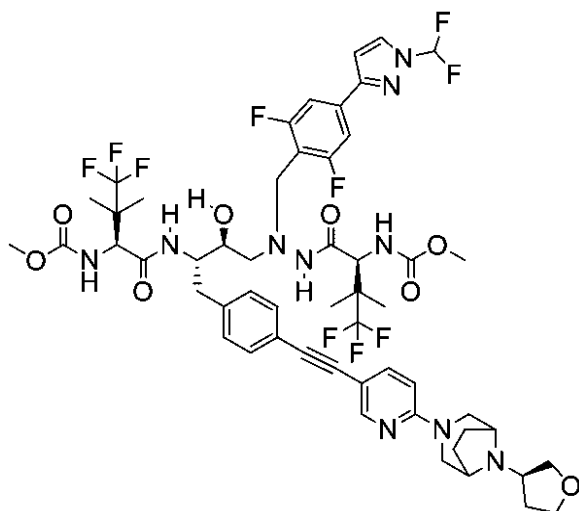
40

50

1H), 4.45 (s, 0H), 4.42 - 4.27 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 2H), 4.05 - 3.89 (m, 3H), 3.88 - 3.56 (m, 8H), 3.06 - 2.85 (m, 3H), 2.85 - 2.69 (m, 1H), 2.50 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.22 - 2.00 (m, 3H), 1.16 (s, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

【0965】

【化334】



10

20

【0966】

実施例143

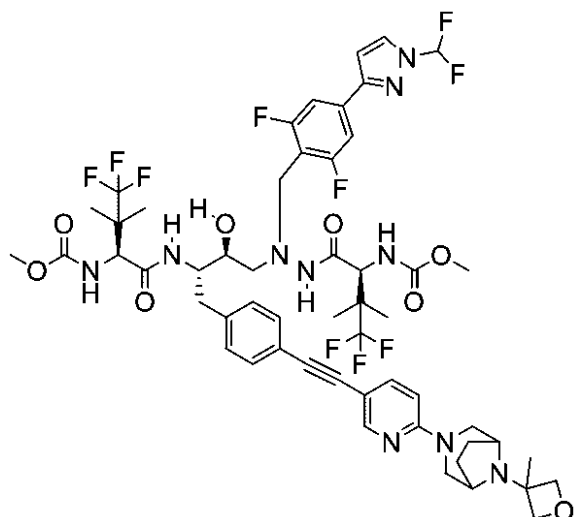
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 3, 6, 13 - トリオキソ - 8 - (4 - ((6 - (8 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3.2.1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (143)。中間体：P4、A3、およびS12。MS (ESI) m/z 1170.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.14 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.97 (t, J = 14.4 Hz, 1H), 3.86 - 3.57 (m, 8H), 2.97 - 2.84 (m, 3H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.32 (s, 2H), 2.22 - 2.04 (m, 3H), 1.16 (s, 4H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

【0967】

30

40

【化 3 3 5】



10

【0968】

実施例 144

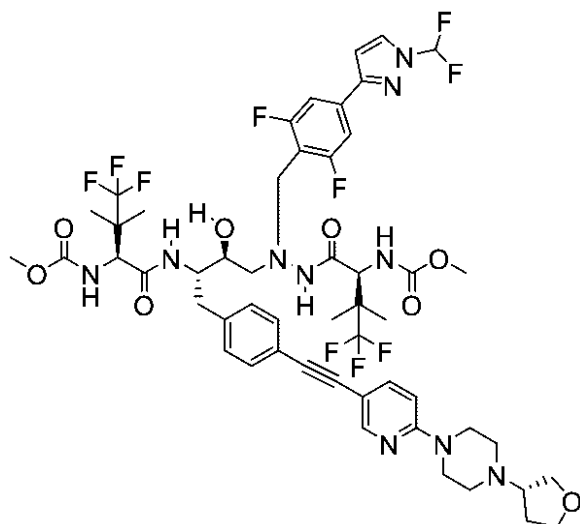
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (3 - メチル
 オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル)
 ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1
 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 1
 2 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (144))。中間体：P
 4、A 3、および S 13。MS (ESI) m/z 1170.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz,
 メタノール-d₄) δ 8.23 - 8.13 (m, 1H), 8.10 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7
 .57 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.45 (d,
 J = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 8.1
 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4
 .43 (s, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.14 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.95 (d, J
 = 13.2 Hz, 1H), 3.84 (dt, J = 8.2, 4.5 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 3
 .66 (s, 3H), 3.49 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.11 (dt, J
 = 11.9, 2.1 Hz, 2H), 2.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.83 - 2.76 (m,
 1H), 2.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 2.69 (s, 0H), 2.62 (d, J = 4.9
 Hz, 1H), 2.46 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.67 (d, J = 9
 .0 Hz, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H)
 , 1.03 (s, 3H)。

20

30

【0969】

【化 3 3 6】



10

【0 9 7 0】

実施例 1 4 5

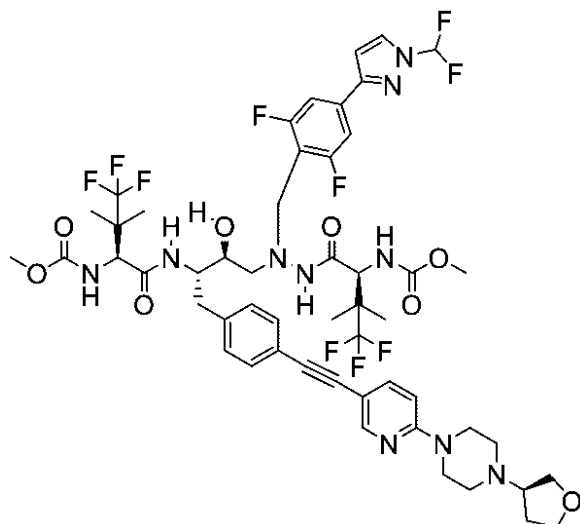
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 8 - (4 -
 ((6 - (4 - ((S) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリ
 ジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチル
 プロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1
 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 4 5) 。 中間体 : P 4 、 A 3 、 および S 1 5 。 MS (E
 SI) m/z 1143.5 [M+H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.36 - 8.
 26 (m , 1H) , 8.19 (d , J = 9.2 Hz , 1H) , 8.11 (d , J = 2.7 Hz , 1H) ,
 7.71 (d , J = 2.3 Hz , 1H) , 7.69 (d , J = 2.1 Hz , 1H) , 7.67 - 7.6
 1 (m , 0H) , 7.57 (dd , J = 7.3 , 3.3 Hz , 1H) , 7.54 (s , 1H) , 7.45 (d ,
 J = 8.2 Hz , 2H) , 7.33 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.22 (d , J = 8.0 H
 z , 2H) , 7.15 (s , 1H) , 6.99 - 6.86 (m , 2H) , 6.81 (d , J = 10.1 Hz ,
 1H) , 4.45 (s , 0H) , 4.31 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.26 - 4.02 (m , 5
 H) , 4.00 - 3.82 (m , 3H) , 3.75 (d , J = 8.4 Hz , 1H) , 3.68 (d , J =
 10.9 Hz , 6H) , 2.97 - 2.85 (m , 3H) , 2.55 - 2.35 (m , 1H) , 2.28 -
 2.16 (m , 1H) , 1.16 (s , 4H) , 1.15 (s , 3H) , 1.12 (s , 3H) , 1.03 (s , 3
 H) 。

20

30

【0 9 7 1】

【化 3 3 7】



10

【0972】

実施例 146

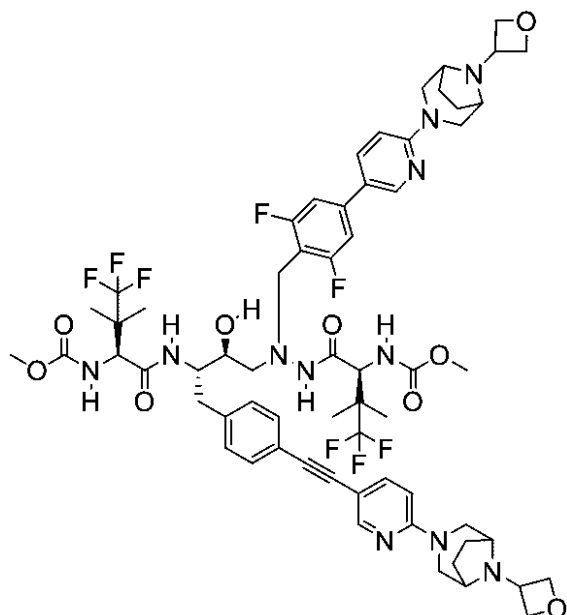
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 3, 6, 13 - トリオキソ - 8 - (4 -
 ((6 - (4 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリ
 ジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチル
 プロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 1
 4 - イル) カルバミン酸メチル (146))。中間体: P4、A3、および S14。MS (E
 SI) m/z 1143.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (d,
 J = 2.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.8 Hz,
 1H), 7.71 (d, J = 2.4 Hz, 0H), 7.69 (s, 1H), 7.68 - 7.61 (m, 1H
), 7.60 - 7.55 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H),
 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 6.96 - 6.85
 (m, 2H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4
 .31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 4H), 3.95 (d, J = 13.3
 Hz, 1H), 3.92 - 3.86 (m, 1H), 3.75 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.69 (s
 , 4H), 3.66 (s, 3H), 3.00 - 2.82 (m, 3H), 2.79 (d, J = 10.0 Hz,
 1H), 2.42 (s, 0H), 2.21 (d, J = 8.5 Hz, 0H), 1.16 (s, 5H), 1.15 (
 s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

20

30

【0973】

【化 3 3 8】



10

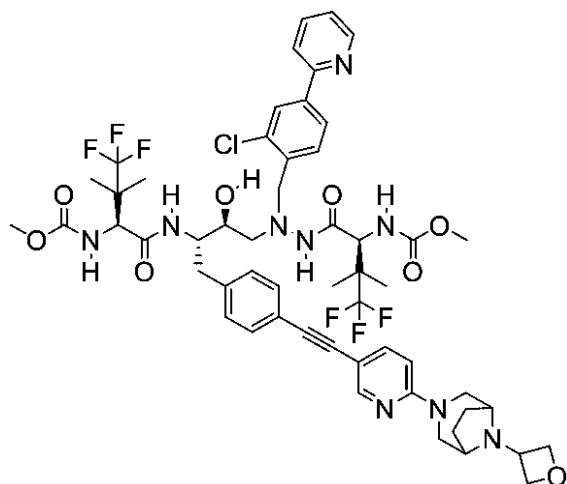
【0 9 7 4】

実施例 1 4 7

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (6 - (8 - (20
 オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル)
 ピリジン - 3 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ -
 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 -
 ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベ
 ンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプ
 ロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4
 - イル) カルバミン酸メチル (1 4 7) 。 中間体 : P 2 2 、 A 3 、 および S 3 。 MS (ESI
) m/z 1282.4 [M+H] ⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.43 - 8.31
 (m , 1H) , 8.20 (d , J = 2.3 Hz , 1H) , 7.84 (d , J = 9.0 Hz , 1H) , 7
 .60 (dd , J = 8.8 , 2.3 Hz , 1H) , 7.24 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.17 - 30
 7.04 (m , 4H) , 6.86 (d , J = 9.0 Hz , 1H) , 6.77 (d , J = 8.9 Hz , 1
 H) , 6.71 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.87 (t , J = 7.7 Hz , 4H) , 4.74 -
 4.68 (m , 4H) , 4.37 - 4.17 (m , 6H) , 4.10 - 3.99 (m , 6H) , 3.86 (d ,
 J = 13.1 Hz , 1H) , 3.67 - 3.62 (m , 1H) , 3.60 (s , 3H) , 3.56 (s , 3
 H) , 3.34 - 3.25 (m , 5H) , 2.81 (d , J = 7.7 Hz , 2H) , 2.74 - 2.65 (m , 1H) , 2.19 - 2.10 (m , 4H) , 2.03 - 1.93 (m , 4H) , 1.07 (s , 3H) , 1
 .05 (s , 3H) , 1.02 (s , 3H) , 0.93 (s , 3H) 。

【0 9 7 5】

【化 3 3 9】



10

【0 9 7 6】

実施例 1 4 8

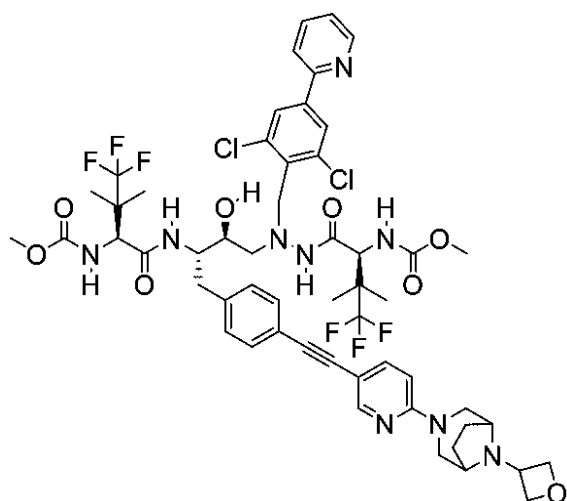
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 - クロロ - 4 - (ピリジン - 2 - イル)
ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル
- 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 .
2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1
3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) -
2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸
メチル (1 4 8) 。 中間体 : P 2 5 、 A 3 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1114.7 [M + H
] + 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.55 (d , J = 5.0 Hz , 1H) ,
8.20 (d , J = 2.1 Hz , 1H) , 8.04 (d , J = 9.5 Hz , 1H) , 7.94 - 7.85
(m , 1H) , 7.82 (d , J = 8.1 Hz , 1H) , 7.77 - 7.70 (m , 1H) , 7.65 (d
, J = 8.1 Hz , 1H) , 7.60 (dd , J = 8.8 , 2.3 Hz , 1H) , 7.42 - 7.32
(m , 1H) , 7.24 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.13 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 6.7
7 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 6.71 (d , J = 10.3 Hz , 1H) , 4.87 (t , J =
7.6 Hz , 2H) , 4.73 - 4.66 (m , 2H) , 4.31 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.
18 (d , J = 9.7 Hz , 1H) , 4.14 - 4.03 (m , 3H) , 3.99 (d , J = 14.2
Hz , 1H) , 3.74 - 3.66 (m , 1H) , 3.58 (s , 3H) , 3.48 (s , 3H) , 3.29 (s ,
1H) , 2.87 - 2.68 (m , 2H) , 2.21 - 2.07 (m , 1H) , 2.03 - 1.93 (m ,
2H) , 1.05 (s , 3H) , 1.02 (s , 3H) , 0.96 (s , 3H) , 0.84 (s , 3H) 。

20

30

【0 9 7 7】

【化 3 4 0】



40

【0 9 7 8】

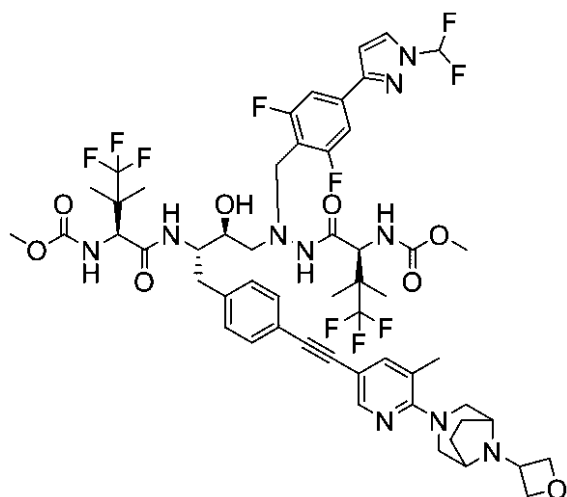
50

実施例 149

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6-ジクロロ-4-(ピリジン-2-イル)ベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(149)。中間体: P24、A3、およびS3。MS (ESI) m/z 1148.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.56 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.88 (s, 2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 1H), 7.33 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.71 (dd, J = 8.2, 4.9 Hz, 2H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 4.20 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.12 - 3.98 (m, 4H), 3.69 - 3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 2.83 - 2.75 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.05 (s, 6H), 0.99 (s, 3H), 0.89 (s, 3H)。

【0979】

【化341】



【0980】

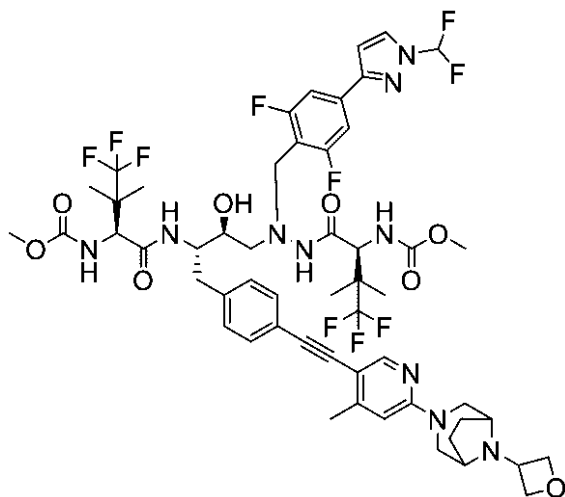
実施例 150

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(5-メチル-6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(150)。中間体: P4、A3、およびS44。MS (ESI) m/z 1171.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.88 - 4.80 (m, 2H), 4.73 - 4.68 (m, 2H), 4.41 (s, 1H), 4.34 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 4H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.64 (

s, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.48 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H), 3.25 (s, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 3H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.27 (s, 5H), 2.17 - 2.11 (m, 2H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, メタノール-d₄) δ -77.38, -77.71, -77.88, -96.97 (dd, J = 59.8, 18.8 Hz), -114.92。

【0981】

【化342】



10

20

【0982】

実施例151

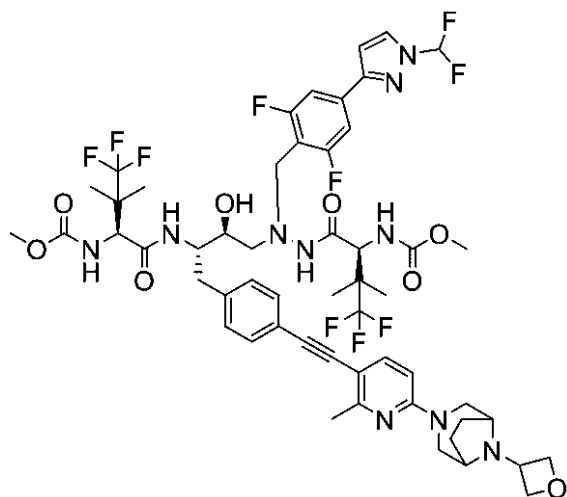
((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)-16,16,16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-8-(4-(4-メチル-6-(8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサー-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(151)。中間体：P4、A3、およびS46。MS (ESI) m/z 1171.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.20 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 0H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (s, 0H), 7.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (s, 0H), 6.79 (s, 1H), 4.99 - 4.89 (m, 2H), 4.83 - 4.77 (m, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.29 (s, 0H), 4.16 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.38 (s, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 3H), 2.78 (dd, J = 12.5, 9.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 2H), 1.16 (s, 4H), 1.13 (d, J = 12.7 Hz, 7H), 1.02 (s, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, メタノール-d₄) δ -77.38, -77.71, -77.82, -96.97 (dd, J = 59.8, 18.6 Hz), -114.92。

30

40

【0983】

【化 3 4 3】



10

【0 9 8 4】

実施例 1 5 2

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((2 - メチル - 6 - (8 -
 (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル
) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 ,
 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 ,
 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 5 2) 。 中間体 :
 P 4 、 A 3 、 および S 4 5 。 MS (ESI) m/z 1170.6 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz ,
 メタノール-d₄) δ 8.17 (d , J = 9.3 Hz , 1H) , 8.10 (d , J = 2.7 Hz ,
 1H) , 7.68 (s , 0H) , 7.62 (d , J = 8.7 Hz , 1H) , 7.53 (s , 1H) , 7.45
 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.38 (s , 0H) , 7.32 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7
 .22 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 7.11 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 6.93 (d , J =
 2.8 Hz , 1H) , 6.80 (d , J = 9.8 Hz , 1H) , 6.67 (d , J = 8.8 Hz , 1H
) , 4.96 (dd , J = 8.2 , 7.0 Hz , 2H) , 4.81 (dd , J = 8.2 , 5.1 Hz , 2H
) , 4.51 (s , 1H) , 4.47 - 4.43 (m , 1H) , 4.38 (d , J = 13.8 Hz , 2H) ,
 4.32 - 4.27 (m , 1H) , 4.15 (d , J = 12.2 Hz , 4H) , 3.95 (d , J = 1
 3.1 Hz , 1H) , 3.73 (s , 1H) , 3.68 (s , 3H) , 3.66 (s , 3H) , 3.38 - 3.35
 (m , 1H) , 3.34 - 3.32 (m , 1H) , 2.88 (dd , J = 18.8 , 5.2 Hz , 3H) ,
 2.78 (dd , J = 12.5 , 9.0 Hz , 1H) , 2.56 (s , 3H) , 2.25 - 2.18 (m , 2H
) , 2.08 (t , J = 6.8 Hz , 2H) , 1.16 (s , 5H) , 1.13 (d , J = 13.1 Hz ,
 7H) , 1.02 (s , 3H) 。 ¹⁹F NMR (377 MHz , メタノール-d₄) δ -77.39 , -77
 .71 , -77.86 , -96.97 (dd , J = 59.9 , 18.5 Hz) , -114.92 。

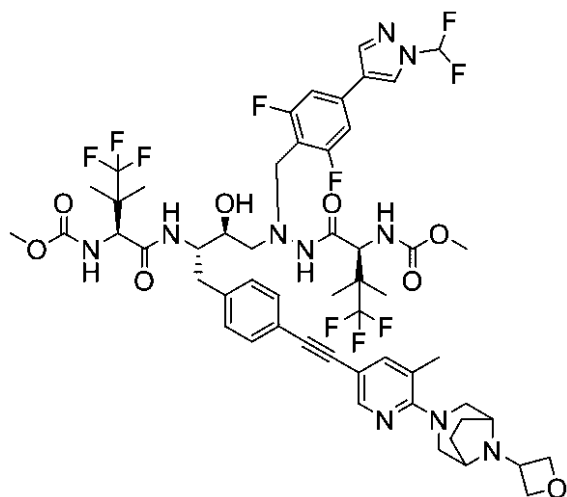
20

30

【0 9 8 5】

40

【化 3 4 4】



10

【0 9 8 6】

実施例 1 5 3

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((5 - メチル - 6 - (8 -
 (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル
) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 ,
 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 ,
 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 5 3) 。 中間体 :
 P 7 、 A 3 、 および S 4 4 。 MS (ESI) m/z 1170.6 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz ,
 メタノール-d₄) δ 8.53 (s , 1H) , 8.29 - 8.25 (m , 1H) , 8.16 (d , J =
 9.2 Hz , 1H) , 8.12 (s , 1H) , 7.70 - 7.60 (m , 2H) , 7.55 (td , J = 7
 . 4 , 3.1 Hz , 1H) , 7.50 (s , 1H) , 7.36 (d , J = 2.1 Hz , 1H) , 7.34 (s ,
 1H) , 7.24 (dd , J = 8.2 , 6.7 Hz , 4H) , 7.16 (d , J = 10.0 Hz , 1H) ,
 6.79 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.94 (t , J = 7.6 Hz , 2H) , 4.79 (dd ,
 J = 8.2 , 5.2 Hz , 3H) , 4.49 (s , 1H) , 4.47 - 4.41 (m , 1H) , 4.34 -
 4.27 (m , 1H) , 4.15 (d , J = 8.8 Hz , 1H) , 4.09 (d , J = 7.1 Hz , 3H)
 , 3.93 (d , J = 13.2 Hz , 1H) , 3.69 (s , 3H) , 3.66 (s , 3H) , 3.57 (d ,
 J = 13.5 Hz , 2H) , 3.51 (s , 0H) , 3.47 (dt , J = 3.3 , 1.7 Hz , 2H) ,
 3.43 (s , 1H) , 2.99 (s , 0H) , 2.91 (d , J = 7.8 Hz , 2H) , 2.87 - 2.
 82 (m , 1H) , 2.81 - 2.73 (m , 1H) , 2.36 (s , 4H) , 2.34 (s , 0H) , 2.24
 (s , 2H) , 2.04 - 1.91 (m , 0H) , 1.33 - 1.26 (m , 1H) , 1.17 (s , 3H) ,
 1.14 (s , 3H) , 1.11 (s , 3H) , 1.03 (s , 3H) 。 ¹⁹F NMR (377 MHz , メタノ
 ール-d₄) δ -77.39 , -77.51 , -77.71 , -96.88 (d , J = 59.6 Hz) , -1
 15.03 , -130.01 。

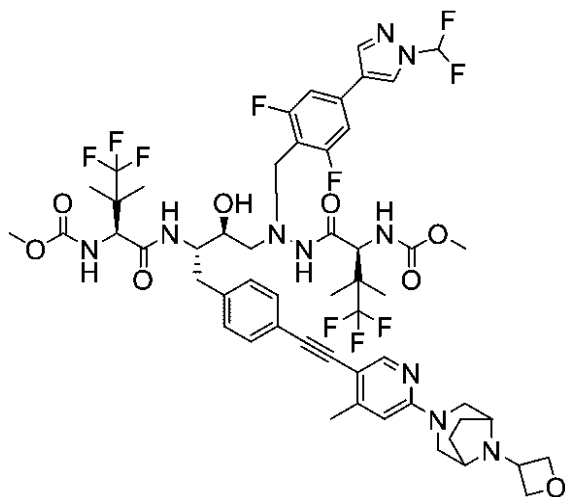
20

30

【0 9 8 7】

40

【化 3 4 5】



10

【0 9 8 8】

実施例 1 5 4

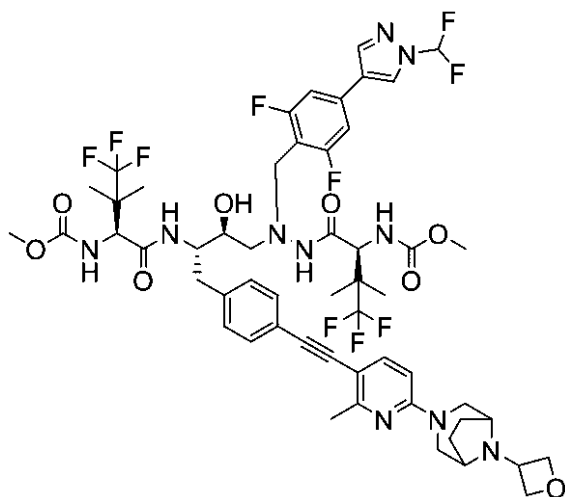
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((4 - メチル - 6 - (8 -
 (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル
) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 ,
 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 ,
 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 5 4) 。 中間体 :
 P 7 、 A 3 、 および S 4 6 。 MS (ESI) m/z 1169.5 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz ,
 メタノール - d₄) δ 8.52 (s , 1H) , 8.20 (s , 1H) , 8.14 (s , 1H) , 8.11 (s , 1H) ,
 7.64 (s , 0H) , 7.50 (s , 1H) , 7.34 (d , J = 7.3 Hz , 2H) , 7.2
 4 (t , J = 7.8 Hz , 4H) , 7.11 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 6.78 (s , 1H) ,
 6.77 (s , 0H) , 4.96 (t , J = 7.6 Hz , 2H) , 4.50 (s , 1H) , 4.44 (d , J
 = 9.7 Hz , 1H) , 4.36 - 4.27 (m , 3H) , 4.12 (d , J = 10.0 Hz , 4H) ,
 3.94 (d , J = 13.2 Hz , 1H) , 3.70 (s , 2H) , 3.68 (s , 3H) , 3.66 (s ,
 3H) , 3.38 (s , 1H) , 3.34 (s , 3H) , 2.94 - 2.73 (m , 4H) , 2.44 (s , 3
 H) , 2.27 - 2.17 (m , 2H) , 2.07 (d , J = 8.6 Hz , 2H) , 1.29 (t , J =
 7.4 Hz , 0H) , 1.20 - 1.10 (m , 10H) , 1.03 (s , 3H) 。 ¹⁹F NMR (376 MHz
 , メタノール - d₄) δ -77.35 , -77.62 , -77.67 , -96.90 (d , J = 59.9
 Hz) , -115.01 。

20

30

【0 9 8 9】

【化 3 4 6】



40

50

【0990】

実施例155

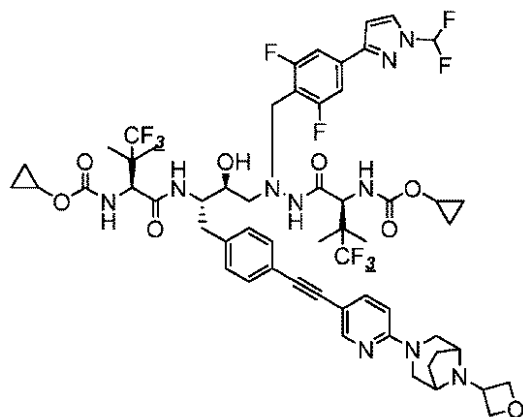
((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-((2-メチル-6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(155)。中間体：P7、A3、およびS45。MS (ESI) m/z 1169.7 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.52 (s, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.64 (s, 0H), 7.53 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 3H), 7.23 (dd, J = 15.6, 8.1 Hz, 5H), 4.44 (s, 1H), 4.30 (s, 2H), 4.12 (d, J = 12.6 Hz, 3H), 3.94 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.66 (s, 4H), 2.90 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 2.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 2.53 (s, 4H), 2.03 (s, 0H), 1.98 (s, 1H), 1.28 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 (s, 5H), 1.15 (s, 4H), 1.12 (s, 4H), 1.03 (s, 4H)。¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ -77.36, -77.48, -77.68, -96.91 (d, J = 59.7 Hz)。

10

【0991】

20

【化347】



30

【0992】

実施例156

((2S) -1-(2-((2S, 3S) -3-((S) -2-((シクロプロピルカルボニル) アミノ) -4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブタンアミド)-2-ヒドロキシ-4-(4-((6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ブチル)-2-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)ヒドラジニル)-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)カルバミン酸シクロプロピル(156)。中間体：P4、A6、およびS3。MS (ESI) m/z 1208.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.30 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.81 - 7.63 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.42 - 7.29 (m, 3H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.05 - 4.90 (m, 3H), 4.48 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 12.0 Hz, 3H), 4.24 - 3.84 (m, 7H), 3.75 (s, 1H), 3.01 - 2.66 (m, 5H), 2.22 (dd, J = 12.2, 6.4 Hz, 2H), 2.03 (s, 32H), 1.29 (s, 50

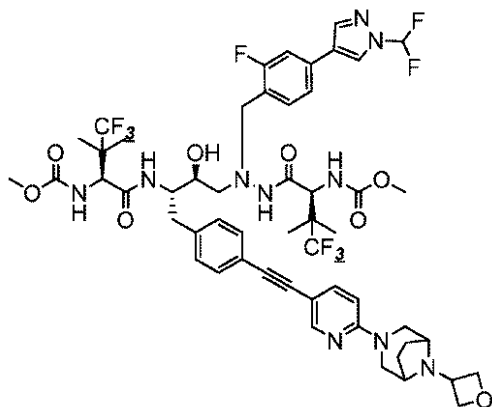
40

50

1H), 1.19 - 1.07 (m, 10H), 1.03 (s, 3H), 1.00 - 0.50 (m, 8H)。

【0993】

【化348】



10

【0994】

実施例157

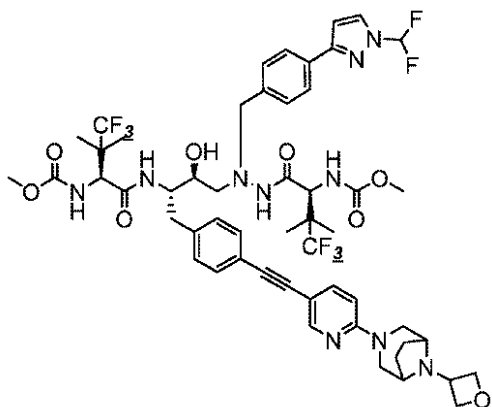
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 - フルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサー - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (157)。中間体: P8、A3、および S3。MS (ESI) m/z 1138.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.43 (s, 1H), 8.28 - 8.25 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.41 - 7.27 (m, 6H), 7.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.90 - 6.81 (m, 1H), 4.94 (dd, J = 8.1, 7.0 Hz, 3H), 4.81 (dd, J = 8.1, 4.9 Hz, 3H), 4.53 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.21 (m, 5H), 4.14 (dd, J = 4.7, 2.4 Hz, 4H), 4.08 - 3.83 (m, 3H), 3.70 (d, J = 24.6 Hz, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 14.1, 1.7 Hz, 3H), 3.29 (p, J = 1.6 Hz, 6H), 2.93 - 2.66 (m, 5H), 2.28 - 2.02 (m, 3H), 1.11 (d, J = 14.3 Hz, 7H), 1.04 (s, 4H), 0.93 (s, 4H)。

20

30

【0995】

【化349】



40

【0996】

実施例158

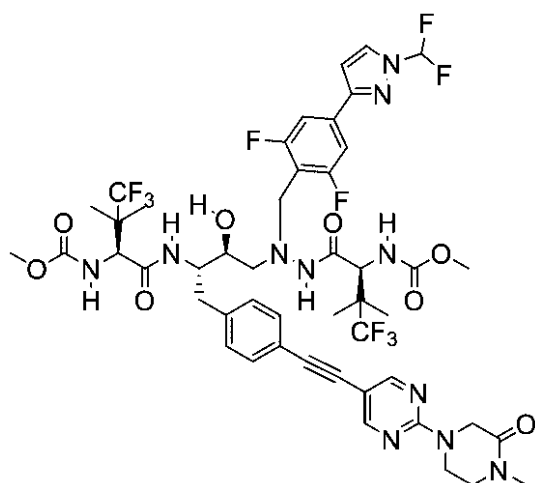
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ

50

－15, 15－ジメチル－8－(4－((6－(8－(オキセタン－3－イル)－3, 8－ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン－3－イル)ピリジン－3－イル)エチニル)ベンジル)－3, 6, 13－トリオキソ－5－(1, 1, 1－トリフルオロ－2－メチルプロパン－2－イル)－2－オキサ－4, 7, 11, 12－テトラアザヘキサデカン－14－イル)カルバミン酸メチル(158)。中間体：P6、A3、およびS3。MS (ESI) m/z 1120.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.20 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.16 - 7.99 (m, 2H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.71 - 7.37 (m, 4H), 7.37 - 7.26 (m, 3H), 7.26 - 7.10 (m, 2H), 6.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.58 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 4.39 (s, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.01 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.89 (dt, J = 13.1, 4.1 Hz, 4H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.12 (dd, J = 12.0, 2.2 Hz, 3H), 2.98 - 2.60 (m, 4H), 1.96 - 1.86 (m, 3H), 1.69 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.11 (d, J = 9.3 Hz, 7H), 1.02 (s, 3H), 1.00 - 0.76 (m, 4H)。

【0997】

【化350】



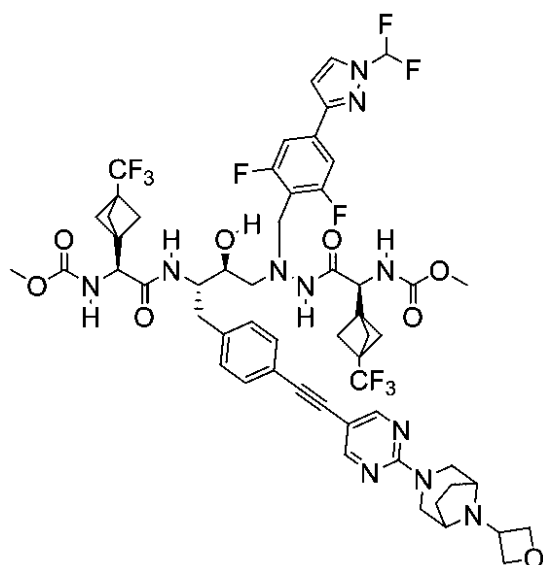
【0998】

実施例159

((5S, 8S, 9S, 14S)－11－(4－(1－(ジフルオロメチル)－1H－ピラゾール－3－イル)－2, 6－ジフルオロベンジル)－16, 16, 16－トリフルオロ－9－ヒドロキシ－15, 15－ジメチル－8－(4－((2－(4－メチル－3－オキソピペラジン－1－イル)ピリミジン－5－イル)エチニル)ベンジル)－3, 6, 13－トリオキソ－5－(1, 1, 1－トリフルオロ－2－メチルプロパン－2－イル)－2－オキサ－4, 7, 11, 12－テトラアザヘキサデカン－14－イル)カルバミン酸メチル(159)。中間体：P4、A3、およびS58。MS (ESI) m/z 1102.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 (s, 2H), 8.20 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.55 (t, J = 61.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 4.15 (d, J = 15.7 Hz, 4H), 3.95 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 3.03 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.90 (t, J = 12.3 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。

【0999】

【化 3 5 1】



10

【1 0 0 0】

実施例 1 6 0

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 8 - (4 -
 ((2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オク
 タン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオ
 キソ - 5 , 1 4 - ビス (3 - (トリフルオロメチル) ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン -
 1 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザテトラデカン - 1 4 - イル)
 カルバミン酸メチル (1 6 0) 。 中間体 : P 4 、 A 8 、 および S 7 。 MS (ESI) m/z 12
 05.1 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.51 (s , 2H) , 8.09
 (d , J = 2.7 Hz , 1H) , 7.52 (t , J = 60.0 , 59.5 Hz , 1H) , 7.48 (d , J
 = 8.3 Hz , 2H) , 7.39 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.28 (d , J = 8.0 Hz ,
 2H) , 6.91 (d , J = 2.7 Hz , 1H) , 4.96 (t , J = 7.6 Hz , 2H) , 4.81
 (dd , J = 8.3 , 5.1 Hz , 2H) , 4.76 (s , 1H) , 4.33 - 4.23 (m , 1H) , 4.1
 8 - 4.12 (m , 3H) , 4.08 (d , J = 18.2 Hz , 2H) , 4.03 (d , J = 13.5
 Hz , 1H) , 3.75 (d , J = 9.3 Hz , 1H) , 3.66 (s , 3H) , 3.64 (s , 3H) , 3.
 46 (d , J = 14.4 Hz , 2H) , 3.04 - 2.85 (m , 3H) , 2.79 (d , J = 12.7
 Hz , 1H) , 2.20 (dd , J = 8.9 , 3.9 Hz , 2H) , 2.01 (dd , J = 12.2 , 6.
 9 Hz , 2H) , 1.86 - 1.65 (m , 12H) 。

20

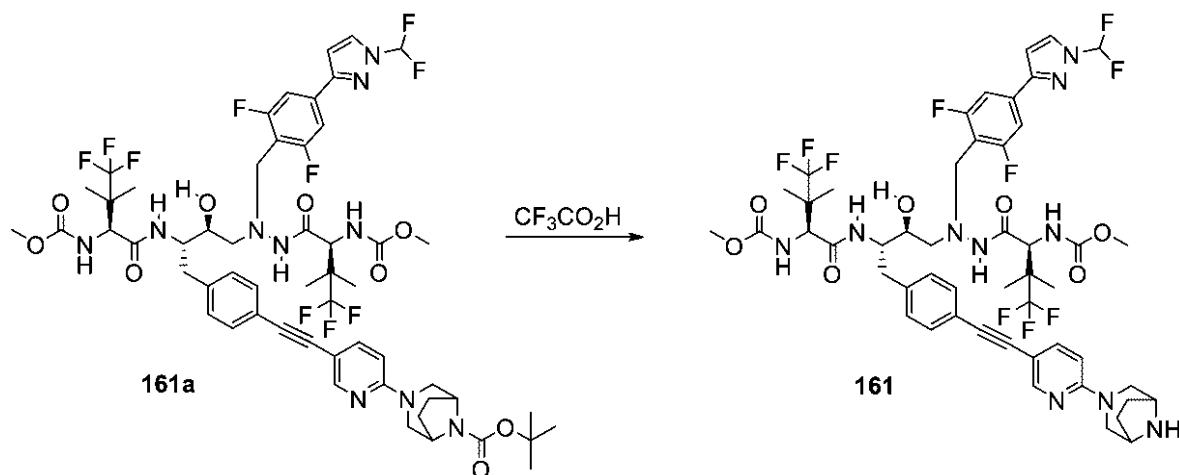
30

【1 0 0 1】

実施例 1 6 1

【1 0 0 2】

【化 3 5 2】



10

【1003】

3-(5-((4-((2*S*, 3*S*)-4-(1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-3-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-2-((*S*)-4, 4, 4-トリフルオロ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)-3, 3-ジメチルブタンノイル)ヒドラジニル)-3-ヒドロキシ-2-((*S*)-4, 4, 4-トリフルオロ-2-((メトキシカルボニル)アミノ)-3, 3-ジメチルブタンアミド)ブチル)フェニル)エチニル)ピリジン-2-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (161a)。MS (ESI) m/z 1200.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.27 - 8.14 (m, 2H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 59.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 11.9 Hz, 4H), 4.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 13.3 Hz, 3H), 4.02 - 3.87 (m, 4H), 3.67 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.28 - 3.18 (m, 3H), 3.03 - 2.85 (m, 4H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.00 (dd, J = 9.0, 4.0 Hz, 3H), 1.81 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

20

30

【1004】

((5*S*, 8*S*, 9*S*, 14*S*)-8-(4-((6-(3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-11-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-3-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (161)。161a (57.8 mg、0.040 mmol) およびトリフルオロ酢酸 (0.150 ml、1.96 mmol) のDCM (2 mL) 中の溶液を室温で攪拌した。3時間後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその残渣をHPLCにより精製し、そしてその生成物を凍結乾燥させて、161を得た。MS (ESI) m/z 1200.0 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.32 - 8.26 (m, 1H), 8.18 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.71 - 7.36 (m, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.82 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.36 -

40

50

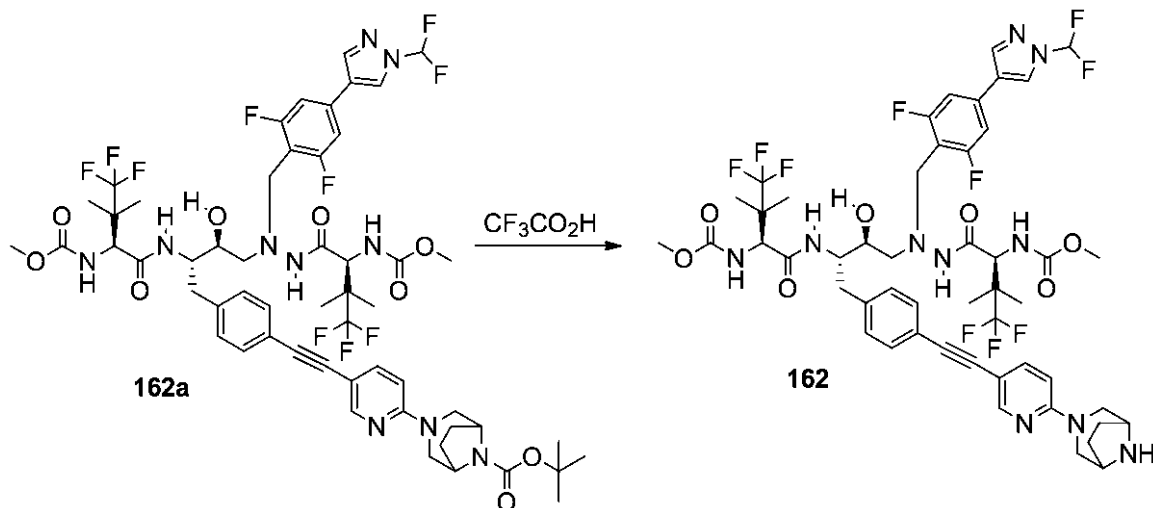
4.22 (m, 4H), 4.16 (d, $J = 28.1$ Hz, 4H), 3.94 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 11.1$ Hz, 8H), 3.26 - 3.17 (m, 3H), 2.99 - 2.69 (m, 5H), 2.19 - 1.96 (m, 5H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

【1005】

実施例 162

【1006】

【化353】



【1007】

3 - (5 - ((4 - ((2S, 3S) - 4 - (1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 2 - ((S) - 4, 4, 4-トリフルオロ-2 - ((メトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3-ジメチルブタンノイル) ヒドラジニル) - 3-ヒドロキシ-2 - ((S) - 4, 4, 4-トリフルオロ-2 - ((メトキシカルボニル) アミノ) - 3, 3-ジメチルブタンアミド) ブチル) フェニル) エチニル) ピリジン-2-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチル (162a) の合成。中間体：P7、A3、および S16。MS (ESI) m/z 1199.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.21 - 8.09 (m, 3H), 7.89 (dd, $J = 9.4, 2.2$ Hz, 1H), 7.69 - 7.32 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 4H), 7.14 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 4.43 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 4.36 - 4.23 (m, 1H), 4.23 - 4.00 (m, 2H), 3.97 - 3.82 (m, 3H), 3.67 (d, $J = 9.7$ Hz, 5H), 3.28 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 3.00 - 2.70 (m, 4H), 2.08 - 1.91 (m, 2H), 1.82 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.23 - 1.08 (m, 9H), 1.03 (s, 3H)。

【1008】

((5S, 8S, 9S, 14S) - 8 - (4 - ((6 - (3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル。表題化合物 162 を、化合物 161 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 162a を利用して調製した。MS (ESI) m/z 1099.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.45 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (dd, $J = 14.9,$

10

20

30

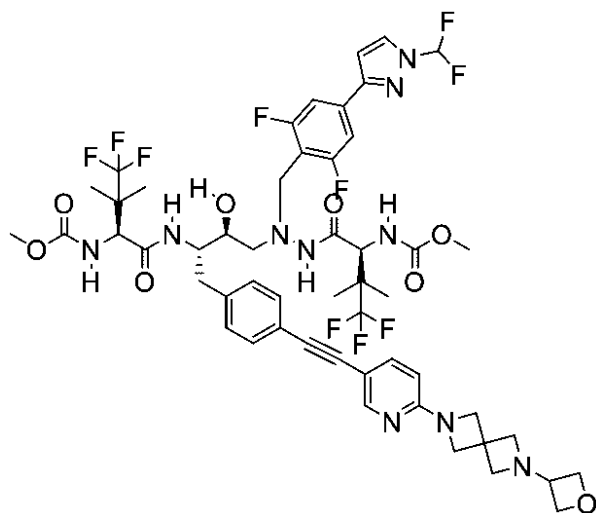
40

50

8.2 Hz, 4H), 6.73 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H), 4.34 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 4.28 - 4.13 (m, 4H), 4.13 - 3.91 (m, 4H), 3.83 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.58 (d, $J = 10.5$ Hz, 7H), 3.14 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.75 (dd, $J = 47.8, 9.1$ Hz, 4H), 2.12 - 1.85 (m, 3H), 1.16 - 0.97 (m, 9H), 0.94 (s, 3H)。

【1009】

【化354】



10

20

【1010】

実施例163

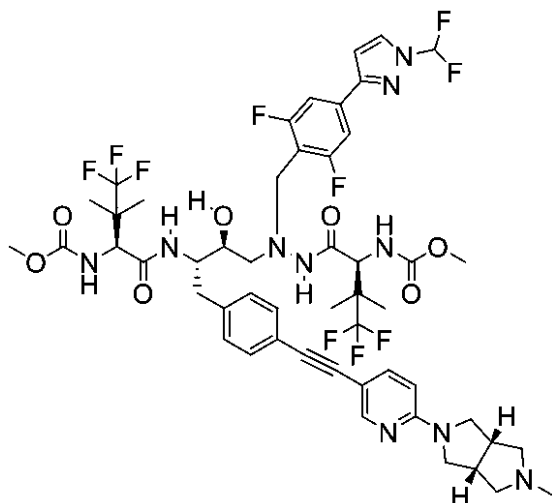
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - ((6 - (6 - (オキセタン-3-イル) - 2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(163)。中間体：P4、A3、およびS17。MS (ESI) m/z 1141.7 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.17 - 8.03 (m, 2H), 8.01 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 59.8$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.90 - 4.82 (m, 1H), 4.49 - 4.34 (m, 6H), 4.28 (s, 4H), 4.21 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.05 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.88 - 2.74 (m, 3H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 1.06 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

30

40

【1011】

【化 3 5 5】



10

【1 0 1 2】

実施例 1 6 4

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - ((3 a R , 6 a S
) - 5 - メチルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1 H) - イル) ピリジ
 ン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 -
 トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テ
 トラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 6 4) 。中間体 : P 4 、 A
 3 、 および S 1 8 。 MS (ESI) m/z 1114.3 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz , メタノ
 ール - d₄) δ 8.19 - 8.05 (m , 2 H) , 8.01 (d , J = 2.7 Hz , 1 H) , 7.61 (
 dd , J = 8.9 , 2.2 Hz , 1 H) , 7.44 (t , J = 59.8 Hz , 1 H) , 7.36 (d , J
 = 8.2 Hz , 2 H) , 7.24 (d , J = 7.9 Hz , 2 H) , 7.13 (d , J = 8.0 Hz ,
 2 H) , 7.05 (d , J = 9.9 Hz , 1 H) , 6.85 (d , J = 2.7 Hz , 1 H) , 6.72
 (d , J = 10.0 Hz , 1 H) , 6.64 (d , J = 8.9 Hz , 1 H) , 4.35 (d , J = 9.
 8 Hz , 1 H) , 4.21 (d , J = 10.0 Hz , 1 H) , 4.05 (d , J = 12.6 Hz , 2 H) ,
 3.85 (d , J = 13.1 Hz , 2 H) , 3.65 (s , 1 H) , 3.58 (d , J = 10.7 Hz ,
 6 H) , 3.36 (d , J = 14.9 Hz , 2 H) , 2.84 (dd , J = 18.9 , 9.2 Hz , 5 H)
 , 2.70 (d , J = 10.2 Hz , 1 H) , 1.06 (d , J = 6.3 Hz , 6 H) , 1.02 (s ,
 3 H) , 0.93 (s , 3 H) 。

20

30

【1 0 1 3】

COC(=O)NC(C(F)(F)F)C(=O)N[C@@H](CO)CN(Cc1cc(F)c(C#Cc2ccc(N3CC4C(C3)CC4)cc2)c(F)c1)c1ccc(F)c(C#Nc2cc(F)cc2)n1

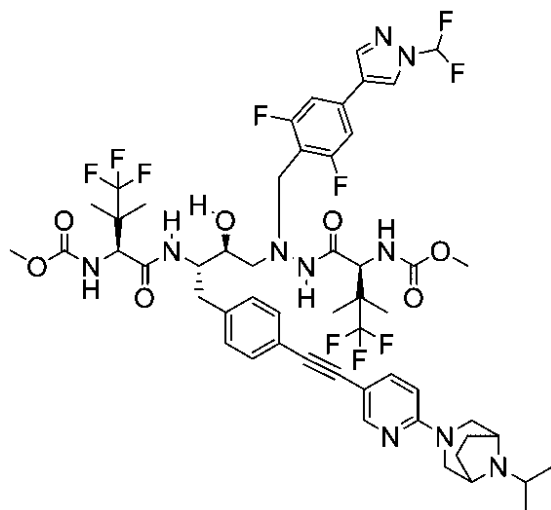
10

实施例 165

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - ((3 a R , 6 a S
) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピロール - 2 (1
H) - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ -
5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 ,
7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 6 5)
。中間体 : P 4 、 A 3 、 および S 1 9 。 MS (ESI) m/z 1156.2 [M + H] ⁺ . ¹ H NMR (400
MHz , メタノール - d₄) δ 8.09 (d , J = 2.3 Hz , 2H) , 8.01 (d , J =
2.7 Hz , 1H) , 7.72 (dd , J = 8.9 , 2.2 Hz , 1H) , 7.44 (t , J = 59.8
Hz , 1H) , 7.36 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.25 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7
.14 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.05 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 6.85 (d , J =
2.7 Hz , 1H) , 6.81 - 6.67 (m , 2H) , 4.63 (dd , J = 8.3 , 5.1 Hz , 2H
) , 4.46 - 4.30 (m , 2H) , 4.21 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.05 (d , J =
13.3 Hz , 2H) , 3.85 (d , J = 13.2 Hz , 1H) , 3.64 (d , J = 4.3 Hz ,
6H) , 3.59 (s , 3H) , 3.57 (s , 3H) , 3.32 (s , 3H) , 2.87 - 2.62 (m , 4H)
, 1.06 (d , J = 6.2 Hz , 6H) , 1.02 (s , 3H) , 0.93 (s , 3H) 。

【 1 0 1 5 】

【化 3 5 7】



10

【1016】

実施例 166

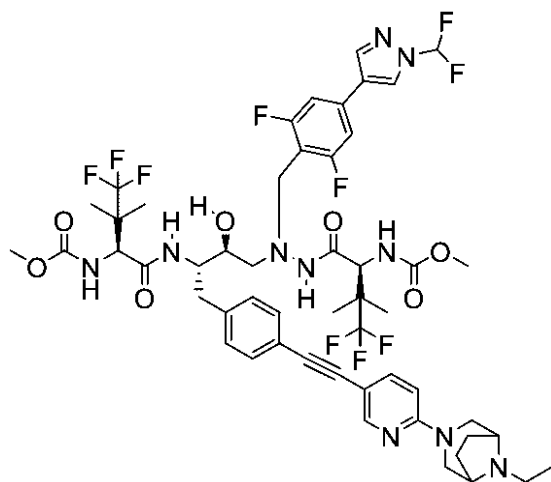
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-8 - (4 - ((6 - (8-イソプロピル-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) - 15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (166)。中間体：P7、A3、およびS22。MS (ESI) m/z 1142.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 8.06 - 8.02 (m, 1H), 7.67 - 7.50 (m, 1H), 7.50 - 7.43 (m, 0H), 7.41 (s, 0H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 13.7, 8.3 Hz, 3H), 6.73 (dd, J = 18.5, 9.6 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 4.30 - 4.15 (m, 3H), 4.13 - 3.94 (m, 3H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 10.5 Hz, 6H), 3.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.91 - 2.64 (m, 3H), 2.14 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.95 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 1.37 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.12 - 0.97 (m, 9H), 0.94 (s, 3H)。

20

30

【1017】

【化 3 5 8】



40

【1018】

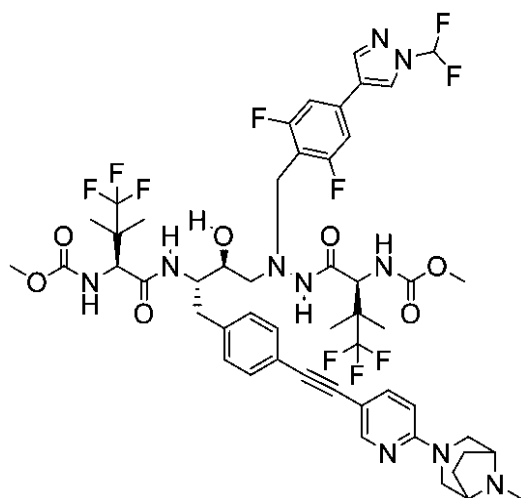
実施例 167

50

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (4 - ((6 - (8 - エチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (167)。中間体: P7、A3、およびS21。MS (ESI) m/z 1128.6 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.44 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 21.7 Hz, 2H), 7.63 - 7.53 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 13.9, 8.2 Hz, 4H), 6.73 (dd, J = 18.8, 9.5 Hz, 2H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 3H), 4.13 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 10.5 Hz, 7H), 3.09 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.92 - 2.72 (m, 3H), 2.72 - 2.61 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 2H), 1.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.32 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.11 - 0.98 (m, 9H), 0.94 (s, 3H)。

【1019】

【化359】

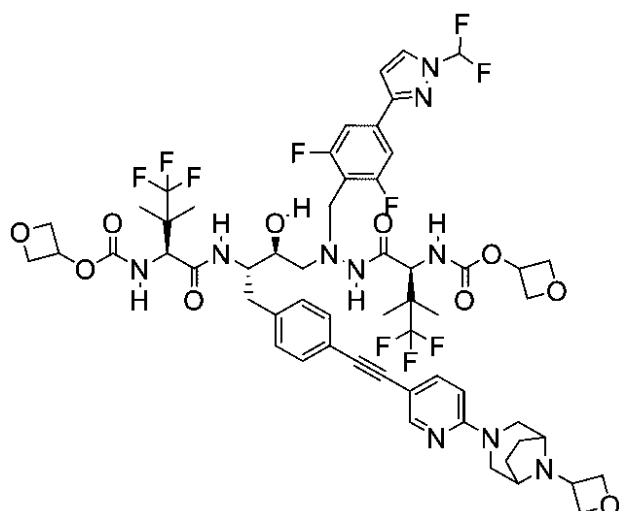


【1020】

実施例168

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - メチル - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (168)。中間体: P7、A3、およびS20。MS (ESI) m/z 1113.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.45 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.24 - 8.16 (m, 1H), 8.08 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 - 7.54 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 14.5, 8.2 Hz, 5H), 6.74 (dd, J = 15.5, 9.4 Hz, 2H), 4.34 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 17.7, 11.9 Hz, 3H), 4.02 (d, J = 13.4 Hz, 4H), 3.83 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 10.4 Hz, 7H), 3.16 (s, 1H), 3.06 - 2.96 (m, 0H), 2.85 - 2.58 (m, 6H), 2.31 - 2.13 (m, 2H), 2.05 - 1.89 (m, 2H), 1.13 - 0.96 (m, 9H), 0.94 (s, 3H)。

【化 3 6 0】



10

实施例 169

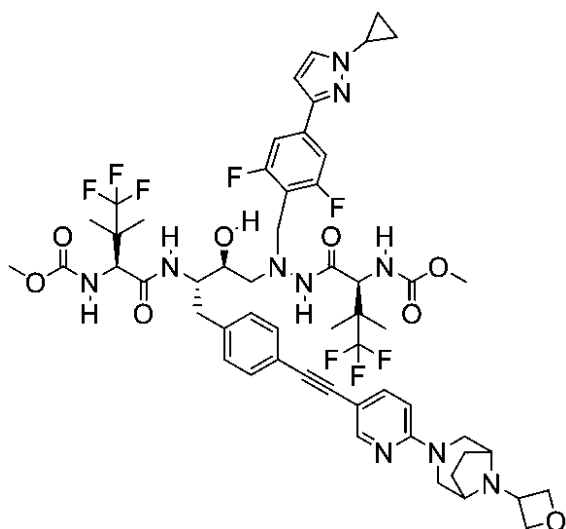
((2 S) - 1 - (2 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - ((2 S , 3 S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) - 3 - ((S) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - (((オキセタン - 3 - イル オキシ) カルボニル) アミノ) ブタンアミド) ブチル) ヒドラジニル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸 オキセタン - 3 - イル (1 6 9) 。 中間体 : P 4 、 A 4 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1239.3 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.13 (d , J = 2.3 Hz , 1H) , 8.09 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 8.02 (d , J = 2.8 Hz , 1H) , 7.52 (dd , J = 8.9 , 2.4 Hz , 1H) , 7.45 (t , J = 59.9 Hz , 1H) , 7.37 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.21 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.12 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 6.85 (d , J = 2.8 Hz , 1H) , 6.61 (d , J = 9.0 Hz , 1H) , 5.29 (dp , J = 17.2 , 5.7 Hz , 2H) , 4.76 - 4.73 (m , 4H) , 4.67 (t , J = 6.4 Hz , 2H) , 4.56 (ddd , J = 10.3 , 7.3 , 5.4 Hz , 2H) , 4.52 - 4.42 (m , 4H) , 4.32 (s , 1H) , 4.20 (s , 1H) , 4.11 - 4.00 (m , 2H) , 3.90 - 3.76 (m , 3H) , 3.77 - 3.60 (m , 2H) , 3.08 - 2.97 (m , 2H) , 2.89 - 2.75 (m , 3H) , 2.73 - 2.63 (m , 1H) , 1.90 - 1.81 (m , 2H) , 1.68 - 1.56 (m , 2H) , 1.09 (s , 3H) , 1.07 (s , 3H) , 1.03 (s , 3H) , 0.95 (s , 3H) 。

20

30

【 1 0 2 3 】

【化 3 6 1】



10

【1 0 2 4】

実施例 1 7 0

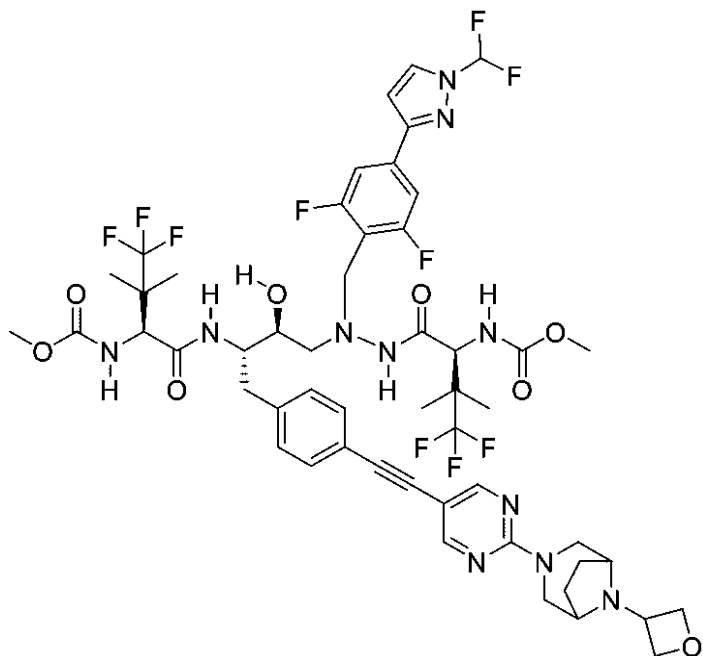
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 7 0) 。 中間体 : P 1 3 、 A 3 、 および S 3 。 MS (ESI) m/z 1146.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.29 (dd, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 4.9, 4.4, 2.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 4H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 8.2, 7.0 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 2H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.31 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 4H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.40 - 3.34 (m, 2H), 2.95 - 2.70 (m, 4H), 2.30 - 2.18 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 2H), 1.22 - 1.04 (m, 13H), 1.02 (s, 3H)。

20

30

【1 0 2 5】

【化 3 6 2】



10

【1026】

実施例 171

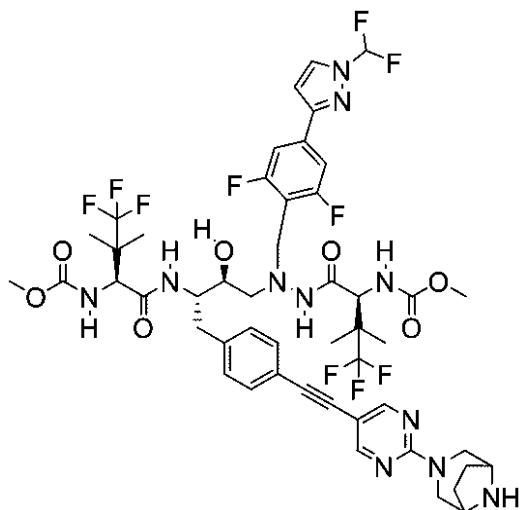
20

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - ((2 - (8 - (オキセタン-3-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) ピリミジン-5-イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (171)。中間体: P4、A3、および S7。MS (ESI) m/z 1156.4 [M+H]⁺。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.43 (s, 2H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 59.8 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.72 (dd, J = 8.2, 4.9 Hz, 2H), 4.67 (s, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 4H), 3.85 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.41 - 3.28 (m, 2H), 2.87 - 2.75 (m, 3H), 2.68 (dd, J = 12.6, 9.1 Hz, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.95 - 1.83 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

30

【1027】

【化 3 6 3】



10

【1028】

実施例 172

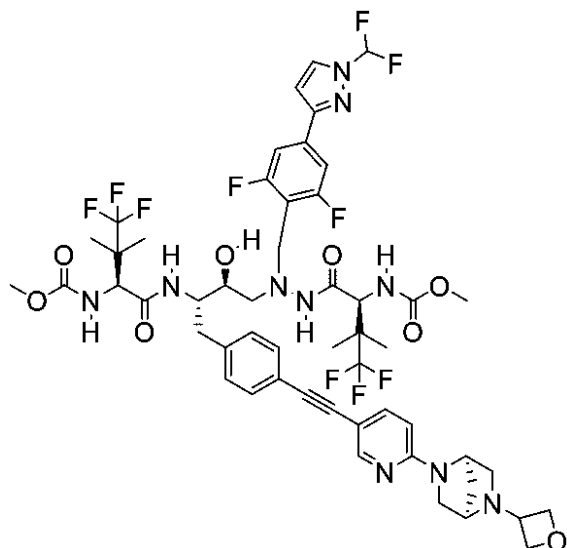
((5S, 8S, 9S, 14S) - 8 - (4 - ((2 - (3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (172)。中間体：P4、A3、および S36。MS (ESI) m/z 1100.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.41 (s, 2H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 59.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 4.35 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 5H), 3.85 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.69 - 3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 3.25 (s, 1H), 2.87 - 2.61 (m, 4H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.94 (s, 3H)。

20

30

【1029】

【化 3 6 4】



10

【1 0 3 0】

実施例 1 7 3

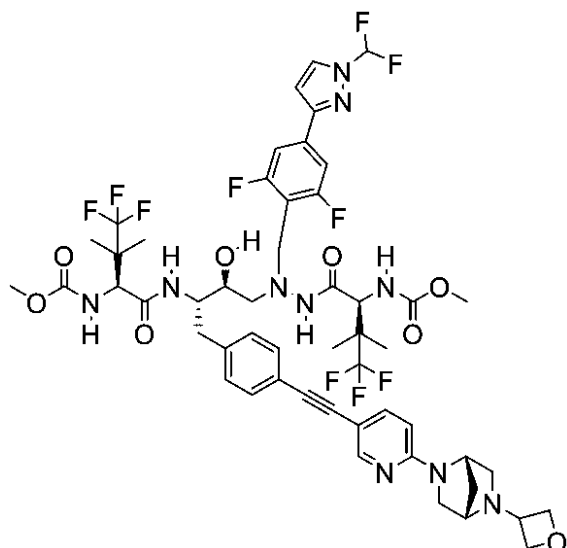
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - ((1 R , 4 R) -
 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 -
 イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (
 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサー - 4 , 7 , 1
 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 7 3) 。中間
 体 : P 4 、 A 3 、 および S 6 。 MS (ESI) m/z 1141.5 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz
 , メタノール - d₄) δ 8.29 - 8.23 (m , 1 H) , 8.17 (d , J = 9.4 Hz , 1 H) ,
 8.10 (d , J = 2.7 Hz , 1 H) , 7.69 (dd , J = 8.6 , 2.1 Hz , 1 H) , 7.53
 (t , J = 59.7 Hz , 1 H) , 7.45 (d , J = 8.2 Hz , 2 H) , 7.32 (d , J =
 7.9 Hz , 2 H) , 7.22 (d , J = 8.1 Hz , 2 H) , 7.13 (d , J = 9.8 Hz , 1 H) ,
 6.94 (d , J = 2.7 Hz , 1 H) , 6.80 (d , J = 10.2 Hz , 1 H) , 6.71 - 6.
 63 (m , 1 H) , 5.07 - 5.01 (m , 1 H) , 4.72 - 4.68 (m , 1 H) , 4.64 - 4.54
 (m , 2 H) , 4.52 - 4.49 (m , 1 H) , 4.47 - 4.41 (m , 1 H) , 4.30 (d , J =
 10.0 Hz , 1 H) , 4.20 - 4.08 (m , 2 H) , 3.94 (d , J = 13.1 Hz , 1 H) , 3
 .79 (d , J = 11.0 Hz , 1 H) , 3.72 (d , J = 11.7 Hz , 1 H) , 3.69 (s , 3 H)
 , 3.66 (s , 3 H) , 2.93 - 2.82 (m , 3 H) , 2.81 - 2.73 (m , 1 H) , 2.33 (s ,
 2 H) , 1.16 (s , 3 H) , 1.15 (s , 3 H) , 1.11 (s , 3 H) , 1.02 (s , 3 H) 。

20

30

【1 0 3 1】

【化 3 6 5】



10

【1 0 3 2】

実施例 1 7 4

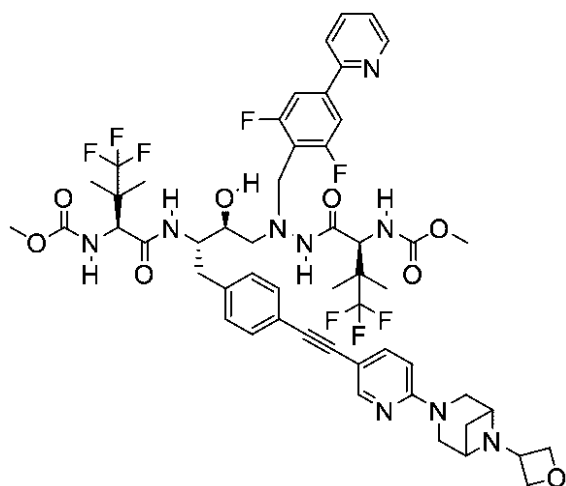
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
 ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
 オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - ((1 S , 4 S) -
 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 -
 イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (
 1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサー - 4 , 7 , 1
 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 7 4) 。中間
 体 : P 4 、 A 3 、 および S 3 0 。 MS (ESI) m/z 1141.6 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 M
 Hz , メタノール - d₄) δ 8.25 (dd , J = 2.2 , 0.8 Hz , 1H) , 8.17 (d , J =
 9.4 Hz , 1H) , 8.10 (d , J = 2.7 Hz , 1H) , 7.74 - 7.68 (m , 1H) , 7.5
 3 (t , J = 59.6 Hz , 1H) , 7.45 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.32 (d , J =
 7.9 Hz , 2H) , 7.22 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 7.13 (d , J = 9.9 Hz , 1H
) , 6.94 (d , J = 2.8 Hz , 1H) , 6.80 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 6.71 - 6
 .61 (m , 1H) , 5.05 (s , 1H) , 4.99 - 4.93 (m , 1H) , 4.70 (dd , J = 8.4
 , 4.5 Hz , 1H) , 4.64 - 4.53 (m , 2H) , 4.51 (s , 1H) , 4.44 (d , J = 9
 .8 Hz , 1H) , 4.30 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.18 - 4.10 (m , 2H) , 3.94
 (d , J = 13.1 Hz , 1H) , 3.79 (dd , J = 11.9 , 2.2 Hz , 1H) , 3.76 -
 3.70 (m , 1H) , 3.69 (s , 3H) , 3.66 (s , 3H) , 2.94 - 2.73 (m , 4H) , 2.3
 3 (s , 2H) , 1.16 (s , 3H) , 1.14 (s , 3H) , 1.11 (s , 3H) , 1.02 (s , 3H)
 。

20

30

【1 0 3 3】

【化 3 6 6】



10

【1 0 3 4】

実施例 1 7 5

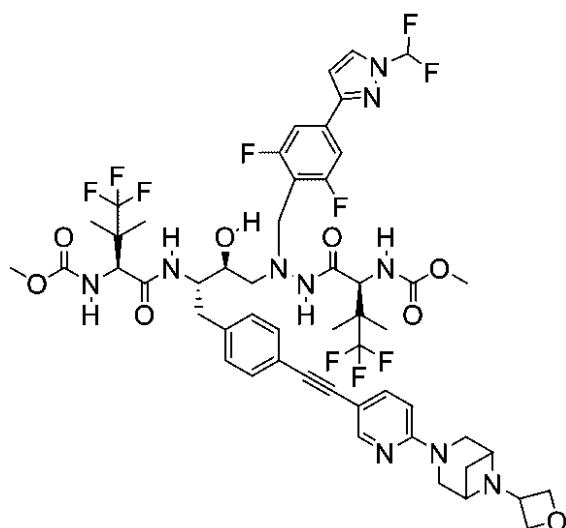
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (6 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 7 5) 。 中間体 : P 2 8 、 A 3 、 および S 4 。 MS (ESI) m/z 1102 . 4 [M + H] ⁺ . ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.66 (d , J = 5.0 Hz , 1H) , 8.33 (d , J = 2.2 Hz , 1H) , 8.14 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 8.03 - 7.88 (m , 2H) , 7.74 (dd , J = 8.7 , 2.3 Hz , 1H) , 7.60 (d , J = 8.5 Hz , 2H) , 7.46 (t , J = 6.1 Hz , 1H) , 7.34 (d , J = 7.8 Hz , 2H) , 7 . 23 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.11 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 6.78 (d , J = 8.8 Hz , 2H) , 4.97 (s , 3H) , 4.62 (dd , J = 8.1 , 4.1 Hz , 2H) , 4.44 (d , J = 8.2 Hz , 1H) , 4.34 - 4.26 (m , 1H) , 4.26 - 4.07 (m , 4H) , 3.98 (d , J = 13.1 Hz , 2H) , 3.79 - 3.71 (m , 1H) , 3.70 (s , 3H) , 3 . 64 (s , 3H) , 2.99 - 2.85 (m , 3H) , 2.84 - 2.74 (m , 1H) , 2.11 (d , J = 11.2 Hz , 1H) , 1.16 (s , 3H) , 1.15 (s , 3H) , 1.13 (s , 3H) , 1.03 (s , 3H) 。

20

30

【1 0 3 5】

【化 3 6 7】



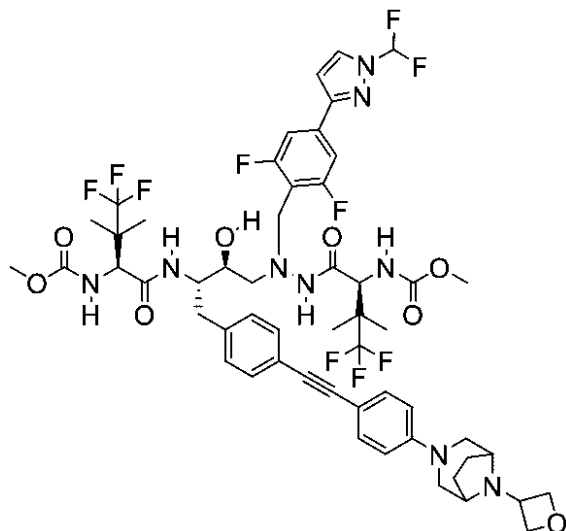
40

50

, 1H), 4.31 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 4H), 3.97 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.85 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.79 - 3.72 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 2.93 - 2.84 (m, 3H), 2.83 - 2.75 (m, 1H), 2.21 (q, $J = 11.1, 10.5$ Hz, 4H), 1.27 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, メタノール- d_4) δ -77.39, -77.73, -77.85, -114.65。

【1039】

【化369】



10

20

【1040】

実施例178

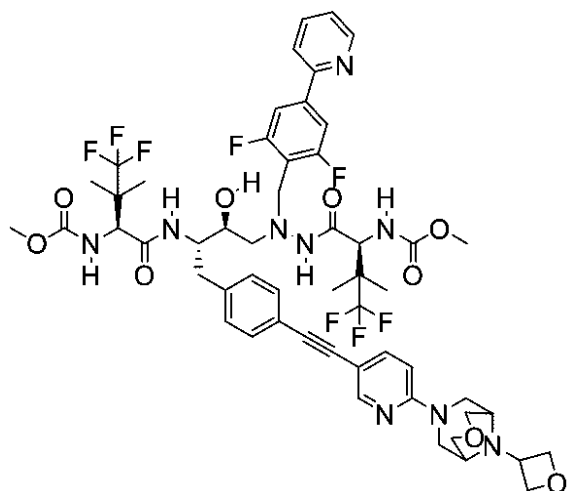
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - ((4 - (8 - (オキセタン-3-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) フェニル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (178)。中間体: P4、A3、およびS3。MS (ESI) m/z 1154.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.07 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.36 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.21 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.89 - 6.82 (m, 3H), 4.86 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.72 - 4.64 (m, 2H), 4.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 3H), 3.85 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.85 - 2.63 (m, 4H), 2.18 - 1.99 (m, 4H), 1.22 - 1.18 (m, 2H), 1.07 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, メタノール- d_4) δ -77.40, -77.49, -77.73, -96.96 (dd, $J = 60.0, 18.7$ Hz), -114.92。

30

40

【1041】

【化 3 7 0】



10

【1 0 4 2】

実施例 1 7 9

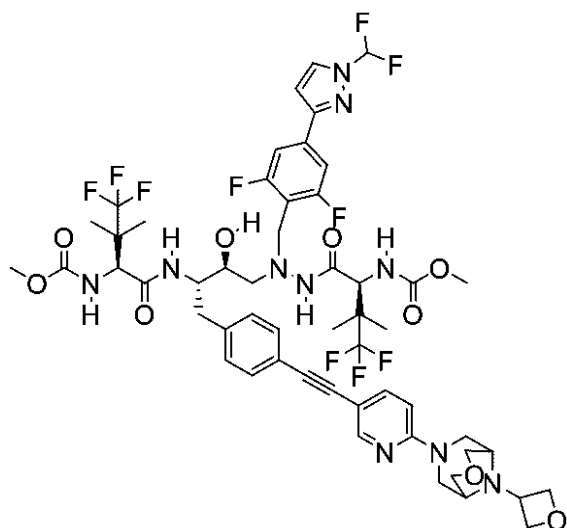
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (9 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 - オキサ - 7 , 9 - ジアザビシクロ [3 . 3 . 1] ノナン - 7 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 7 9) 。 中間体 : P 2 8 、 A 3 、 および S 1 。 MS (ESI) m/z 1133.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.66 (d , J = 4.8 Hz , 1H) , 8.21 - 8.10 (m , 2H) , 8.02 - 7.82 (m , 3H) , 7.60 (d , J = 8.6 Hz , 2H) , 7.46 (t , J = 6.3 Hz , 1H) , 7.36 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.25 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 7.19 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 4.82 - 4.76 (m , 2H) , 4.66 - 4.58 (m , 2H) , 4.51 - 4.41 (m , 1H) , 4.35 - 4.27 (m , 1H) , 4.23 - 4.13 (m , 2H) , 4.13 - 3.89 (m , 7H) , 3.78 - 3.72 (m , 2H) , 3.69 (s , 3H) , 3.68 - 3.65 (m , 3H) , 3.63 (s , 3H) , 3.18 - 3.08 (m , 2H) , 3.00 - 2.84 (m , 3H) , 2.84 - 2.74 (m , 1H) , 1.16 (s , 3H) , 1.15 (s , 3H) , 1.12 (s , 3H) , 1.03 (s , 3H) 。 ¹⁹F NMR (377 MHz , メタノール-d₄) δ -77.37 , -77.71 , -77.99 , -114.58 。

20

30

【1 0 4 3】

【化 3 7 1】



40

【1 0 4 4】

50

実施例 180

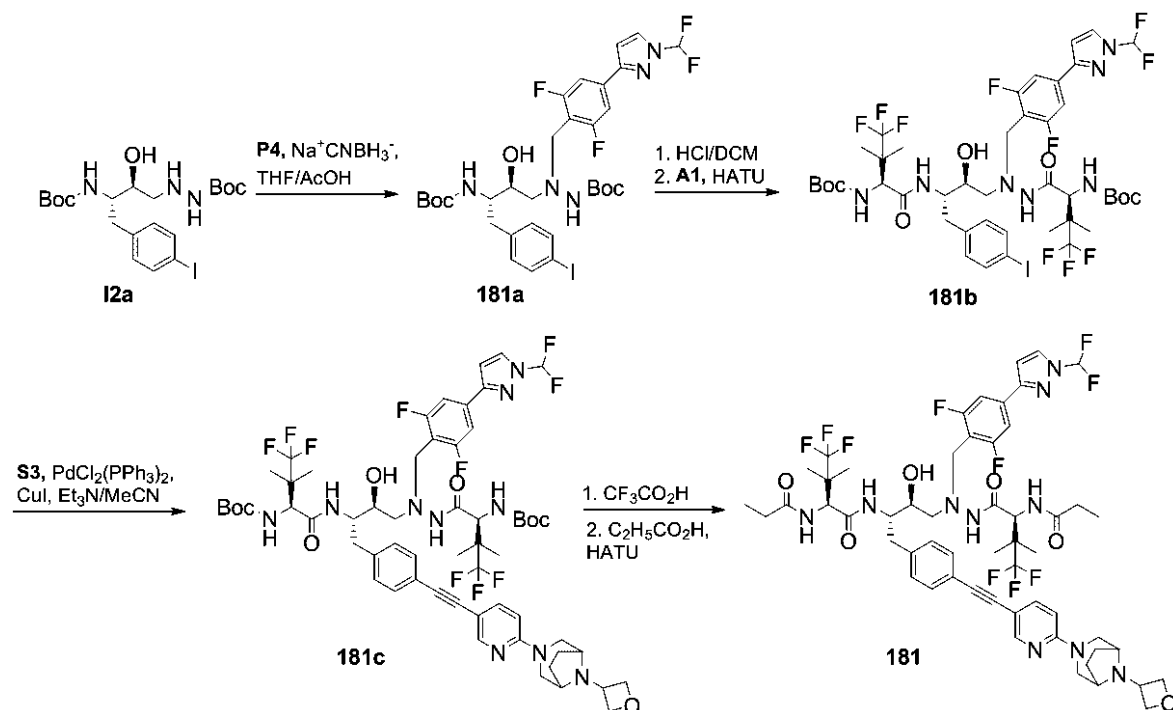
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - ((6 - (9 - (オキセタン-3-イル) - 3-オキサー-7, 9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル (180)。中間体: P4、A3、およびS1。MS (ESI) m/z 1171.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.20 - 8.13 (m, 2H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.80 - 4.75 (m, 1H), 4.74 - 4.67 (m, 1H), 4.62 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.46 - 4.40 (m, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.00 (m, 6H), 3.99 - 3.89 (m, 3H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.12 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.98 - 2.72 (m, 4H), 1.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。¹⁹F NMR (377 MHz, メタノール-d₄) δ -77.38, -77.71, -77.85, -96.97 (dd, J = 59.7, 19.1 Hz), -114.93。

【1045】

実施例 181

【1046】

【化372】



【1047】

2 - ((2S, 3S) - 3 - ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ) - 2-ヒドロキシ-4 - (4-ヨードフェニル)ブチル) - 2 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル)ヒドラジン-1-カルボン酸tert-ブチル (181a)の合成。表題化合物181aを、化合物1aの合成について提示した方法に従って、ただし代わりにI2aおよびP4を利用して調製した。MS (ESI) m/z 764.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.09

(d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 59.8$ Hz, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 2H), 7.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 4.03 (d, $J = 26.8$ Hz, 2H), 3.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 2.79 (tdd, $J = 20.0, 11.2, 6.9$ Hz, 2H), 1.37 (s, 8H), 1.31 (s, 7H). ^{19}F NMR (377 MHz, メタノール- d_4) δ -96.90 (d, $J = 59.8$ Hz), -115.32。

【1048】

((6S, 11S, 12S, 15S) - 9 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 17, 17, 17 - トリフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 12 - (4 - ヨードベンジル) - 2, 2, 16, 16 - テトラメチル - 4, 7, 14 - トリオキソ - 6 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 5, 8, 9, 13 - テトラアザヘプタデカン - 15 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (181b) の合成。表題化合物 181b を、中間体 I 2 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 181a および A 1 を利用して調製した。MS (ESI) m/z 1098.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【1049】

((6S, 11S, 12S, 15S) - 9 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 17, 17, 17 - トリフルオロ - 11 - ヒドロキシ - 2, 2, 16, 16 - テトラメチル - 12 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 4, 7, 14 - トリオキソ - 6 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 3 - オキサ - 5, 8, 9, 13 - テトラアザヘプタデカン - 15 - イル) カルバミン酸 tert - ブチル (181c) の合成。表題化合物 181c を、化合物 133 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 181b および S 3 を利用して調製した。MS (ESI) m/z 1239.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【1050】

(2S) - N - ((2S, 3S) - 4 - (1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - ((S) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3, 3 - ジメチル - 2 - プロピオンアミドブタノイル) ヒドラジニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (4 - ((2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) フェニル) ブタン - 2 - イル) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3, 3 - ジメチル - 2 - プロピオンアミドブタンアミド (181)。181c (355mg, 0.29mmol) の DCM (10mL) 中の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2mL) を添加し、この混合物を攪拌し、そして 18 時間後、この反応混合物を減圧下で濃縮し、そしてその粗製物質を DMF (3mL) に溶解させ、そして HATU (35.28mg, 0.16mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.13mL, 0.74mmol) を添加し、その後、プロピオン酸 (0.01mL, 0.16mmol) を添加した。この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を HPLC により精製して、181 を得た。MS (ESI) m/z 1152.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.20 (dd, $J = 2.3, 0.7$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.74 - 7.37 (m, 4H), 7.37 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.12 (m, 2H), 6.95 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.70 (dd, $J = 9.1, 0.8$ Hz, 1H), 4.83 - 4.71 (m, 3H), 4.66 (s, 1H), 4.59 (dd, $J = 6.3, 5.4$ Hz, 3H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 4.00 - 3.84 (m, 4H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 3.13 (dd, $J = 12.0, 2.2$ Hz, 3H), 2.95 - 2.71 (m, 4H), 2.21 (ttd, $J = 7.5, 5.0, 2.3$ Hz, 4H), 1.97 - 1.90 (m, 2H), 1.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 1.18 (d, $J = 9.3$ Hz, 7H), 1.16 - 1.00 (m, 13H)。

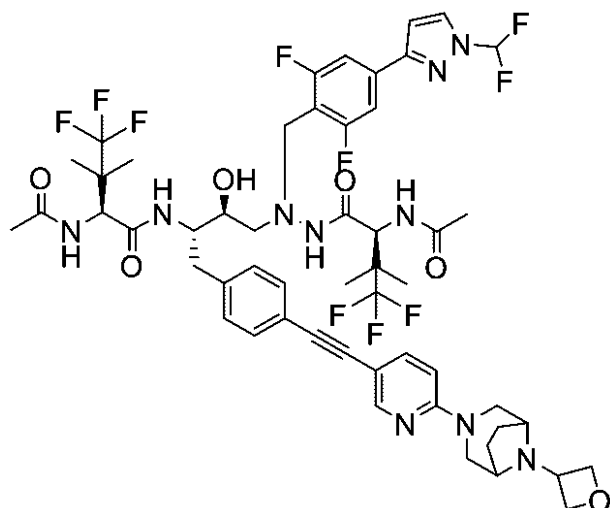
30

40

【1051】

50

【化 3 7 3】



10

【1052】

実施例 182

(2S)-2-アセトアミド-N-((2S,3S)-4-(2-((S)-2-アセトアミド-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタノイル)-1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)ヒドラジニル)-3-ヒドロキシ-1-(4-((6-(8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ブタン-2-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチルブタンアミド(182)。表題化合物182を、化合物181の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに中間体：P4、A1、S3および酢酸を利用して調製した。MS (ESI) m/z 1123.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.18 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.72 - 7.35 (m, 4H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 2H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 3H), 4.63 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, J = 6.3, 5.4 Hz, 3H), 4.15 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 3.98 - 3.65 (m, 5H), 3.11 (dd, J = 12.0, 2.2 Hz, 3H), 2.98 - 2.67 (m, 4H), 2.13 (d, J = 10.3 Hz, 0H), 1.98 - 1.83 (m, 9H), 1.68 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 1.17 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 0H)。

20

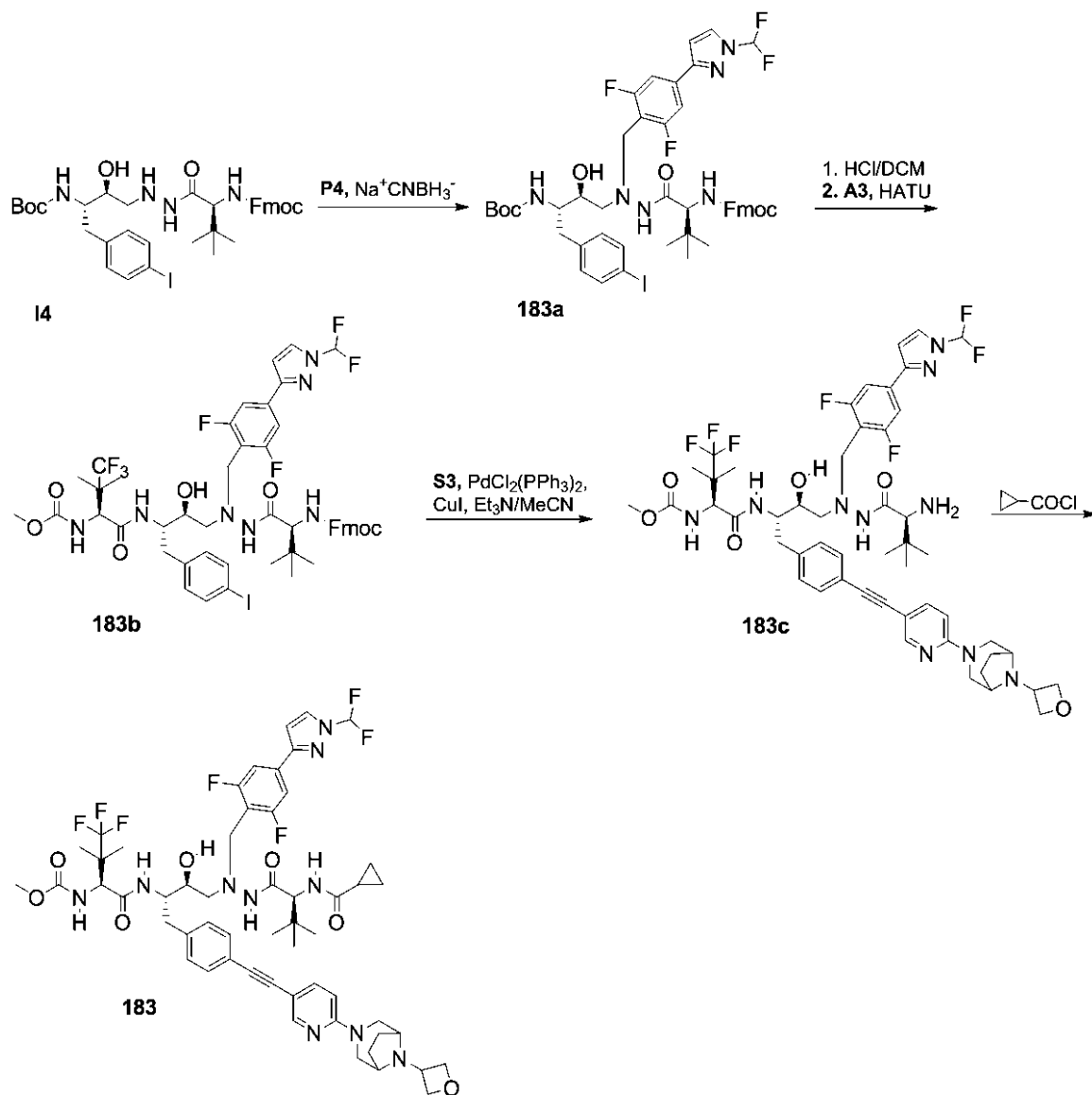
30

【1053】

実施例 183

【1054】

【化 3 7 4】



【1 0 5 5】

((S)-1-(2-((2S, 3S)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-hydroxy-4-(4-iodophenyl)butyl)-2-(4-(1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2, 6-difluorobenzyl)hydrazinyl)-3, 3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate (9H-fluorenyl-9-yl)methyl (183a) の合成。表題化合物 183a を、化合物 133a の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに I 4 および P 4 を利用して調製した。MS (ESI) m/z 999.3 $[M+H]^+$ 。

【1 0 5 6】

((5S, 8S, 9S, 14S)-11-(4-(1-(difluoromethyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2, 6-difluorobenzyl)-9-hydroxy-8-(4-iodobenzyl)-15, 15-dimethyl-3, 6, 13-trioxo-5-(1, 1, 1-trifluoro-2-methylpropan-2-yl)-2-oxa-4, 7, 11, 12-tetraazahexadecan-14-yl)carbamate (9H-fluorenyl-9-yl)methyl (183b) の合成。表題化合物 183b を、化合物 133b の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 4a および A 3 を利用して調製した。MS (ESI) m/z 1124.6 $[M+H]^+$ 。

【1 0 5 7】

((2S)-1-(((2S, 3S)-4-(2-((S)-2-amino-3, 3-dimethyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate (9H-fluorenyl-9-yl)methyl (183c) の合成。表題化合物 183c を、化合物 133c の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 4a および A 3 を利用して調製した。MS (ESI) m/z 1124.6 $[M+H]^+$ 。

10

20

30

40

50

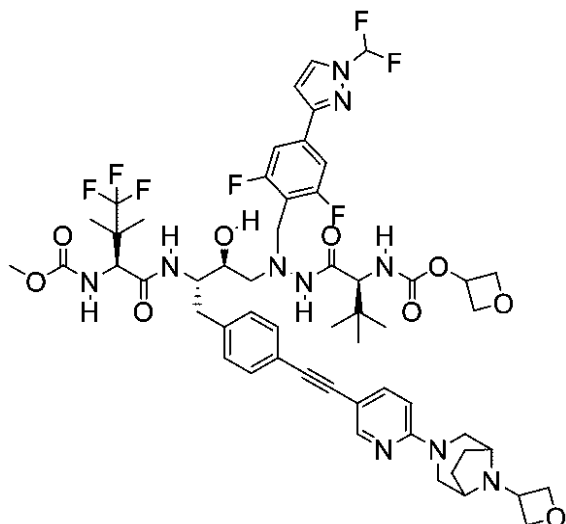
メチルブタノイル) - 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) ヒドラジニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (4 - (6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸メチル (183c) の合成。表題化合物 183c を、化合物 133 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 183b および S3 を利用して調製した。MS (ESI) m/z 1043.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.29 (dd, $J = 2.3, 0.7$ Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 7.75 - 7.65 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 59.8$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 6.94 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.86 (dd, $J = 9.0, 0.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.99 - 4.93 (m, 3H), 4.84 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 3H), 4.26 - 4.06 (m, 5H), 3.81 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.65 (s, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 3H), 2.97 - 2.76 (m, 4H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.97 (s, 9H)。

【1058】

((2S) - 1 - ((2S, 3S) - 4 - (2 - ((S) - 2 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) ヒドラジニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) フェニル) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸メチル (183) の合成。183c (45mg、0.33mmol) の DCM (1mL) 中の溶液に、 Et_3N (0.03ml、0.23mmol) を 5℃ で添加し、シクロプロパンカルボニルクロリド (3.54 μ l、0.39mmol) を添加し、そしてこの混合物を 10 分間攪拌し、次いで MeOH で希釈し、減圧下で濃縮し、そしてその残渣を HPLC により精製して、183 を得た。MS (ESI) m/z 1111.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.35 - 8.26 (m, 1H), 8.18 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 59.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 5.03 - 4.94 (m, 2H), 4.84 - 4.77 (m, 3H), 4.44 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.21 - 4.06 (m, 5H), 3.96 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.39 (s, 1H), 2.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.88 - 2.73 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.75 (dd, $J = 8.2, 3.6$ Hz, 2H)。

【1059】

【化 3 7 5】



10

【1060】

実施例 184

((2S) - 1 - (((2S, 3S) - 4 - (1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 2 - ((S) - 3, 3-ジメチル-2 - (((オキセタン-3-イルオキシ) カルボニル) アミノ) ブタノイル) ヒドラジニル) - 3 - ヒドロキシ-1 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン-3-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ブタン-2-イル) アミノ) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル) カルバミン酸メチル。中間体：P4、A3、S3および炭酸4-ニトロフェニル オキセタン-3-イル。MS (ESI) m/z 1143.6

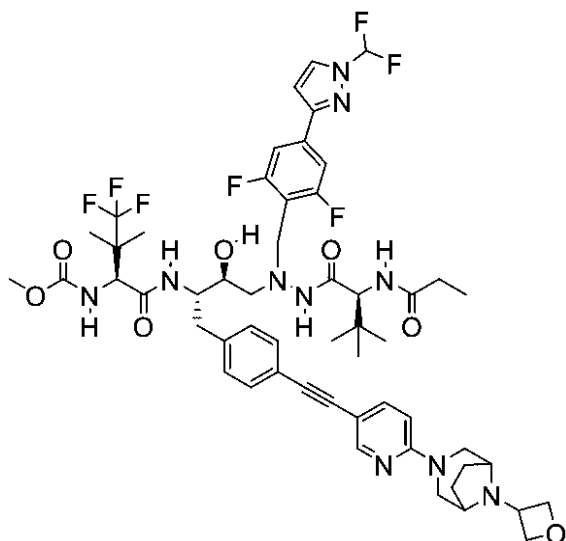
20

[M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.25 - 8.19 (m, 1H), 8.09 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 1H), 7.44 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.13 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.76 - 4.68 (m, 2H), 4.51 (dt, J = 23.0, 6.4 Hz, 2H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.12 - 3.99 (m, 5H), 3.87 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.70 - 3.62 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.30 (s, 1H), 2.89 - 2.60 (m, 5H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.24 - 1.17 (m, 2H), 1.05 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.78 (s, 9H)。

30

【1061】

【化 3 7 6】



10

【1062】

実施例 185

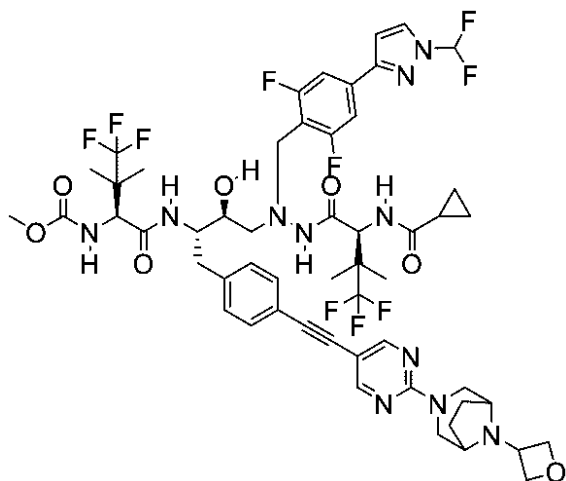
((2S) - 1 - (((2S, 3S) - 4 - (1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 2 - ((S) - 3, 3-ジメチル-2-プロピオンアミドブタノイル) ヒドラジニル) - 3-ヒドロキシ-1 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン-3-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) フェニル) ブタン-2-イル) アミノ) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル) カルバミン酸メチル。中間体：P4、A3、S3および塩化プロピオニル。MS (ESI) m/z 1099.6 M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.22 - 8.18 (m, 1H), 8.08 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 59.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.87 (dd, J = 8.1, 6.9 Hz, 2H), 4.73 - 4.69 (m, 2H), 4.36 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 3H), 4.09 - 4.02 (m, 4H), 4.01 - 3.96 (m, 1H), 3.86 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 2H), 2.84 - 2.64 (m, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.03 - 0.97 (m, 6H), 0.77 (s, 9H)。

20

30

【1063】

【化 3 7 7】



10

【1 0 6 4】

実施例 1 8 6

((2 S) - 1 - (((2 S , 3 S) - 4 - (2 - ((S) - 2 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) ヒドラジニル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (4 - ((2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) フェニル) ブタン - 2 - イル) アミノ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸メチル (1 8 6) 。 中間体 : P 4 、 A 3 、 S 7 およびシクロプロパンカルボン酸。MS (ESI) m/z 1167.0 M+H ⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.52 (s , 2H) , 8.22 (d , J = 9.6 Hz , 1H) , 8.14 (d , J = 9.4 Hz , 1H) , 8.09 (d , J = 2.7 Hz , 1H) , 7.52 (t , J = 59.9 Hz , 1H) , 7.45 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.34 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.23 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 6.92 (d , J = 2.8 Hz , 1H) , 6.75 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.96 (t , J = 7.6 Hz , 2H) , 4.82 - 4.77 (m , 2H) , 4.75 (s , 1H) , 4.65 (d , J = 9.7 Hz , 1H) , 4.43 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.23 - 4.07 (m , 4H) , 3.92 (d , J = 13.0 Hz , 1H) , 3.74 (d , J = 8.6 Hz , 1H) , 3.69 (s , 3H) , 3.45 (d , J = 14.5 Hz , 2H) , 2.97 - 2.82 (m , 3H) , 2.81 - 2.69 (m , 1H) , 2.27 - 2.10 (m , 2H) , 2.03 - 1.89 (m , 2H) , 1.74 - 1.63 (m , 1H) , 1.19 (s , 3H) , 1.13 (s , 3H) , 1.10 (s , 3H) , 1.06 (s , 3H) , 0.97 - 0.88 (m , 1H) , 0.87 - 0.70 (m , 3H) 。

20

30

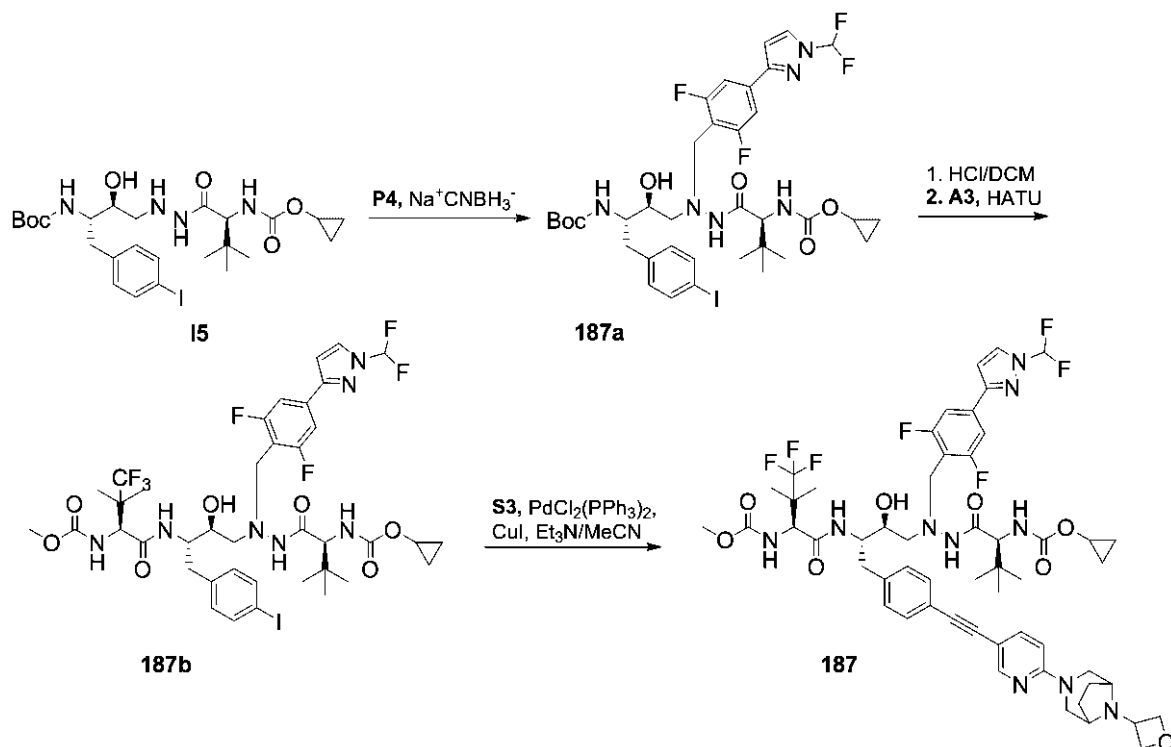
【1 0 6 5】

実施例 1 8 7

【1 0 6 6】

40

【化 3 7 8】



【1 0 6 7】

((S) - 1 - (2 - ((2S, 3S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 2-ヒドロキシ-4-(4-ヨードフェニル) ブチル) - 2 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) ヒドラジニル) - 3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル) カルバミン酸シクロプロピル (187a) の合成。表題化合物 187a を、化合物 133a の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに I 5 および P 4 を利用して調製した。MS (ESI) m/z 861.1[M+H]⁺。

【1 0 6 8】

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 9-ヒドロキシ-8 - (4-ヨードベンジル) - 15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸シクロプロピル (187b) の合成。表題化合物 187b を、化合物 133b の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 5a を利用して調製した。MS (ESI) m/z 986.5 [M+H]⁺。

【1 0 6 9】

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン-3-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸シクロプロピル (187) の合成。表題化合物 187 を、化合物 133 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに 187b および S 3 を利用して調製した。MS (ESI) m/z 1127.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.33 - 8.25 (m, 1H), 8.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.53 (d, J = 59.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz,

10

20

30

40

50

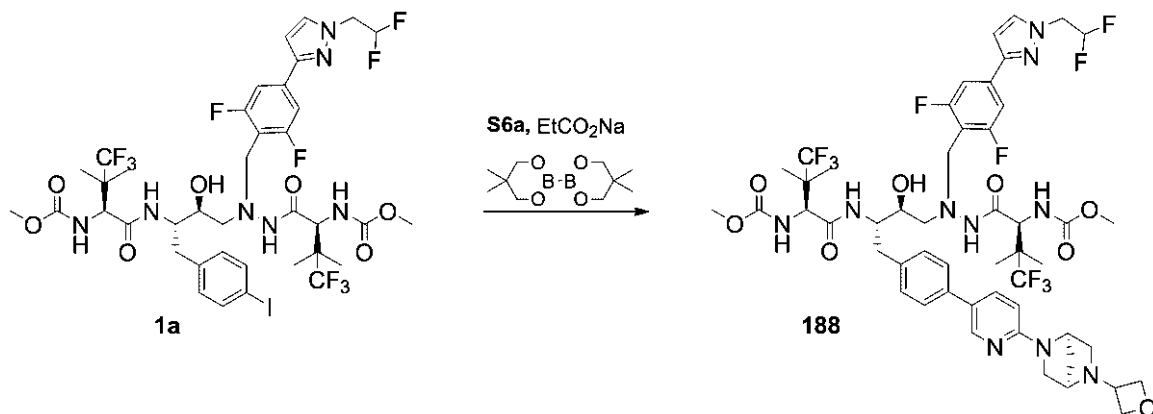
2H), 6.93 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.81 (dd, $J = 8.2, 5.2$ Hz, 2H), 4.44 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 4.23 - 4.06 (m, 4H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.97 - 2.73 (m, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 2H), 1.16 - 1.12 (m, 3H), 1.10 (s, 3H), 0.85 (s, 9H), 0.68 - 0.58 (m, 4H)。

【1070】

実施例188

【1071】

【化379】



【1072】

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - (6 - ((1R, 4R) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル)ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル)カルバミン酸メチル(188)の合成。S6a (59.8 mg, 0.167 mmol)、ビス(ネオペンチルグリコロート)ジボロン(38 mg, 0.168 mmol)、プロピオン酸カリウム(44.5 mg, 0.397 mmol)およびPd(PPh₃)₂Cl₂(2.8 mg, 0.004 mmol)の2-Me THF (1 mL)中の懸濁物を、アルゴンで15分間脱気し、次いで90℃で一晩加熱した。室温まで冷却し、次いでH₂O中1Mのリン酸カリウム(0.39 mL)を添加し、そして5分間脱気した。2-Me THF (1 mL)中のPd(tBu₂PPh)₂Cl₂(4.5 mg, 0.007 mmol)および1a(100 mg, 0.1 mmol)を添加し、そしてさらに5分間脱気した。65℃で加熱した。この反応混合物を室温まで冷却した。EtOAcで希釈し、そしてブラインで洗浄した。分離した有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そして減圧下で濃縮し、その残渣をHPLCにより精製し、そしてその生成物を凍結乾燥させて、188を得た。MS (ESI) m/z 1131.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.32 - 5.96 (m, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.61 (d, $J = 8.2, 4.7$ Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 3H), 4.45 (dd, $J = 14.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 4.21 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.04 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.54 (s, 4H), 3.47 (s, 3H), 2

10

20

30

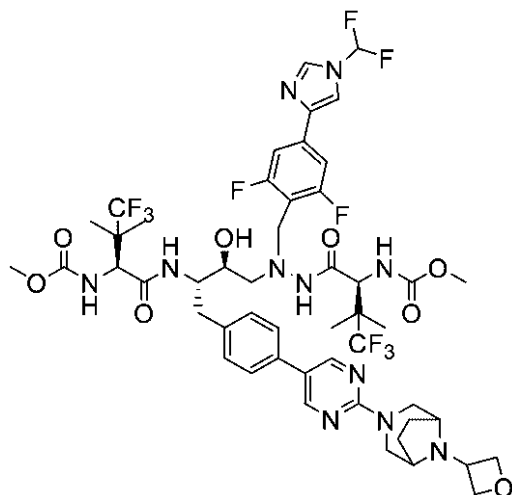
40

50

.92 - 2.73 (m, 4H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.05 (d, J = 4.5 Hz, 7H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

【1073】

【化380】



10

【1074】

実施例189

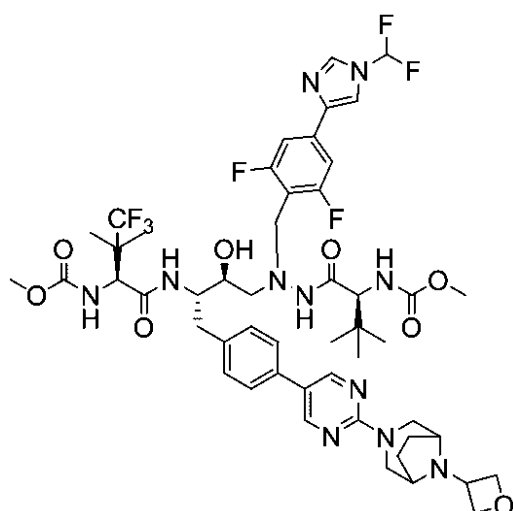
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - (2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (189)。中間体: I2、P1およびS7a。MS (ESI) m/z 1132.9 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.65 (s, 2H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.59 (t, J = 60.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.9 Hz, 0H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.83 (dd, J = 8.3, 5.3 Hz, 2H), 4.47 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.39 - 4.23 (m, 1H), 4.13 (d, J = 13.3 Hz, 5H), 3.93 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 3.03 - 2.73 (m, 4H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 2.01 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 1.14 (d, J = 5.2 Hz, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

【1075】

20

30

【化 3 8 1】



10

【1076】

実施例 190

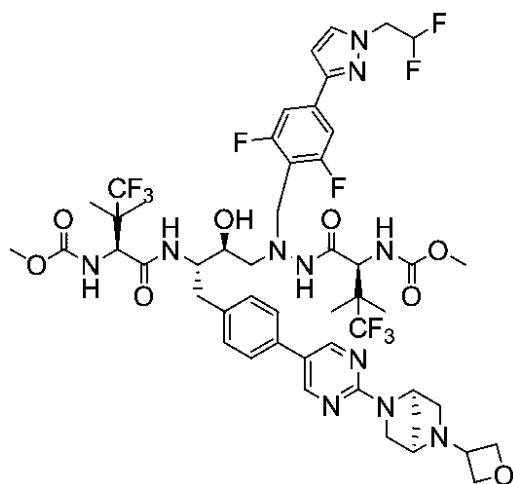
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - (2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (190)。中間体: I 3、P 1 および S 7 a。MS (ESI) m/z 1079.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.56 (s, 2H), 8.20 - 8.03 (m, 2H), 7.92 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 59.9 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.9, 8.2 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 10.0 Hz, 0H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.75 - 4.63 (m, 2H), 4.54 - 4.34 (m, 1H), 4.11 - 3.95 (m, 3H), 3.86 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 3.37 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.83 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.92 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.75 (s, 8H)。

20

30

【1077】

【化 3 8 2】



40

【1078】

実施例 191

50

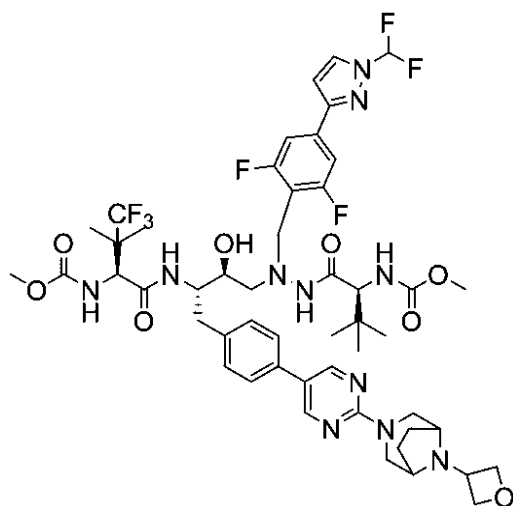
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - (2 - ((1 R , 4 R) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル。 (1 9 1) 中間体 : I 2、P 1 0 および S 6 a。MS (ESI) m/z 1132.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.64 (s, 2H), 8.14 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 0H), 7.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 15.4, 7.4 Hz, 1H), 7.50 - 7.21 (m, 6H), 7.09 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.21 (tt, J = 55.3, 3.9 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 5.02 - 4.89 (m, 2H), 4.73 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.59 (td, J = 14.1, 13.7, 6.4 Hz, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.46 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.99 - 3.87 (m, 2H), 3.87 - 3.69 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 3H), 2.84 - 2.73 (m, 1H), 2.34 (s, 2H), 1.44 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.29 (s, 2H), 1.26 (s, 2H), 1.14 (d, J = 4.9 Hz, 6H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。

10

【 1 0 7 9 】

20

【 化 3 8 3 】



30

【 1 0 8 0 】

実施例 1 9 2

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - (2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 9 2)。中間体 : I 3、P 4 および S 7 a。MS (ESI) m/z 1078.1 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.65 (s, 3H), 8.14 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.52 (t, J = 59.8 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 12.4, 8.0 Hz, 6H), 7.31 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 6.92 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 6.83 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.46 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 13.6 Hz, 7H), 3.97 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.62 (s, 5H), 3.56 (s,

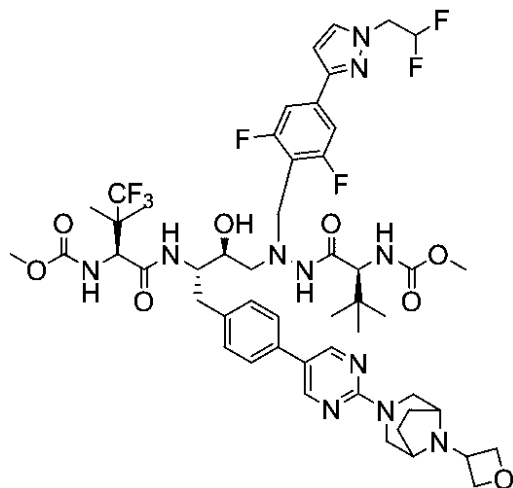
40

50

4H), 3.46 (d, $J = 14.3$ Hz, 4H), 2.92 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.81 (d, $J = 10.7$ Hz, 3H), 2.21 (d, $J = 11.4$ Hz, 3H), 2.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 3H), 1.27 (d, $J = 13.9$ Hz, 1H), 1.13 (s, 6H), 1.10 (s, 5H), 0.84 (s, 14H)。

【1081】

【化384】



10

【1082】

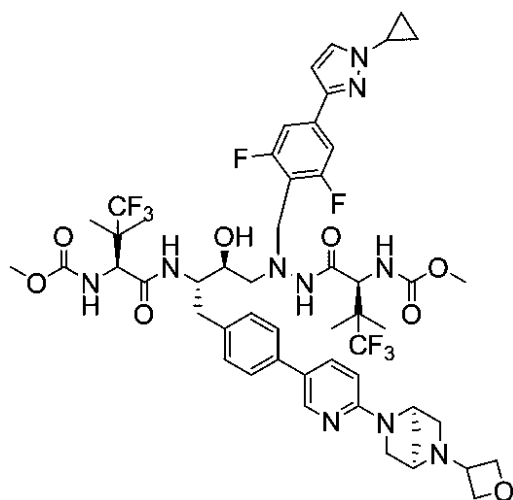
実施例193

((5S, 8S, 9S, 14S)-11-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-8-(4-(2-(8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリミジン-5-イル)ベンジル)-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(193)。中間体：I3、P10およびS7a。MS (ESI) m/z 1092.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.65 (s, 2H), 8.14 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 17.0$, 8.2 Hz, 4H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.21 (tt, $J = 55.4$, 3.9 Hz, 1H), 4.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 4.59 (td, $J = 14.3$, 4.0 Hz, 2H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.12 (d, $J = 20.4$ Hz, 4H), 3.96 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 2.80 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 2.26 - 2.10 (m, 2H), 2.01 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.85 (s, 9H)。

30

【1083】

【化 3 8 5】



10

【1 0 8 4】

実施例 1 9 4

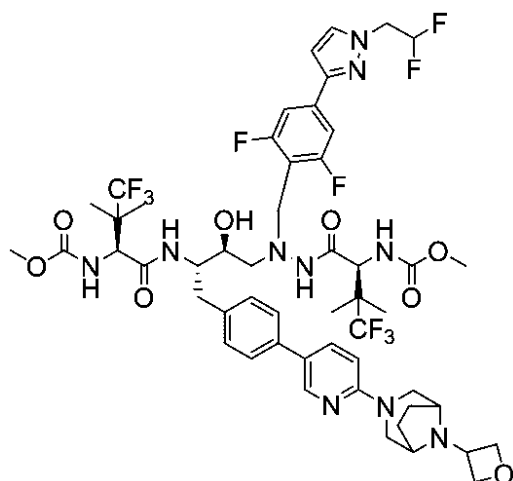
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - (6 - ((1 R , 4 R) - 5 - (オキシタン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 9 4) 。 中間体 : I 2 、 P 1 3 および S 6 a 。 MS (ESI) m/z 1092.3 [M+H]⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.20 (s , 1H) , 8.10 (d , J = 9.2 Hz , 1H) , 7.87 (d , J = 9.0 Hz , 1H) , 7.60 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 7.32 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.23 (dd , J = 14.4 , 8.2 Hz , 4H) , 6.76 (d , J = 9.4 Hz , 2H) , 6.54 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 4.93 (s , 1H) , 4.61 - 4.53 (m , 1H) , 4.52 - 4.46 (m , 1H) , 4.45 - 4.27 (m , 2H) , 4.21 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.03 (d , J = 13.0 Hz , 2H) , 3.83 (d , J = 13.0 Hz , 1H) , 3.72 (d , J = 9.6 Hz , 1H) , 3.66 - 3.56 (m , 1H) , 3.55 (s , 3H) , 3.46 (s , 3H) , 2.82 (d , J = 7.2 Hz , 0H) , 2.70 (d , J = 9.8 Hz , 1H) , 2.22 (s , 2H) , 1.05 (d , J = 5.1 Hz , 8H) , 0.98 (d , J = 16.3 Hz , 3H) , 0.92 (s , 2H) 。

20

30

【1 0 8 5】

【化 3 8 6】



40

【1 0 8 6】

実施例 1 9 5

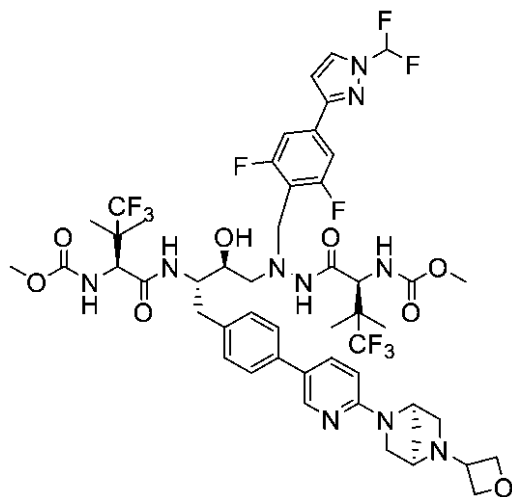
50

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - (6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 9 5) 。 中間体 : I 2 、 P 1 0 および S 3 c 。 MS (ESI) m/z 1146.1 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄)

δ 8.29 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.12 (tt, J = 55.3, 3.9 Hz, 1H), 4.86 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.74 - 4.66 (m, 2H), 4.51 (td, J = 14.3, 3.9 Hz, 2H), 4.45 - 4.33 (m, 2H), 4.26 - 4.09 (m, 3H), 4.03 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 3.84 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 3.32 (s, 1H), 3.29 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.91 - 2.73 (m, 2H), 2.70 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.01 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.05 (d, J = 3.7 Hz, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 2H)。

【 1 0 8 7 】

【 化 3 8 7 】



【 1 0 8 8 】

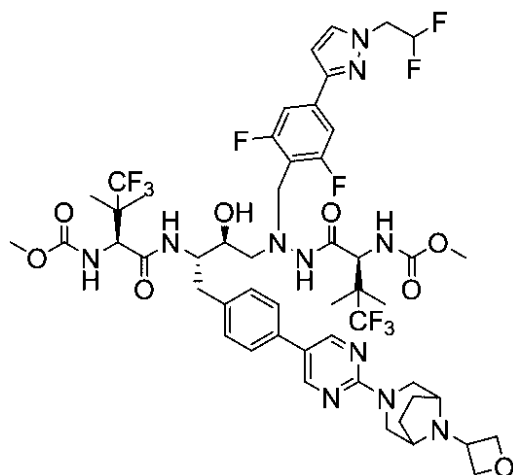
実施例 1 9 6

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - (6 - ((1 R , 4 R) - 5 - (オキセタン - 3 - イル) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 9 6) 。 中間体 : I 2 、 P 4 および S 6 a 。 MS (ESI) m/z 1117.2 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 11.9, 8.1 Hz, 3H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.75 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 5.01 - 4.89 (m, 1H), 4.59 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H)

, 4.51 (dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.37 (dd, $J = 19.9, 10.1$ Hz, 3H), 4.20 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.06 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.85 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.81 - 3.61 (m, 2H), 3.56 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 3.53 - 3.43 (m, 2H), 2.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 1H), 2.22 (s, 2H), 1.05 (s, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.92 (s, 3H)。

【1089】

【化388】



10

20

【1090】

実施例197

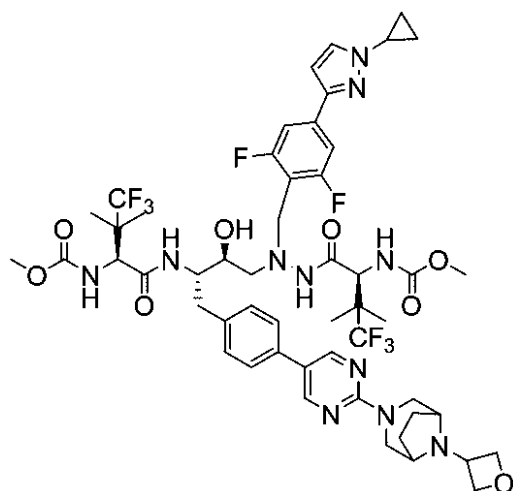
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - (2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (197)。中間体: I 2、P 10 および S 7 a。MS (ESI) m/z 1146.4 [M+H] ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.65 (s, 2H), 8.15 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.21 (tt, $J = 55.3, 4.0$ Hz, 1H), 4.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.84 - 4.73 (m, 4H), 4.60 (td, $J = 14.3, 3.9$ Hz, 2H), 4.49 - 4.42 (m, 1H), 4.33 - 4.26 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 4H), 3.94 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.81 - 3.71 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 2.99 - 2.74 (m, 4H), 2.28 - 2.12 (m, 2H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.15 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4) δ -77.37, -77.69, -77.80, -115.42, -125.27 (dt, $J = 55.2, 14.3$ Hz)。

30

40

【1091】

【化 3 8 9】



10

【1 0 9 2】

実施例 1 9 8

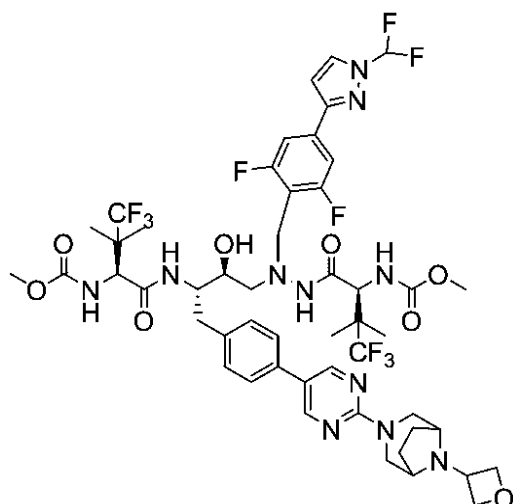
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - (2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (1 9 8) 。 中間体 : I 2 、 P 1 3 および S 7 a 。 MS (ESI) m/z 1122.5 [M+H]⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.56 (s , 2H) , 8.07 (d , J = 9.3 Hz , 1H) , 7.60 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 7.32 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.28 - 7.16 (m , 4H) , 7.03 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 6.75 (d , J = 9.8 Hz , 1H) , 6.54 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 4.87 (t , J = 7.6 Hz , 2H) , 4.76 - 4.70 (m , 2H) , 4.67 (s , 1H) , 4.37 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.21 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.12 - 3.99 (m , 4H) , 3.84 (d , J = 13.2 Hz , 1H) , 3.66 (s , 1H) , 3.60 (tt , J = 7.3 , 3.9 Hz , 1H) , 3.55 (s , 3H) , 3.47 (s , 3H) , 3.38 (d , J = 14.3 Hz , 2H) , 2.89 - 2.62 (m , 4H) , 2.18 - 2.06 (m , 2H) , 1.96 - 1.85 (m , 2H) , 1.12 - 0.93 (m , 13H) , 0.93 (s , 3H) 。

20

30

【1 0 9 3】

【化 3 9 0】



40

【1 0 9 4】

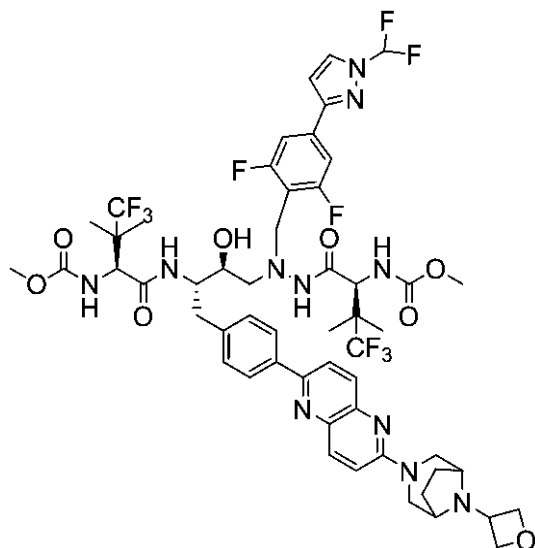
50

実施例 199

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - (2 - (8 - (オキセタン-3-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリミジン-5-イル) ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (199)。中間体: I 2、P 4 および S 7 a。MS (ESI) m/z 1132.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.56 (s, 2H), 8.08 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.9, 59.5 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.87 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.72 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.37 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 4H), 3.85 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.37 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.87 - 2.75 (m, 3H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 1.92 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 1.05 (s, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)。

【1095】

【化391】



【1096】

実施例 200

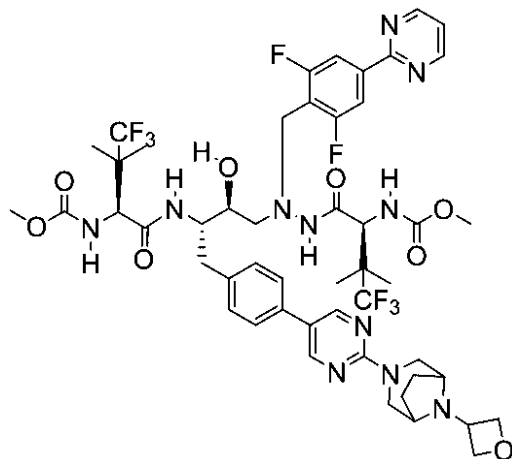
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8 - (4 - (6 - (8 - (オキセタン-3-イル) - 3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) - 1, 5-ナフチリジン-2-イル) ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル (200)。中間体: I 2、P 4 および S 3 1 b。MS (ESI) m/z 1182.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.22 - 8.04 (m, 3H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.44 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.74 (dd, J =

8.2, 5.1 Hz, 2H), 4.53 (d, $J = 14.1$ Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 4.21 (s, 1H), 4.16 - 4.01 (m, 4H), 3.86 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.44 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 3H), 2.95 - 2.63 (m, 5H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 1.05 (s, 6H), 1.02 (s, 3H), 0.93 (s, 3H)

。

【1097】

【化392】



10

【1098】

実施例201

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6-ジフルオロ-4-(ピリミジン-2-イル)ベンジル) - 16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(2-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリミジン-5-イル)ベンジル) - 3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(201)。中間体：I2、P16およびS7a。MS (ESI) m/z 1094.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.86 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14 (d, $J = 9.4$ Hz, 0H), 7.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.48 - 7.37 (m, 2H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 10.0$ Hz, 0H), 6.83 (d, $J = 9.9$ Hz, 0H), 4.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.83 (s, 8H), 4.53 - 4.41 (m, 0H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.23 - 4.07 (m, 2H), 3.98 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.78 (s, 0H), 3.65 (s, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.52 - 3.39 (m, 1H), 3.00 - 2.75 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 1H), 2.02 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.12 (d, $J = 13.2$ Hz, 5H), 1.02 (s, 1H)。

30

【1099】

実施例202

【1100】

40

202a

**S53, XPhos Pd G₂
XPhos, K₃PO₄**

202

10

((5 S, 8 S, 9 S, 14 S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 8 - (4 - ヨードベンジル) - 15, 15 - ジメチル - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (202a)。表題化合物 202a を、化合物 1a の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに P4 を利用して調製した。MS (ESI) m/z 1014.4 [M+H]⁺

20

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H -
ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフル
オロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - (6 - (6 - (オキセタン -
3 - イル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリジン - 3
- イル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2
- メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデ
カン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (2 0 2)

30

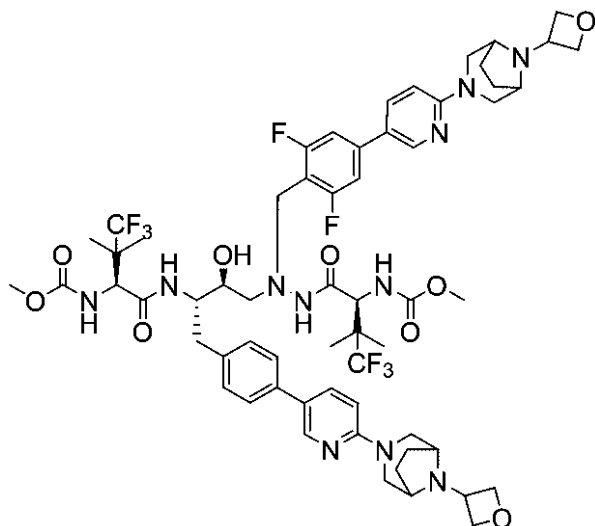
20 mL のバイアル内で、202a (50 mg、0.05 mmol)、S53 (38.1 mg、0.08 mmol)、XPhos Pd G2 (16.4 mg、0.01 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (5.6 mg、0.01 mmol) およびリン酸三カリウム (106 mg、0.5 mmol) の、ジオキサン (3 mL) および水 (1 mL) 中の溶液をアルゴンで10分間脱気した。この混合物を100℃まで1時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、MeOHで希釈し、セライトで濾過し、そしてその濾液を減圧下で濃縮した。その残渣をHPLCにより精製し、そしてその生成物を凍結乾燥させて、202を得た。MS (ESI) m/z 1117.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.31 (s, 1H), 8.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.8 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.1, 3.9 Hz, 4H), 7.22 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 2H), 6.78 (d, J = 9.8 Hz, 0H), 4.88 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.52 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 4H), 4.38 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.21 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 12.5 Hz, 4H), 3.87 (t, J = 14.4 Hz, 3H), 3.68 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 3.46 (s, 2H), 2.94 - 2.76 (m, 3H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.03 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.05 (s, 6H), 1.01 (s, 3H), 0.91 (s, 3H)。

40

【 1 1 0 3 】

50

【化 3 9 4】



10

【1104】

実施例 203

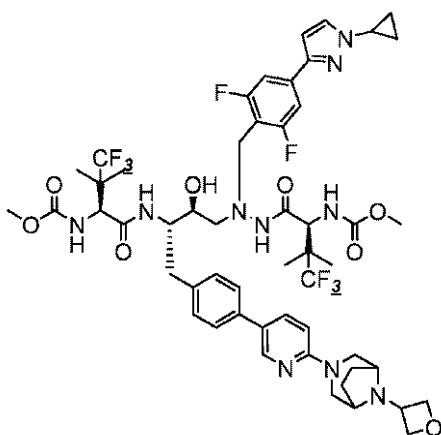
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - (6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - (6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (203))。中間体: I 2、P 22 および S 60。MS (ESI) m/z 1259.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 19.7, 9.0 Hz, 2H), 4.95 (dd, J = 7.5, 2.8 Hz, 4H), 4.85 - 4.72 (m, 5H), 4.61 - 4.24 (m, 7H), 4.16 (s, 6H), 3.73 - 3.44 (m, 6H), 3.44 - 3.34 (m, 3H), 2.99 - 2.73 (m, 2H), 2.35 - 2.21 (m, 3H), 1.29 (s, 18H), 1.19 - 0.96 (m, 10H)。

20

30

【1105】

【化 3 9 5】



40

【1106】

実施例 204

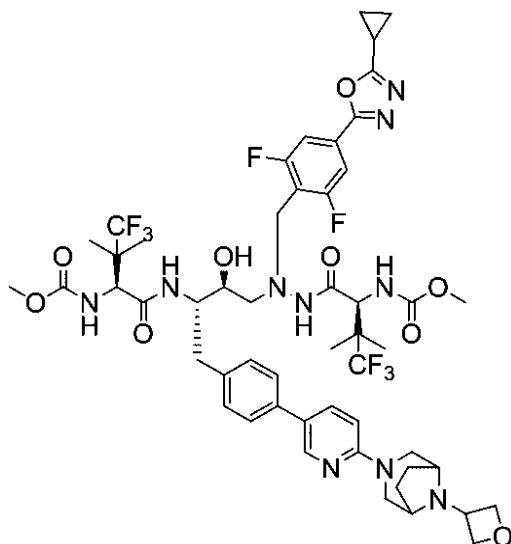
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - (6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - (6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (203))。中間体: I 2、P 22 および S 60。MS (ESI) m/z 1259.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.47 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 19.7, 9.0 Hz, 2H), 4.95 (dd, J = 7.5, 2.8 Hz, 4H), 4.85 - 4.72 (m, 5H), 4.61 - 4.24 (m, 7H), 4.16 (s, 6H), 3.73 - 3.44 (m, 6H), 3.44 - 3.34 (m, 3H), 2.99 - 2.73 (m, 2H), 2.35 - 2.21 (m, 3H), 1.29 (s, 18H), 1.19 - 0.96 (m, 10H)。

50

9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(204)。中間体: I 2、P 13およびS 60。MS (ESI) m/z 1121.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 0H), 7.69 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.22 (m, 7H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 59.0 Hz, 0H), 4.38 - 4.24 (m, 4H), 4.24 - 3.93 (m, 6H), 3.64 (d, J = 6.0 Hz, 5H), 3.56 - 3.39 (m, 6H), 2.09 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 1.42 - 0.62 (m, 16H)。

【1107】

【化396】



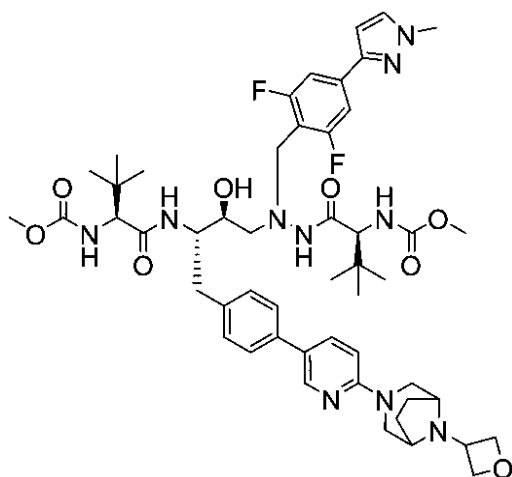
【1108】

実施例205

((5S, 8S, 9S, 14S)-11-(4-(5-シクロプロピル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(205)。中間体: I 3、P 40およびS 60。MS (ESI) m/z 1123.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.39 - 8.33 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 19.9, 9.2 Hz, 2H), 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 7.45 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.32 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 7.13 (dd, J = 21.7, 9.5 Hz, 2H), 4.99 - 4.83 (m, 4H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 5H), 4.18 (d, J = 11.8 Hz, 5H), 3.78 (s, 1H), 3.67 (s, 4H), 3.59 (d, J = 13.0 Hz, 7H), 3.01 - 2.76 (m, 5H), 2.35 - 2.23 (m, 4H), 2.14 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 1.32 - 1.10 (m, 19H), 1.10 - 0.95 (m, 5H)。

【1109】

【化 3 9 7】



10

【1 1 1 0】

実施例 2 0 6

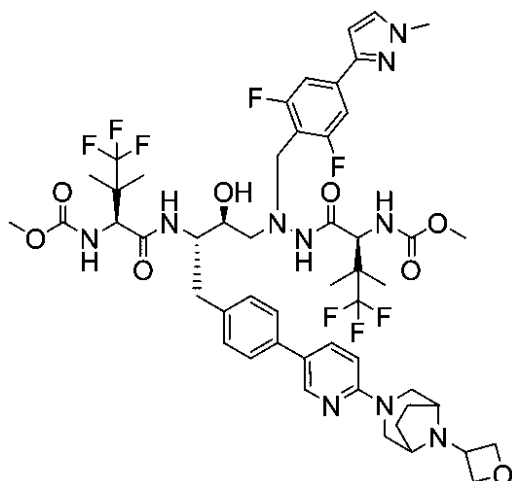
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 5 - (t e r t - ブチル) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 8 - (4 - (6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) ベンジル) - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (2 0 6) 。 中間体 : I 1 、 P 4 1 および S 6 0 。 MS (ESI) m/z 987.6 [M + H] ⁺ . ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.36 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 7.61 (d , J = 2.3 Hz , 1H) , 7.44 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.36 - 7.28 (m , 4H) , 7.07 (d , J = 9.0 Hz , 1H) , 6.64 (d , J = 2.3 Hz , 1H) , 4.95 (t , J = 7.5 Hz , 2H) , 4.83 (dd , J = 8.0 , 5.1 Hz , 2H) , 4.53 (dq , J = 12.1 , 6.2 , 5.7 Hz , 1H) , 4.28 (dd , J = 14.1 , 2.4 Hz , 2H) , 4.19 - 4.06 (m , 4H) , 4.00 - 3.89 (m , 5H) , 3.75 (s , 2H) , 3.60 (d , J = 16.6 Hz , 6H) , 3.49 (d , J = 13.6 Hz , 2H) , 2.95 (td , J = 12.3 , 11.7 , 7.2 Hz , 2H) , 2.87 - 2.79 (m , 2H) , 2.29 - 2.21 (m , 2H) , 2.20 - 2.08 (m , 2H) , 0.88 (s , 9H) , 0.82 (s , 9H) 。

20

30

【1 1 1 1】

【化 3 9 8】



40

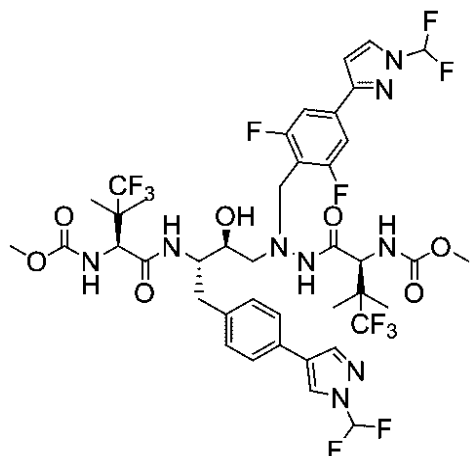
【1 1 1 2】

実施例 2 0 7

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (1 - メチル -

50

【化 4 0 0】



10

【1 1 1 6】

実施例 2 0 9

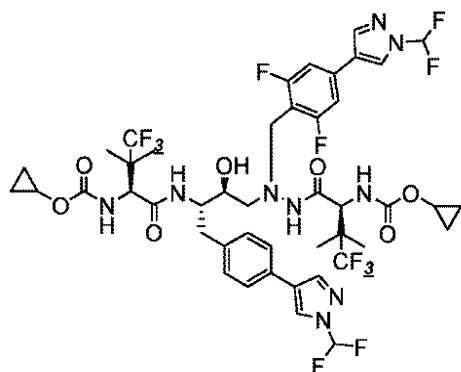
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 8 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサー - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (2 0 9) 。 中間体 : I 2 、 P 4 および 1 - (ジフルオロメチル) - 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) - 1 H - ピラゾール。 MS (ESI) m/z 1004.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール-d₄) δ 8.32 (s , 2H) , 8.09 (d , J = 2.7 Hz , 2H) , 8.02 (s , 2H) , 7.66 (d , J = 19.3 Hz , 1H) , 7.56 - 7.31 (m , 13H) , 7.24 (d , J = 8.0 Hz , 5H) , 6.91 (d , J = 2.7 Hz , 2H) , 4.46 (s , 2H) , 4.31 (s , 2H) , 4.20 - 4.07 (m , 5H) , 3.93 (d , J = 13.1 Hz , 2H) , 3.76 (s , 2H) , 3.64 (s , 6H) , 3.56 (s , 6H) , 3.35 (s , 1H) , 2.95 - 2.84 (m , 7H) , 2.79 (dd , J = 12.6 , 9.2 Hz , 3H) , 1.24 - 1.09 (m , 28H) , 1.02 (s , 6H) 。

20

30

【1 1 1 7】

【化 4 0 1】



40

【1 1 1 8】

実施例 2 1 0

((S) - 1 - (2 - ((2 S , 3 S) - 3 - ((S) - 2 - ((シクロプロピルカルボニル) アミノ) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 , 3 - ジメチルブタンアミド) - 4 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - ヒドロキシブチル) - 2 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) ヒドラジニル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸シクロプロピル (2 1 0) 。

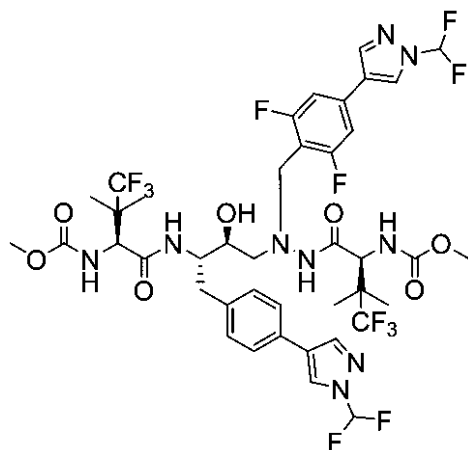
50

中間体：I 2 a、A 4、P 7および1-（ジフルオロメチル）-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）-1H-ピラゾール。MS (ESI) m/z 1056.6 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.53 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 4H), 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 4.47 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.14 (s, 1H), 4.01 (td, $J = 5.6, 3.0$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 3.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.94 - 2.73 (m, 5H), 2.01 (s, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 10H), 1.02 (s, 3H), 0.69 - 0.51 (m, 8H)。

【1119】

10

【化402】



20

【1120】

実施例211

((5S, 8S, 9S, 14S)-11-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-8-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(211)。中間体：I 2、P 7および1-（ジフルオロメチル）-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）-1H-ピラゾール。MS (ESI) m/z 1004.2 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.44 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 4.35 (s, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.05 - 3.98 (m, 3H), 3.85 (s, 1H), 3.54 (s, 4H), 3.46 (s, 3H), 2.82 - 2.65 (m, 4H), 1.91 (s, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 9H), 0.92 (s, 3H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, メタノール- d_4) δ -76.33 - -79.41 (m), -96.67 (dd, $J = 145.1, 59.7$ Hz)。

30

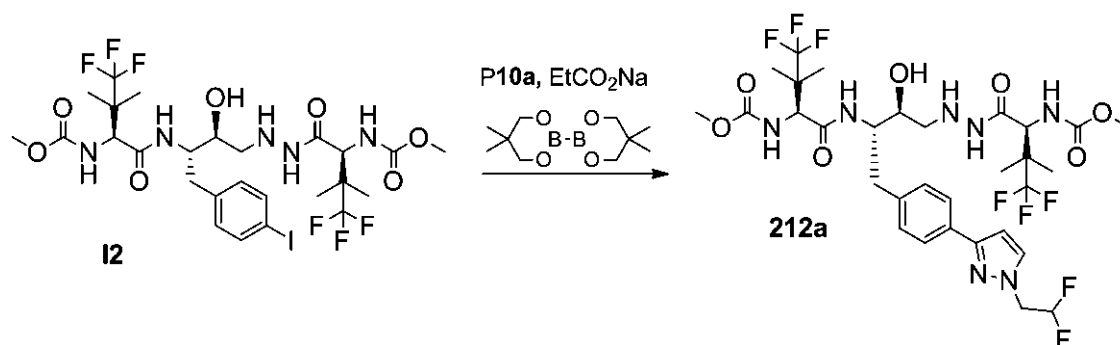
40

【1121】

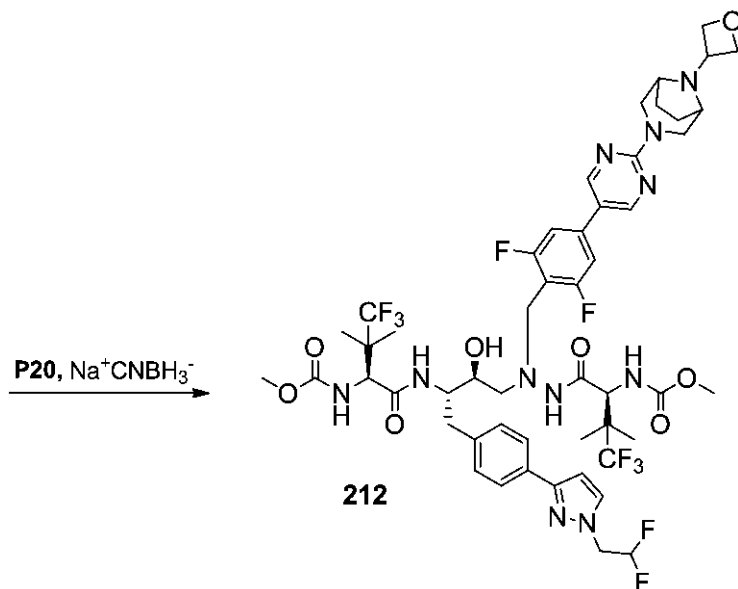
実施例212

【1122】

【化 4 0 3】



10



20

【1 1 2 3】

((5S, 10S, 11S, 14S)-11-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-16,16,16-トリフルオロ-10-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4,7,8,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(212a)の合成。表題化合物212aを、化合物188の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにI2およびP10aを利用して調製した。MS (ESI) m/z 776.3 [M+H]⁺。

30

【1 1 2 4】

((5S, 8S, 9S, 14S)-11-(2,6-ジフルオロ-4-(2-(8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリミジン-5-イル)ベンジル)-8-(4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-16,16,16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(212)。表題化合物212を、化合物1aの合成について提示した方法に従って、ただし代わりに212aおよびP20を利用して調製した。MS (ESI) m/z 1146.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.71 (s, 2H), 8.11 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.19 (tt, J = 55.6, 3.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.56 (td, J = 14.3, 3.9 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.08 (

40

50

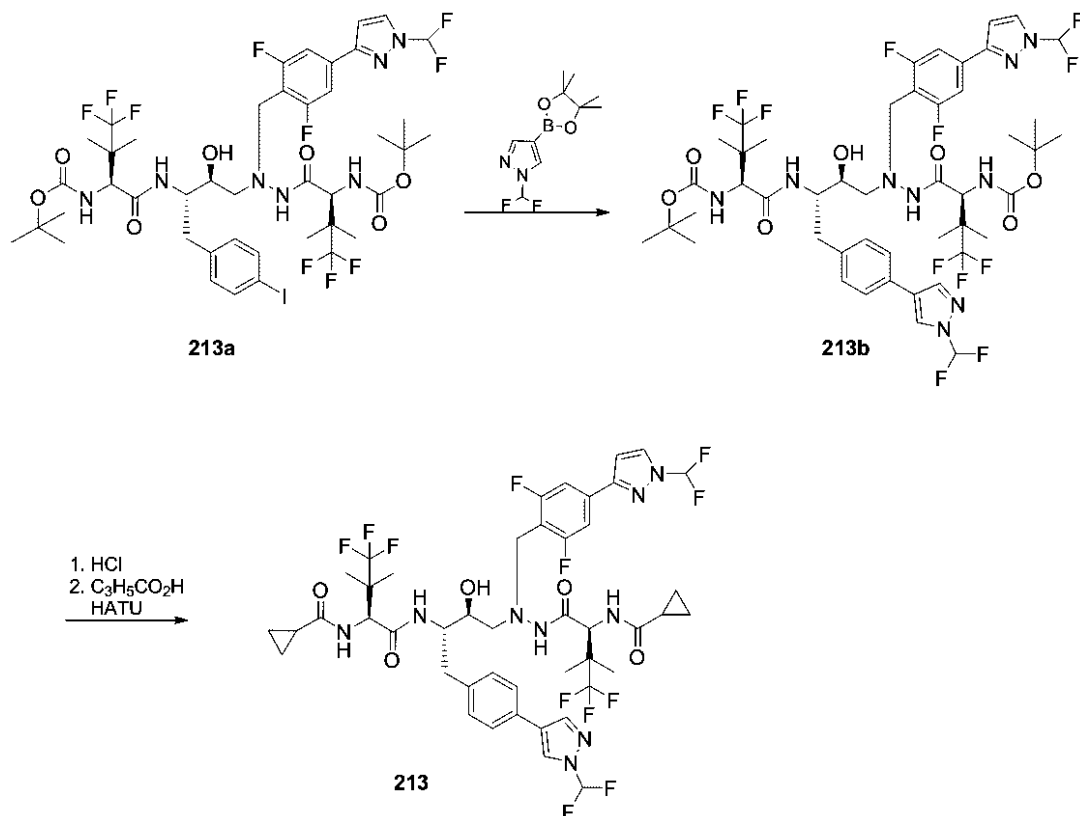
m, 4H), 3.95 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.52 - 3.43 (m, 2H), 2.93 - 2.73 (m, 3H), 2.25 - 2.17 (m, 2H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.15 - 1.12 (m, 6H), 1.11 (s, 3H), 1.01 (s, 3H)。

【1125】

実施例 213

【1126】

【化404】



【1127】

((6S, 9S, 10S, 15S)-12-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-17, 17, 17-トリフルオロ-10-ヒドロキシ-9-(4-ヨードベンジル)-2, 2, 16, 16-テトラメチル-4, 7, 14-トリオキソ-6-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-3-オキサー-5, 8, 12, 13-テトラアザヘプタデカン-15-イル)カルバミン酸tert-ブチル(213a)の合成。表題化合物213aを、化合物188の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにI2a、A1、およびP4を利用して調製した。

【1128】

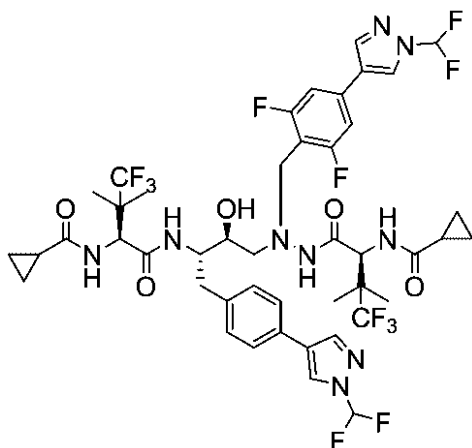
((6S, 9S, 10S, 15S)-12-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-9-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-17, 17, 17-トリフルオロ-10-ヒドロキシ-2, 2, 16, 16-テトラメチル-4, 7, 14-トリオキソ-6-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-3-オキサー-5, 8, 12, 13-テトラアザヘプタデカン-15-イル)カルバミン酸tert-ブチル(213b)の合成。表題化合物213bを、化合物218の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに213aおよび1-(ジフルオロメチル)-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)-1H-ピラゾールを利用して調製した。MS (ESI) m/z 1088.5 [M+H]⁺。

【1129】

N-((S)-1-(2-((2S, 3S)-3-((S)-2-(シクロプロパンカルボキサミド)-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブタンアミド)-4-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-2-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)ヒドラジニル)-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(213)の合成。213a(255mg、0.23mmol)のCH₂Cl₂(5mL)中の溶液に、室温で、4Mの塩酸(0.8mL)を添加した。18時間攪拌した後に、この反応物およびこの混合物を減圧中で濃縮した。DMF(3mL)に溶解させたこの粗製残渣に、シクロプロパンカルボン酸(29.97μl、0.4mmol)、HATU(93.32mg、0.4mmol)およびDIPEA(0.34ml、1.96mmol)を添加した。この混合物を48時間攪拌し、次いでHPLC HPLCおよび凍結乾燥により精製して、212を得た。MS (ESI) m/z 1146.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.34 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.20 - 8.06 (m, 2H), 8.06 - 7.95 (m, 2H), 7.56 - 7.45 (m, 4H), 7.48 - 7.31 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 5.4, 2.7 Hz, 1H), 4.73 - 4.61 (m, 1H), 4.16 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 1H), 2.93 - 2.74 (m, 4H), 1.69 (dd, J = 8.5, 4.1 Hz, 1H), 1.58 (tt, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 1.36 - 1.20 (m, 1H), 1.17 (d, J = 13.5 Hz, 9H), 1.07 (s, 3H), 0.91 (q, J = 10.2, 9.5 Hz, 1H), 0.89 - 0.66 (m, 1H), 0.65 - 0.54 (m, 1H)。

【1130】

【化405】



【1131】

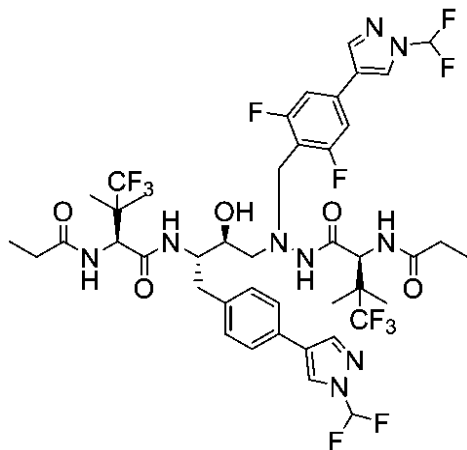
実施例214

N-((S)-1-(2-((2S, 3S)-3-((S)-2-(シクロプロパンカルボキサミド)-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブタンアミド)-4-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2-ヒドロキシブチル)-2-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)ヒドラジニル)-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(214)。表題化合物214を、化合物213の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにP7を利用して調製した。MS (ESI) m/z 1024.5 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.53 (s, 1H), 8.33 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.13 - 8.09 (m, 2H), 8.03 - 7.96 (m, 2H), 7.64 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 3H), 7.34 (d, J = 10.7

Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 8.5$ Hz, 4H), 4.81 - 4.78 (m, 1H), 4.69 - 4.64 (m, 1H), 4.12 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.91 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.77 (dd, $J = 12.5, 9.3$ Hz, 1H), 1.69 (dt, $J = 8.0, 3.7$ Hz, 1H), 1.57 (tt, $J = 8.3, 4.6$ Hz, 1H), 1.29 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 1.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.21 - 1.12 (m, 9H), 1.06 (s, 2H), 0.94 - 0.68 (m, 7H), 0.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)。

【1132】

【化406】



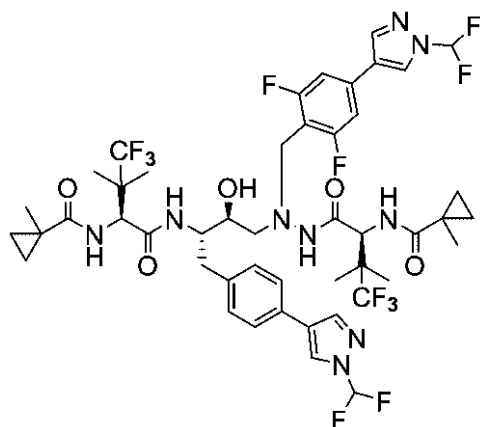
【1133】

実施例215

(S)-N-(2S,3S)-4-(1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)-2-(4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチル-2-プロピオンアミドブタノイル)ヒドラジニル)-1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-3-ヒドロキシブタン-2-イル)-4,4,4-トリフルオロ-3,3-ジメチル-2-プロピオンアミドブタンアミド(215)。表題化合物215を、化合物213の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにP7およびプロピオン酸を利用して調製した。MS (ESI) m/z 1000.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.54 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.35 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.14 - 8.00 (m, 5H), 7.71 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 4H), 7.25 (t, $J = 8.6$ Hz, 5H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.67 - 4.63 (m, 1H), 4.14 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 3.92 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H), 2.76 (dd, $J = 12.7, 9.3$ Hz, 1H), 2.25 - 1.99 (m, 6H), 1.25 - 0.95 (m, 24H)。

【1134】

【化 4 0 7】



10

【1 1 3 5】

実施例 2 1 6

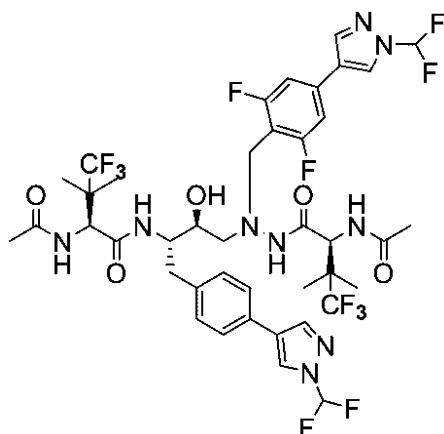
N-((S)-1-(2-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-2-((2S, 3S)-4-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2-ヒドロキシ-3-((S)-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチル-2-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド)ブタンアミド)ブチル)ヒドラジニル)-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド (216)。表題化合物 216 を、化合物 213 の合成について提示した方法に従って、ただし代わりに P7 および 1-メチルシクロプロパンカルボン酸を利用して調製した。MS (ESI) m/z 1052.7 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.17 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 4H), 6.87 (t, J = 8.2 Hz, 4H), 6.42 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.89 - 3.73 (m, 2H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 2.50 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 2.41 (dd, J = 12.6, 9.0 Hz, 1H), 0.95 - 0.54 (m, 25H), 0.22 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 0.13 (ddd, J = 9.8, 6.4, 3.6 Hz, 1H)。

20

30

【1 1 3 6】

【化 4 0 8】



40

【1 1 3 7】

実施例 2 1 7

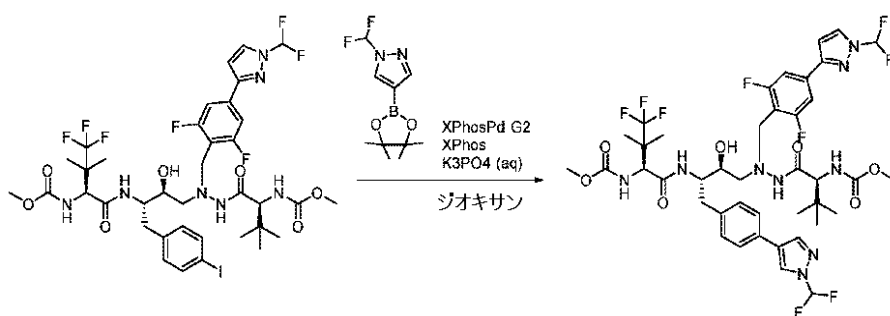
(S)-2-アセトアミド-N-((2S, 3S)-4-(2-((S)-2-アセトアミド-4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブタノイル)-1-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)

50

ヒドラジニル) - 1 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル)フェニル) - 3-ヒドロキシブタン-2-イル) - 4, 4, 4-トリフルオロ-3, 3-ジメチルブタンアミド(217)。表題化合物217を、化合物213の合成について提示した方法に従って、ただし代わりにP7および無水酢酸を利用して調製した。MS (ESI) m/z 972.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.55 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 21.4$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 20.2$ Hz, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 3H), 7.25 (t, $J = 8.3$ Hz, 4H), 5.48 (d, $J = 0.6$ Hz, 2H), 4.78 - 4.73 (m, 1H), 4.66 - 4.61 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 3.74 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 2.91 - 2.84 (m, 3H), 2.77 (dd, $J = 12.7, 9.2$ Hz, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.03 (d, $J = 0.5$ Hz, 15H), 1.93 (s, 2H), 1.81 (s, 2H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, メタノール- d_4) δ -76.14 - -79.22 (m), -96.72 (dd, $J = 133.4, 59.8$ Hz)。

【1138】

【化409】



【1139】

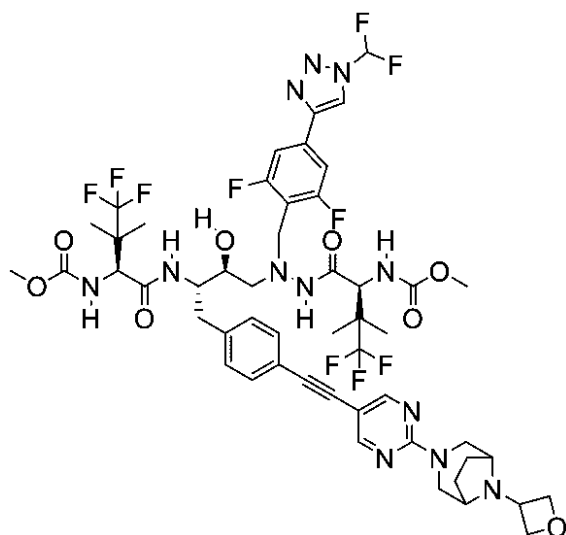
実施例218

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 8 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ベンジル) - 9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル(218)。((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 9-ヒドロキシ-8 - (4-ヨードベンジル) - 15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5 - (1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル(0.02g、0.02mmol)の1, 4-ジオキサン(0.3mL)中の溶液に、1 - (ジフルオロメチル) - 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) - 1H-ピラゾール(0.01g、0.04mmol)、XPhos Pd G2(0.005g、0.003mmol)、XPhos(0.001g、0.003mmol)およびリン酸三カリウム(0.01mL)を、水(0.01mL)中の水溶液として添加した。得られた懸濁物をアルゴンで5分間スパージし、その後、100℃のアルミニウム加熱ブロックに入れて、アルゴンの雰囲気下で一晩、攪拌し、加熱した。完了したら、その残渣を逆相高圧液体クロマトグラフィー(水中20~83%のアセトニトリル、0.1%のTFA緩衝剤)により精製した。集めた生成物画分を重炭酸ナトリウム(水性、飽和)でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、そして順相シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン中0~8%のメタノール)によりさらに精製して、((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-3-イル) - 2, 6-ジフルオロベンジル) - 8 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H-ピラゾール-4-イル) ベンジル) - 9-ヒドロキシ-15, 1

5-ジメチル-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチルを得た。ES/MS m/z 950.542 $[M+H]^+$ 。

【1140】

【化410】



10

【1141】

実施例 219

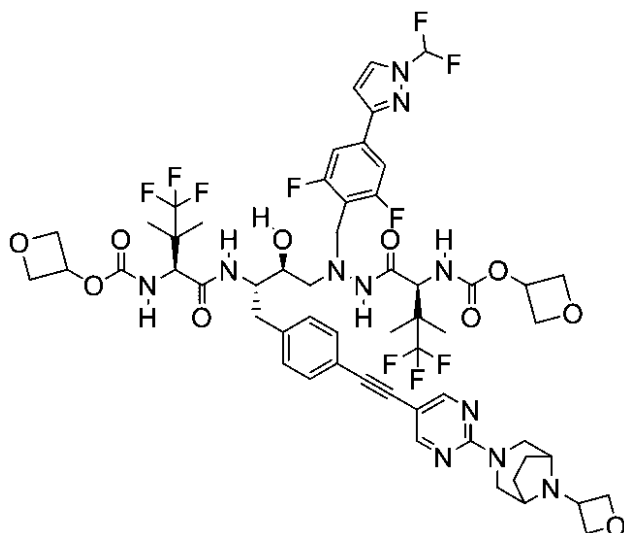
((5S, 8S, 9S, 14S)-11-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2,6-ジフルオロベンジル)-16,16,16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-8-(4-(2-(8-(オキセタン-3-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリミジン-5-イル)エチニル)ベンジル)-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(219)。中間体：P44、A3、およびS7。MS (ESI) m/z 1157.9 $[M+H]^+$ 。1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.97 (s, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.17 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 8.00 (t, J = 58.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 8.2, 7.1 Hz, 2H), 4.83 - 4.78 (m, 3H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.30 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 4H), 3.96 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.47 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.98 - 2.84 (m, 3H), 2.82 - 2.74 (m, 1H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.02 - 1.94 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。19F NMR (377 MHz, メタノール-d₄) δ -77.37, -77.70, -77.82, -98.78 (d, J = 58.6 Hz), -114.26。

30

【1142】

40

【化 4 1 1】



10

【1 1 4 3】

実施例 2 2 0

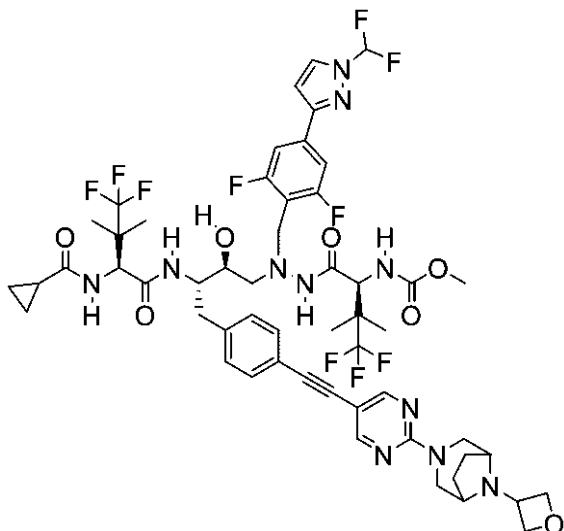
((2 S) - 1 - (2 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 2 - ((2 S , 3 S) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ((2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) フェニル) - 3 - ((S) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 2 - (((オキセタン - 3 - イル オキシ) カルボニル) アミノ) ブタンアミド) ブチル) ヒドラジニル) - 4 , 4 , 4 - トリフルオロ - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸 オキセタン - 3 - イル (2 2 0) 。 中間体 : P 4 、 A 4 、 および S 7 。 MS (ESI) m/z 1240.3 [M + H] + 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.45 (s , 2H) , 8.12 (d , J = 9.3 Hz , 1H) , 8.02 (d , J = 2.7 Hz , 1H) , 7.45 (t , J = 59.8 Hz , 1H) , 7.37 (d , J = 8.2 Hz , 2H) , 7.25 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 7.15 (d , J = 8.0 Hz , 3H) , 7.07 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 6.85 (d , J = 2.8 Hz , 1H) , 5.37 - 5.21 (m , 2H) , 4.92 - 4.83 (m , 2H) , 4.73 - 4.69 (m , 2H) , 4.56 (ddd , J = 12.4 , 7.3 , 5.2 Hz , 2H) , 4.50 - 4.44 (m , 2H) , 4.33 (d , J = 10.0 Hz , 1H) , 4.20 (d , J = 9.9 Hz , 1H) , 4.13 - 3.98 (m , 4H) , 3.85 (d , J = 13.1 Hz , 1H) , 3.67 (s , 1H) , 3.39 - 3.32 (m , 3H) , 2.86 - 2.78 (m , 3H) , 2.68 (dd , J = 12.6 , 8.9 Hz , 1H) , 2.14 - 2.08 (m , 2H) , 1.92 - 1.83 (m , 2H) , 1.09 (s , 3H) , 1.07 (s , 3H) , 1.05 - 0.99 (m , 3H) , 0.99 - 0.93 (m , 3H) 。 ¹⁹F NMR (377 MHz , メタノール - d₄) δ -77.46 , -77.56 , -77.78 , -96.92 (d , J = 59.7 Hz) , -114.94 。

20

30

【1 1 4 4】

【化 4 1 2】



10

【1145】

実施例 2 2 1

((2S) - 1 - (2 - ((2S, 3S) - 3 - ((S) - 2 - (シクロプロパンカルボキサミド) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3, 3 - ジメチルブタンアミド) - 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - ((2 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) フェニル) ブチル) - 2 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) ヒドラジニル) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバミン酸メチル (221))。中間体 I 9 を、シクロプロピルカルボニルクロリドで、水性 2 M NaOH の存在下でアシル化し、その後、S 7 と、実施例 1 について提供した手順と同様にカップリングさせた。MS (ESI) m/z 1166.9 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.42 (s, 2H), 8.07 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 59.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.90 - 4.83 (m, 2H), 4.74 - 4.68 (m, 3H), 4.21 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 4H), 3.85 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 2.86 - 2.75 (m, 3H), 2.73 - 2.61 (m, 1H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 2H), 1.64 - 1.51 (m, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 1H), 0.79 - 0.62 (m, 2H)。¹⁹F NMR (377 MHz, メタノール-d₄) δ -77.41, -77.71, -77.73, -96.95 (dd, J = 59.9, 20.5 Hz), -114.88。

20

30

【1146】

COC(=O)N[C@@H](C)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)N[C@@H](Cc1ccc(C#Cc2nc3nc(N4CC5C(C4)CC5)c3n2)cc1)[C@H](O)CN(C)C(=O)N[C@@H](C(C)(C)C)C(=O)OC

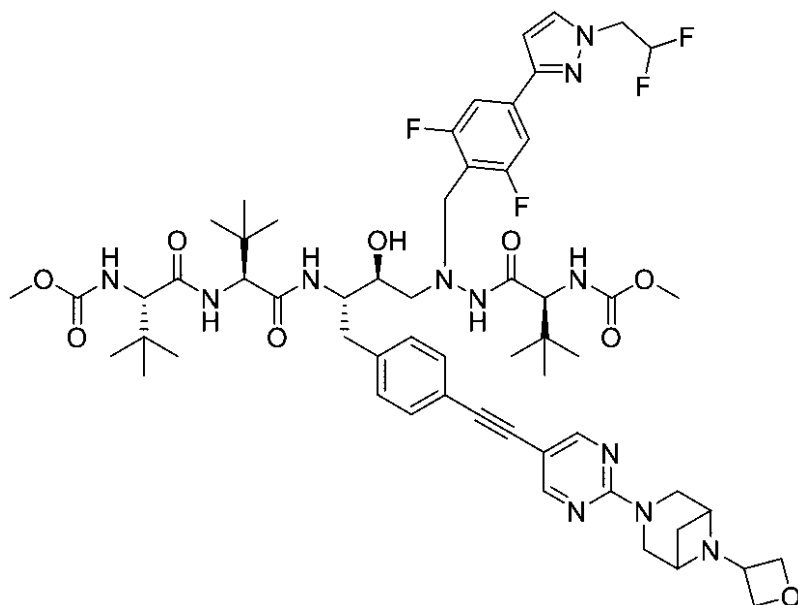
10

实施例 2 2 2

((5 S , 8 S , 1 1 S , 1 2 S , 1 7 S) - 8 - (t e r t - ブチル) - 1 4 - (4 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 2 - ヒドロキシ - 5 - イソプロピル - 1 8 , 1 8 - ジメチル - 1 1 - (4 - ((2 - (6 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 9 , 1 6 - テトラオキソ - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 4 , 1 5 - ペンタアザノナデカン - 1 7 - イル) カルバミン酸メチル (2 2 2) 。 MS (ESI) m/z 1147.4 [M + H] ⁺ . ¹ H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.50 (s , 2 H) , 7.87 (d , J = 9.2 Hz , 1 H) , 7.64 (d , J = 2.4 Hz , 1 H) , 7.50 (d , J = 9.4 Hz , 1 H) , 7.35 - 7.24 (m , 4 H) , 7.16 (d , J = 8.0 Hz , 2 H) , 6.65 (d , J = 2.5 Hz , 1 H) , 6.13 (tt , J = 55.3 , 3.9 Hz , 1 H) , 4.58 - 4.44 (m , 4 H) , 4.39 (s , 0 H) , 4.16 (d , J = 9.2 Hz , 1 H) , 4.07 - 3.92 (m , 2 H) , 3.90 - 3.77 (m , 2 H) , 3.67 (s , 1 H) , 3.59 (s , 1 H) , 3.55 (s , 3 H) , 3.55 (s , 3 H) , 2.90 - 2.66 (m , 3 H) , 2.06 - 1.86 (m , 2 H) , 0.85 (s , 9 H) , 0.79 (d , J = 6.8 Hz , 3 H) , 0.76 (s , 9 H) , 0.72 (d , J = 6.8 Hz , 3 H) 。 ¹⁹ F NMR (377 MHz , メタノール - d₄) δ - 77.64 , - 115.17 , - 125.29 (dt , J = 55.2 , 14.2 Hz) 。

【 1 1 4 8 】

【化 4 1 4】



10

【1 1 4 9】

実施例 2 2 3

((5 S , 8 S , 1 1 S , 1 2 S , 1 7 S) - 5 , 8 - ジ - t e r t - ブチル - 1 4 - (4 - (1 - (2 , 2 - ジフルオロエチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 , 6 - ジフルオロベンジル) - 1 2 - ヒドロキシ - 1 8 , 1 8 - ジメチル - 1 1 - (4 - ((2 - (6 - (オキセタン - 3 - イル) - 3 , 6 - ジアザビシクロ [3 . 1 . 1] ヘプタン - 3 - イル) ピリミジン - 5 - イル) エチニル) ベンジル) - 3 , 6 , 9 , 1 6 - テトラオキソ - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 0 , 1 4 , 1 5 - ペンタアザノナデカン - 1 7 - イル) カルバミン酸メチル (2 2 3) 。 MS (ESI) m/z 1174.4 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.21 (d , J = 2.3 Hz , 1H) , 7.87 (d , J = 9.0 Hz , 1H) , 7.64 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 7.61 (dd , J = 8.8 , 2.3 Hz , 1H) , 7.53 (d , J = 9.2 Hz , 1H) , 7.28 (d , J = 8.4 Hz , 2H) , 7.24 (d , J = 8.1 Hz , 1H) , 7.15 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 6.77 (d , J = 8.9 Hz , 1H) , 6.65 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 6.13 (tt , J = 55.3 , 3.9 Hz , 1H) , 4.92 - 4.83 (m , 2H) , 4.74 - 4.68 (m , 2H) , 4.51 (td , J = 14.3 , 3.9 Hz , 2H) , 4.26 (d , J = 13.7 Hz , 2H) , 4.16 (d , J = 9.3 Hz , 1H) , 4.09 - 3.94 (m , 3H) , 3.91 (s , 1H) , 3.85 (d , J = 13.1 Hz , 1H) , 3.70 - 3.64 (m , 1H) , 3.63 - 3.57 (m , 2H) , 3.55 (s , 3H) , 3.54 (s , 3H) , 3.28 (d , J = 13.9 Hz , 2H) , 2.89 - 2.66 (m , 4H) , 2.17 - 2.08 (m , 2H) , 2.02 - 1.95 (m , 2H) , 0.85 (s , 9H) , 0.80 (s , 9H) , 0.75 (s , 9H) 。 ¹⁹ F NMR (377 MHz , メタノール - d₄) δ -77.71 , -115.18 , -125.29 (dt , J = 55.3 , 14.2 Hz) 。

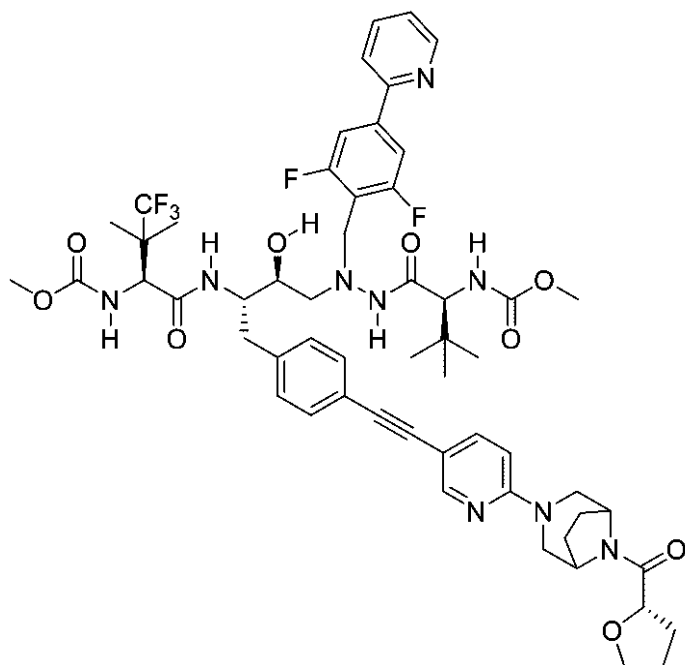
20

30

【1 1 5 0】

40

【化 4 1 5】



10

【1 1 5 1】

20

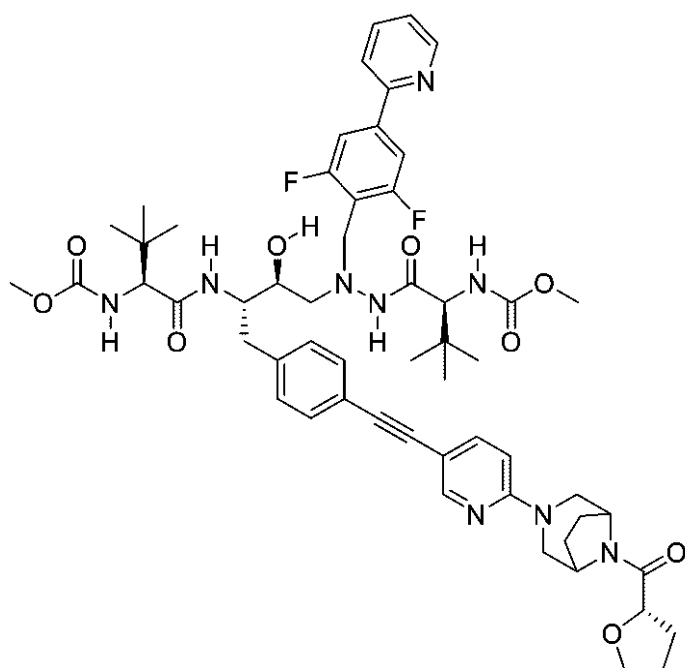
実施例 2 2 4

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 8 - (4 - ((6 - (8 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサー - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (2 2 4) 。 中間体 : P 2 8 、 I 3 、 および S 2 5 。 MS (ESI) m/z 1104.4 [M + H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.58 (d , J = 5.0 Hz , 1H) , 8.14 - 8.01 (m , 2H) , 7.93 (t , J = 7.7 Hz , 1H) , 7.86 (d , J = 7.9 Hz , 1H) , 7.72 (t , J = 8.7 Hz , 1H) , 7.50 (d , J = 8.5 Hz , 2H) , 7.43 - 7.35 (m , 1H) , 7.25 (d , J = 7.8 Hz , 2H) , 7.14 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 6.72 (d , J = 9.8 Hz , 1H) , 4.63 - 4.54 (m , 1H) , 4.39 - 4.29 (m , 1H) , 4.11 - 3.73 (m , 8H) , 3.66 (s , 1H) , 3.59 (s , 3H) , 3.53 (s , 3H) , 3.13 (d , J = 12.1 Hz , 1H) , 2.90 - 2.64 (m , 4H) , 2.20 - 1.67 (m , 10H) , 1.05 (s , 4H) , 1.02 (s , 3H) , 0.76 (s , 9H) 。 ¹⁹F NMR (377 MHz , メタノール - d₄) δ -77.33 , -78.06 , -114.28 。

30

【1 1 5 2】

【化 4 1 6】



10

【1 1 5 3】

20

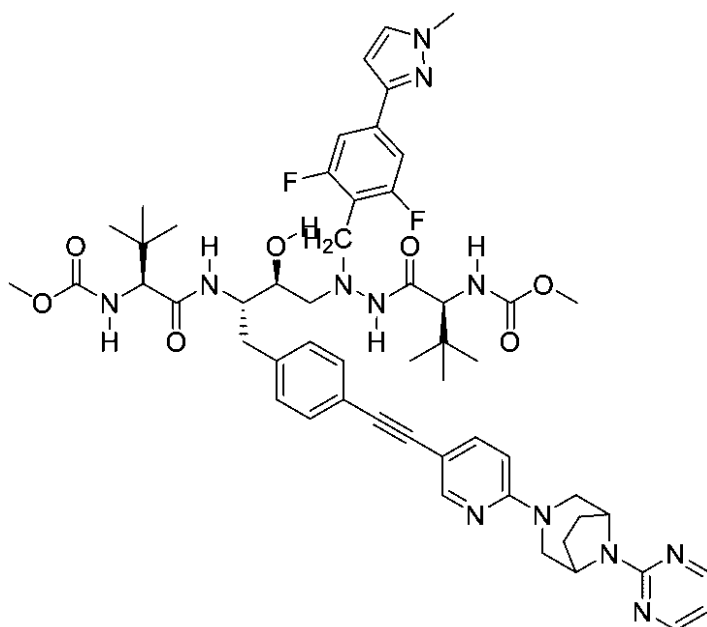
実施例 2 2 5

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 5 - (t e r t - ブチル) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 8 - (4 - ((6 - (8 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタシ - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (2 2 5) 。 中間体 : P 2 8 、 I 1 、 および S 2 5 。 MS (ESI) m/z 1050.4 [M + H] ⁺ 。 ¹ H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.67 (dt , J = 4.9 , 1.4 Hz , 1H) , 8.19 (d , J = 2.8 Hz , 1H) , 8.00 (t , J = 7.7 Hz , 1H) , 7.94 (d , J = 8.0 Hz , 1H) , 7.89 - 7.74 (m , 2H) , 7.59 (d , J = 8.5 Hz , 2H) , 7.48 (t , J = 6.2 Hz , 1H) , 7.35 (d , J = 7.9 Hz , 2H) , 7.25 (d , J = 7.8 Hz , 2H) , 7.08 - 6.89 (m , 1H) , 4.73 - 4.64 (m , 1H) , 4.23 - 3.81 (m , 8H) , 3.75 (s , 1H) , 3.73 - 3.69 (m , 1H) , 3.68 (s , 3H) , 3.63 (s , 3H) , 3.24 - 3.14 (m , 1H) , 2.99 - 2.79 (m , 4H) , 2.32 - 1.75 (m , 9H) , 0.90 (s , 9H) , 0.84 (s , 9H) 。 ¹⁹ F NMR (377 MHz , メタノール - d₄) δ -78.01 , -114.33 。

30

【1 1 5 4】

【化 4 1 7】



10

【1155】

実施例 226

20

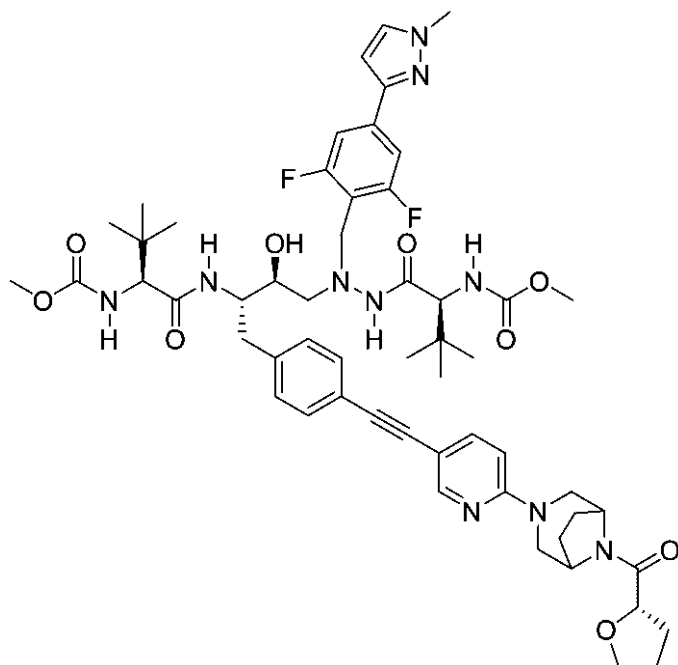
((5*S*, 8*S*, 9*S*, 14*S*)-5-(tert-butyl)-11-(2,6-ジフルオロ-4-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル)ベンジル)-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-3,6,13-トリオキソ-8-(4-((6-(8-(ピリミジン-2-イル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-2-オキサー-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(226)。中間体：I1、P41およびS61。MS (ESI) m/z 1033.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4)

δ 8.31 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 4H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.61 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.92 - 4.84 (m, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.89 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.64 - 3.59 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.56 (s, 3H), 2.87 - 2.62 (m, 3H), 2.06 - 1.95 (m, 2H), 1.84 (q, $J = 7.2, 6.6$ Hz, 2H), 0.79 (s, 9H), 0.74 (s, 9H)。 ^{19}F NMR (377 MHz, メタノール- d_4) δ -77.75, -115.32。

30

【1156】

【化 4 1 8】



10

【1 1 5 7】

20

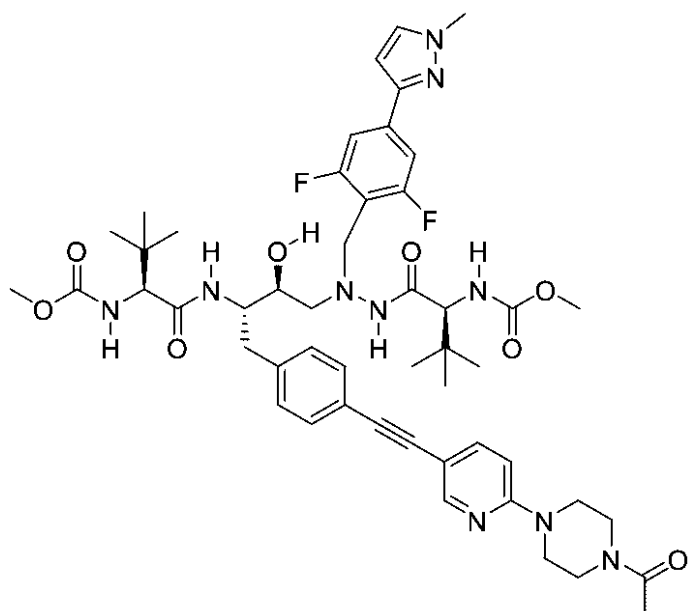
実施例 2 2 7

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 5 - (t e r t - ブチル) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 8 - (4 - ((6 - (8 - ((S) - テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル) - 3 , 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 2 - オキサ - 4 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (2 2 7) 。 中間体 : I 1 、 P 4 1 および S 2 5 。 MS (ESI) m/z 1053.3 [M+H] ⁺ 。 ¹H NMR (400 MHz , メタノール - d₄) δ 8.10 (s , 1H) , 7.79 - 7.64 (m , 2H) , 7.52 (d , J = 2.3 Hz , 1H) , 7.28 - 7.19 (m , 4H) , 7.14 (d , J = 8.0 Hz , 2H) , 6.89 (t , J = 10.6 Hz , 1H) , 6.56 (d , J = 2.4 Hz , 1H) , 4.63 - 4.55 (m , 1H) , 4.09 - 3.89 (m , 3H) , 3.84 (s , 3H) , 3.81 - 3.73 (m , 2H) , 3.66 (s , 1H) , 3.64 - 3.60 (m , 1H) , 3.58 (s , 3H) , 3.56 (s , 3H) , 3.10 (d , J = 12.2 Hz , 1H) , 2.90 - 2.61 (m , 4H) , 2.18 - 1.67 (m , 7H) , 0.80 (s , 9H) , 0.75 (s , 9H) 。 ¹⁹F NMR (377 MHz , メタノール - d₄) δ -77.94 , -115.33 。

30

【1 1 5 8】

【化 4 1 9】



10

【1 1 5 9】

実施例 2 2 8

((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 8 - (4 - ((6 - (4 - アセチルピペラジン - 1
 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 5 - (t e r t - ブチル) - 1 1
 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ベンジル)
 - 9 - ヒドロキシ - 1 5 , 1 5 - ジメチル - 3 , 6 , 1 3 - トリオキソ - 2 - オキサ - 4
 , 7 , 1 1 , 1 2 - テトラアザヘキサデカン - 1 4 - イル) カルバミン酸メチル (2 2 8
) 。 中間体 : I 1 、 および P 4 1 。 MS (ESI) m/z 971.3 [M+H] + 。 1H NMR (400
 MHz , メタノール-d4) δ 8.12 (dd , J = 2.2 , 0.7 Hz , 1H) , 7.73 (d , J
 = 9.4 Hz , 1H) , 7.65 (dd , J = 9.0 , 2.3 Hz , 1H) , 7.52 (d , J = 2.3
 Hz , 1H) , 7.32 - 7.18 (m , 4H) , 7.14 (d , J = 8.1 Hz , 2H) , 6.88 (d
 , J = 9.2 Hz , 1H) , 4.10 - 3.97 (m , 2H) , 3.90 - 3.76 (m , 5H) , 3.7
 0 - 3.50 (m , 15H) , 2.90 - 2.78 (m , 2H) , 2.72 (d , J = 7.9 Hz , 2H)
 , 2.06 (s , 3H) , 0.80 (s , 9H) , 0.75 (s , 9H) 。 19F NMR (377 MHz , メタ
 ノール-d4) δ -77.88 , -115.32 。

20

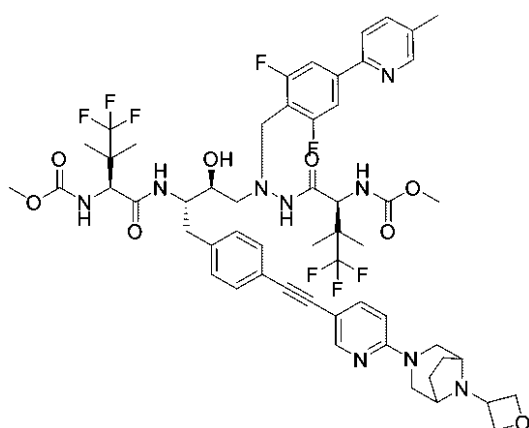
30

【1 1 6 0】

実施例 2 2 9

【1 1 6 1】

【化 4 2 0】



40

【1 1 6 2】

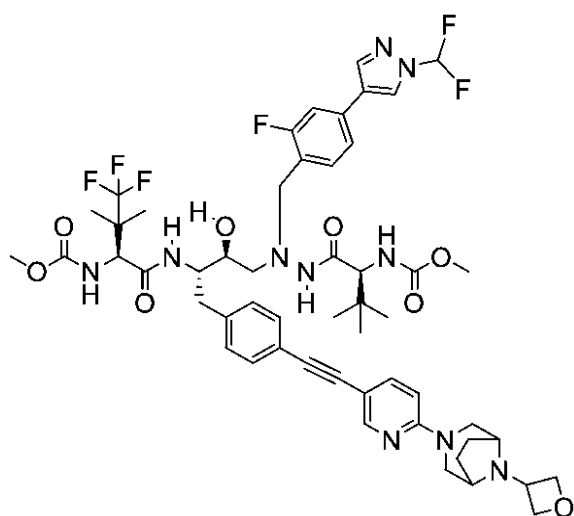
((5 S , 8 S , 9 S , 1 4 S) - 1 1 - (2 , 6 - ジフルオロ - 4 - (5 - メチルピ
 リジン - 2 - イル) ベンジル) - 1 6 , 1 6 , 1 6 - トリフルオロ - 9 - ヒドロキシ - 1

50

5, 15-ジメチル-8-(4-((6-(8-(オキセタン-3-イル))-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル(\$\$\$)。中間体: I 2、P 39、S 3。MS (ESI) m/z 1030.2 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.55 (s, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.01 - 7.87 (m, 2H), 7.69 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.85 - 4.78 (m, 2H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 3H), 4.23 - 4.09 (m, 4H), 3.98 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 3.46 - 3.35 (m, 2H), 2.94 - 2.87 (m, 3H), 2.80 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 2H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.03 (s, 3H)。

【1163】

【化421】



【1164】

実施例 230

((5S, 8S, 9S, 14S)-11-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-フルオロベンジル)-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-((6-(8-(オキセタン-3-イル))-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル。中間体: I 3、P 8、および S 3。MS (ESI) m/z 1083.8 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.11 (d, J = 21.6 Hz, 4H), 7.72 - 7.55 (m, 3H), 7.42 - 7.29 (m, 5H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.88 - 6.77 (m, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 2H), 4.54 (s, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 3H), 4.16 (s, 3H), 4.08 - 3.91 (m, 2H), 3.81 - 3.60 (m, 9H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.98 - 2.70 (m, 4H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 1.08 (d, J = 22.3 Hz, 6H), 0.80 (s, 10H)。

【1165】

10

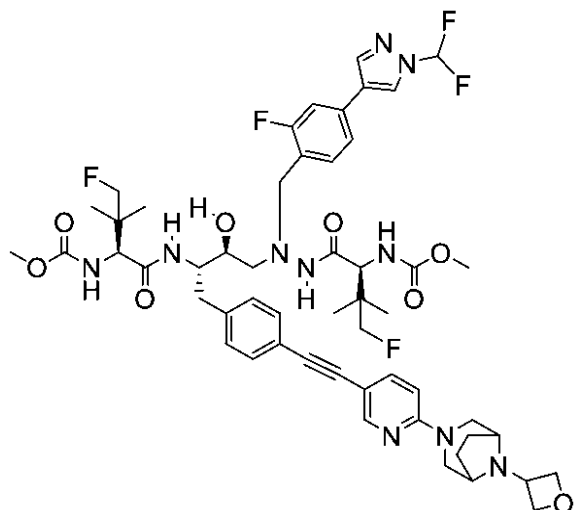
20

30

40

50

【化 4 2 2】



10

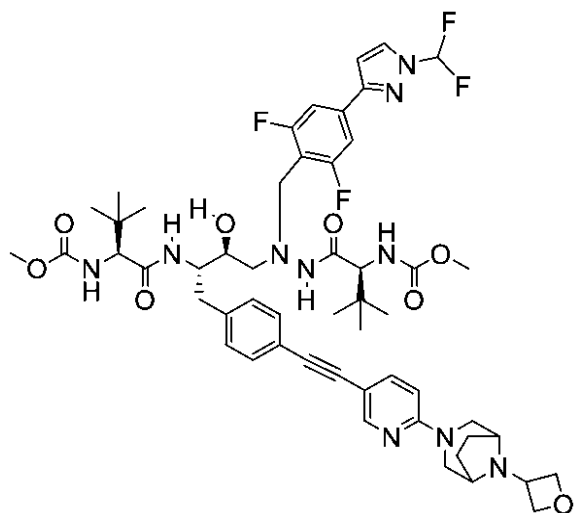
【1166】

実施例 231

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1H -
 ピラゾール - 4 - イル) - 2 - フルオロベンジル) - 16 - フルオロ - 5 - (1 - フルオ
 ロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (20
 4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1]
 オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリ
 オキソ - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カル
 バミン酸メチル。中間体: I 1 a、A 7、P 8、および S 3。MS (ESI) m/z 1083.8
 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.48 - 8.06 (m, 3H), 7.7
 0 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 2H), 7.66 - 7.55 (m, 1H), 7.43 - 7.30 (m
 , 5H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.82
 (dd, J = 8.3, 5.1 Hz, 3H), 4.54 (s, 1H), 4.35 (d, J = 13.4 Hz,
 2H), 4.24 - 3.89 (m, 12H), 3.83 - 3.59 (m, 8H), 3.39 (d, J = 13
 .8 Hz, 2H), 3.00 - 2.72 (m, 4H), 2.28 - 2.19 (m, 2H), 2.12 - 2.00 30
 (m, 2H), 0.92 - 0.75 (m, 13H)。

【1167】

【化 4 2 3】



40

【1168】

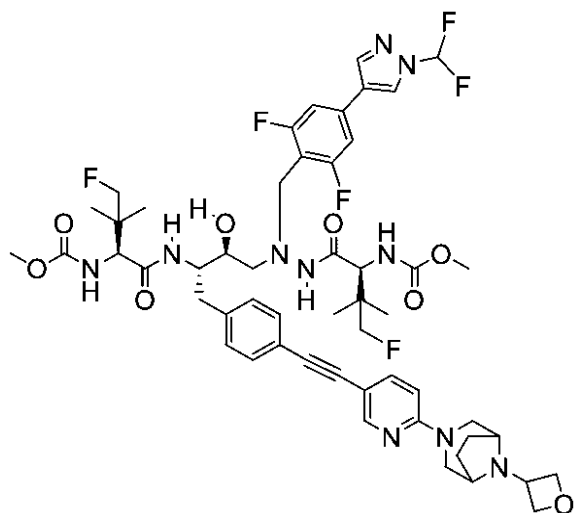
実施例 232

((5S, 8S, 9S, 14S) - 5 - (tert - ブチル) - 11 - (4 - (1 - (50

ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル。中間体: I 1、P 4、および S 3。MS (ESI) m/z 1047.5 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.30 - 8.26 (m, 1H), 8.09 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 2H), 7.48 - 7.31 (m, 5H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.30 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 4.18 - 4.02 (m, 5H), 4.02 - 3.88 (m, 3H), 3.79 - 3.63 (m, 9H), 3.35 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.98 - 2.77 (m, 5H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 2.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 0.87 (d, J = 21.8 Hz, 19H)。

【1169】

【化424】



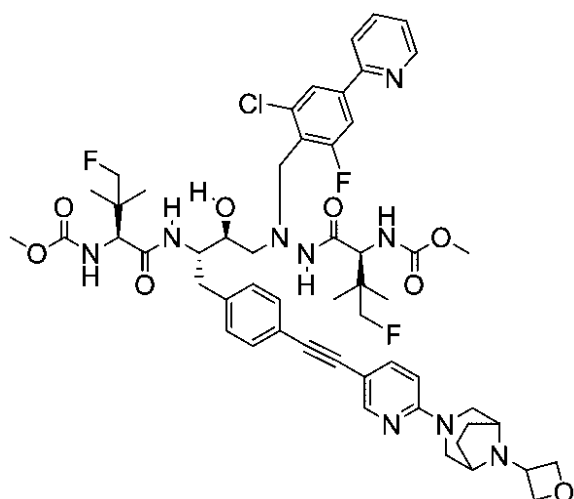
【1170】

実施例 233

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (4 - (1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2, 6 - ジフルオロベンジル) - 16 - フルオロ - 5 - (1 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル。中間体: I 1a、A 7、P 7、および S 3。MS (ESI) m/z 1084.0 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.31 - 8.28 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 7H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 8.0, 5.2 Hz, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.35 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 4.25 - 3.89 (m, 13H), 3.67 (d, J = 8.3 Hz, 8H), 3.37 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.78 (m, 4H), 2.26 - 2.19 (m, 2H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 0.95 - 0.83 (m, 13H)。

【1171】

【化 4 2 5】



10

【1 1 7 2】

実施例 2 3 4

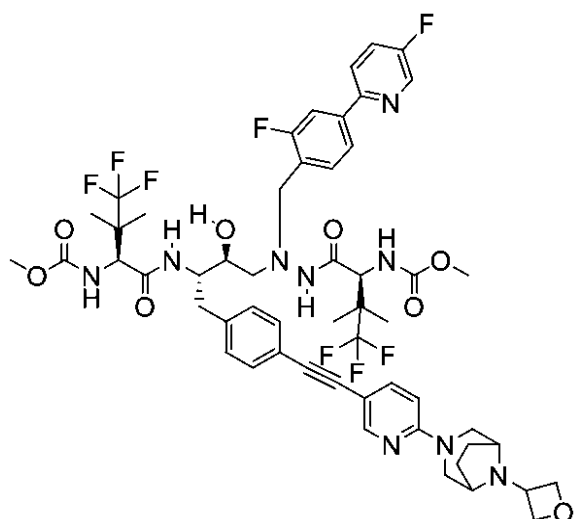
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2-クロロ-6-フルオロ-4-(ピリジン-2-イル)ベンジル) - 16-フルオロ-5-(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) - 9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3. 2. 1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル。中間体：I 1 a、A 7、P 2 6、および S 3。MS (ESI) m/z 1060.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 - 8.28 (m, 1H), 7.91 (q, J = 13.2, 11.5 Hz, 4H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 8.3, 5.0 Hz, 3H), 4.52 (s, 1H), 4.35 (d, J = 14.1 Hz, 2H), 4.30 - 3.96 (m, 12H), 3.73 (s, 1H), 3.66 (d, J = 16.2 Hz, 6H), 3.38 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.99 - 2.78 (m, 5H), 2.23 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 0.93 - 0.81 (m, 13H)。

20

30

【1 1 7 3】

【化 4 2 6】



40

【1 1 7 4】

実施例 2 3 5

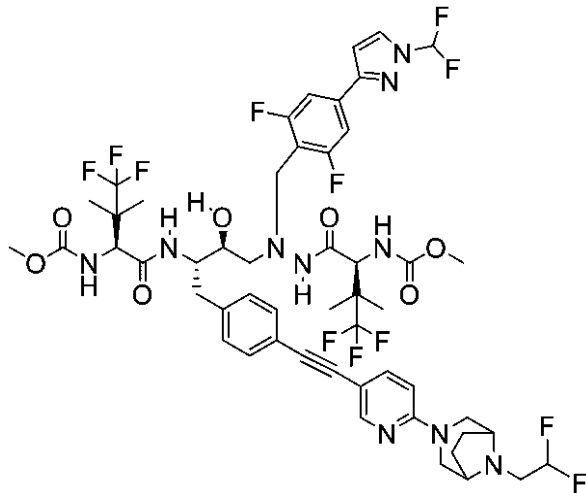
((5S, 8S, 9S, 14S) - 16, 16, 16-トリフルオロ-11-(2-フ

50

ルオロ-4-(5-フルオロピリジン-2-イル)ベンジル)-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル。中間体：I 2、P 14、および S 3。MS (ESI) m/z 1116.4 [M+H]⁺。

【1175】

【化427】



【1176】

実施例 236

((5S, 8S, 9S, 14S)-8-(4-(6-(8-(2, 2-ジフルオロエチル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-11-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)-2, 6-ジフルオロベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル。中間体：P 4、A 3、および S 6 3。MS (ESI) m/z 1078.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.29 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.08 (m, 2H), 7.74 - 7.61 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.33 - 4.28 (m, 1H), 4.27 - 4.10 (m, 7H), 3.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 10.7 Hz, 10H), 3.42 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.95 - 2.73 (m, 4H), 2.29 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 10H), 1.03 (s, 3H)。

【1177】

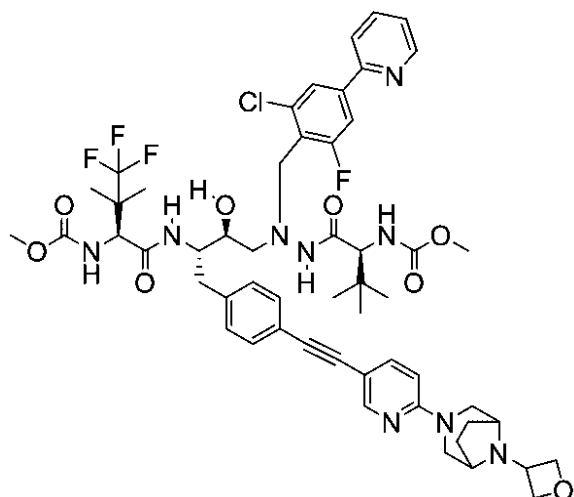
10

20

30

40

【化 4 2 8】



10

【1178】

実施例 237

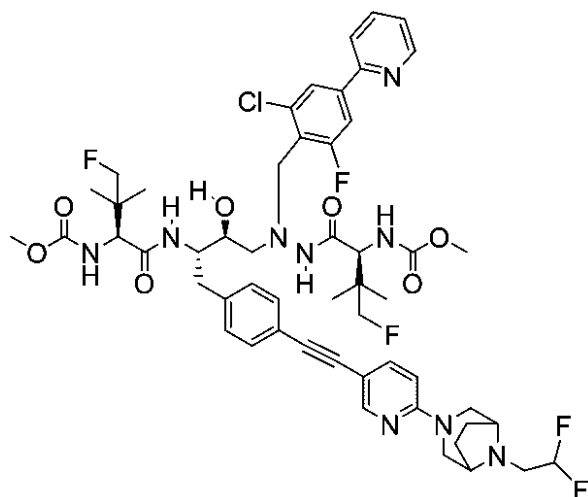
((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2-クロロ-6-フルオロ-4-(ピリジン-2-イル)ベンジル) - 9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-((6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル。中間体：I3、P26、およびS3。MS (ESI) m/z 1060.3 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 18.0, 8.2 Hz, 3H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.42 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 - 4.76 (m, 3H), 4.46 - 4.23 (m, 5H), 4.18 - 4.03 (m, 5H), 3.68 (s, 5H), 3.62 (s, 3H), 3.37 (d, J = 14.0 Hz, 3H), 2.96 - 2.75 (m, 4H), 2.23 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 16.0 Hz, 7H), 0.84 (s, 10H)。

20

30

【1179】

【化 4 2 9】



40

【1180】

実施例 238

((5S, 8S, 9S, 14S) - 11 - (2-クロロ-6-フルオロ-4-(ピリジン-2-イル)ベンジル) - 8 - (4-((6-(8-(2, 2-ジフルオロエチル)-

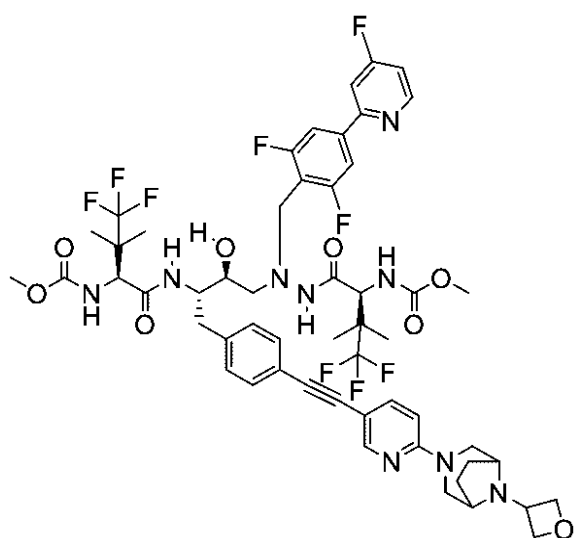
50

3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル) -16-フルオロ-5-(1-フルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-3, 6, 13-トリオキソ-2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル。中間体: I 1 a、A 7、P 2 6、および S 6 3。MS (ESI) m/z 1068.6 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.28 - 8.24 (m, 1H), 8.00 - 7.82 (m, 4H), 7.75 - 7.65 (m, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.31 - 3.95 (m, 15H), 3.66 (d, J = 15.6 Hz, 10H), 3.43 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.99 - 2.79 (m, 4H), 2.34 - 2.24 (m, 2H), 2.08 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.96 - 0.80 (m, 14H)。

10

【1181】

【化430】



20

【1182】

実施例 239

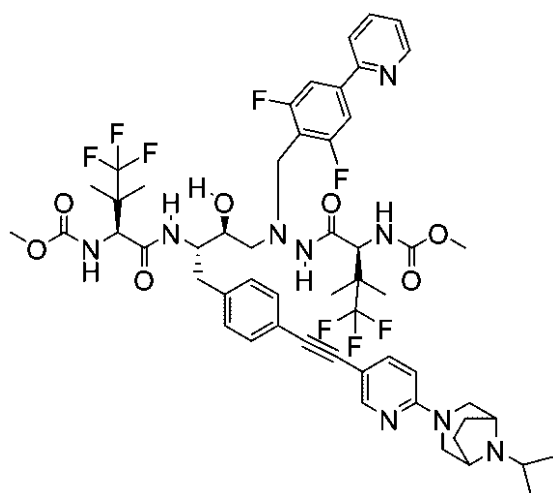
30

((5S, 8S, 9S, 14S)-11-(2, 6-ジフルオロ-4-(4-フルオロピリジン-2-イル) ベンジル)-16, 16, 16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15, 15-ジメチル-8-(4-(6-(8-(オキセタン-3-イル)-3, 8-ジアザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-3-イル) ピリジン-3-イル) エチニル) ベンジル)-3, 6, 13-トリオキソ-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサー-4, 7, 11, 12-テトラアザヘキサデカン-14-イル) カルバミン酸メチル。中間体: I 2、P 1 5、および S 3。MS (ESI) m/z 1134.4 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.65 (dd, J = 8.6, 5.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.78 - 7.61 (m, 5H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 3H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.53 (s, 1H), 4.44 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 19.5, 12.0 Hz, 4H), 4.17 (d, J = 14.3 Hz, 5H), 3.98 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (d, J = 16.2 Hz, 8H), 3.38 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.96 - 2.75 (m, 5H), 2.23 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 10H), 1.03 (s, 3H)。

40

【1183】

【化 4 3 1】



10

【1184】

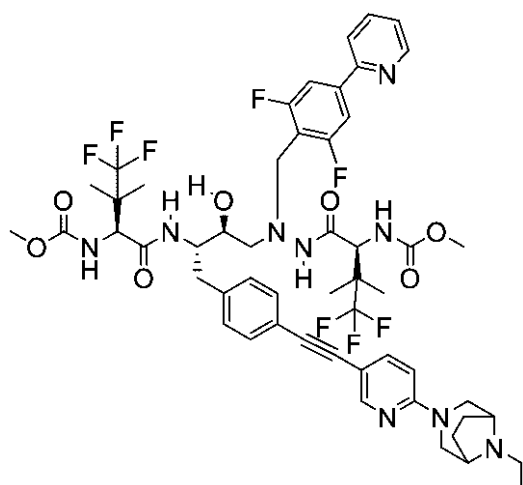
実施例 240

((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(2,6-ジフルオロ-4-(ピリジン-2-イル)ベンジル)-16,16,16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-8-(4-(6-(8-イソプロピル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-15,15-ジメチル-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサー-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル。中間体：I2、P28、およびS22。MS (ESI) m/z 1102.1 [M+H]⁺。

20

【1185】

【化 4 3 2】



30

【1186】

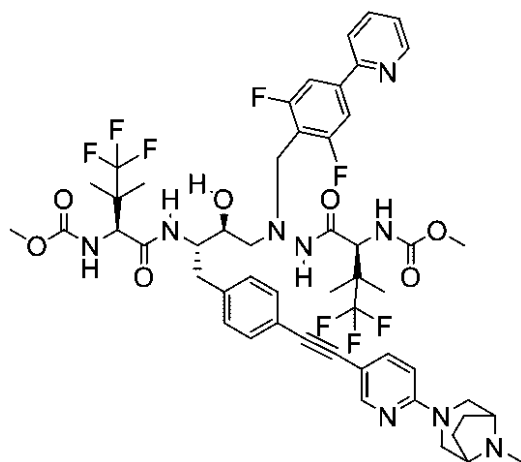
実施例 241

((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(2,6-ジフルオロ-4-(ピリジン-2-イル)ベンジル)-8-(4-(6-(8-エチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-16,16,16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサー-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル。中間体：I2、P28、およびS21。MS (ESI) m/z 1088.1 [M+H]⁺。

40

【1187】

【化 4 3 3】



10

【1188】

実施例 242

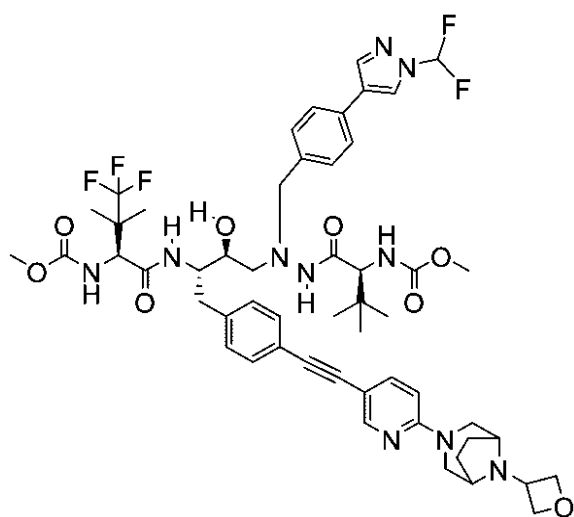
((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(2,6-ジフルオロ-4-(ピリジン-2-イル)ベンジル)-16,16,16-トリフルオロ-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-8-(4-(6-(8-メチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)ベンジル)-3,6,13-トリオキソ-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル)-2-オキサ-4,7,11,12-テトラアザヘキサデカン-14-イル)カルバミン酸メチル。中間体：I2、P28、およびS20。MS (ESI) m/z 1074.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.65 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 19.0, 11.6 Hz, 3H), 4.20 - 4.06 (m, 5H), 3.98 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.66 (d, J = 21.3 Hz, 8H), 3.26 (s, 1H), 2.91 (d, J = 7.9 Hz, 7H), 2.31 (s, 2H), 2.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 11H), 1.03 (s, 3H)。

20

30

【1189】

【化 4 3 4】



40

【1190】

実施例 243

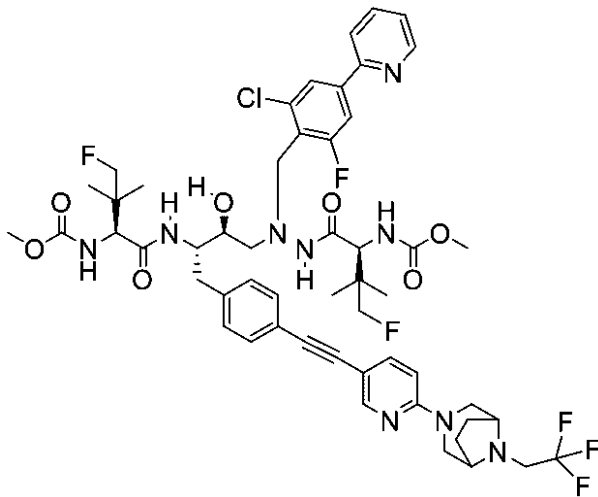
((5S, 8S, 9S, 14S) -11-(4-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)ベンジル)-9-ヒドロキシ-15,15-ジメチル-8-(4

50

－（（６－（８－（オキセタン－３－イル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンジル）－３，６，１３－トリオキソ－５－（１，１，１－トリフルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）－２－オキサ－４，７，１１，１２－テトラアザヘキサデカン－１４－イル）カルバミン酸メチル。中間体：Ｉ３、Ｐ９、およびＳ３。MS (ESI) m/z 1065.6 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.39 - 8.28 (m, 2H), 8.08 (d, J = 26.3 Hz, 2H), 7.70 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.88 - 6.73 (m, 2H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 4.81 (dd, J = 8.2, 5.0 Hz, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.37 (t, J = 13.2 Hz, 3H), 4.15 (s, 3H), 3.95 (t, J = 10.7 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 10.5 Hz, 5H), 3.62 (s, 3H), 3.38 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.23 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 1.09 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.76 (s, 10H)。

【１１９１】

【化４３５】



【１１９２】

実施例２４４

（（５Ｓ，８Ｓ，９Ｓ，１４Ｓ）－１１－（２－クロロ－６－フルオロ－４－（ピリジン－２－イル）ベンジル）－１６－フルオロ－５－（１－フルオロ－２－メチルプロパン－２－イル）－９－ヒドロキシ－１５，１５－ジメチル－３，６，１３－トリオキソ－８－（４－（（６－（８－（２，２，２－トリフルオロエチル）－３，８－ジアザビシクロ〔３．２．１〕オクタン－３－イル）ピリジン－３－イル）エチニル）ベンジル）－２－オキサ－４，７，１１，１２－テトラアザヘキサデカン－１４－イル）カルバミン酸メチル。中間体：Ｉ１ａ、Ａ７、Ｐ２６、およびＳ６２。MS (ESI) m/z 1086.4 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.67 - 8.62 (m, 1H), 7.99 - 7.80 (m, 5H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.59 - 7.51 (m, 1H), 7.44 (dd, J = 7.1, 5.1 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.30 - 3.96 (m, 10H), 3.90 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.77 - 3.46 (m, 10H), 3.23 - 3.11 (m, 3H), 2.99 - 2.80 (m, 5H), 2.08 - 1.98 (m, 3H), 1.78 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 0.95 - 0.80 (m, 12H)。

【１１９３】

COC(=O)N[C@@H](C(F)(F)F)C(=O)N[C@H](Cc1ccc(cc1)C#Cc2ccc(cc2)N3CC4CCOC4CC3)c(O)[C@H](Nc5cc(ccc5F)c6ccccc6)c7ccccc7

【 1 1 9 4 】

((5 S, 8 S, 9 S, 14 S) - 16, 16, 16 - トリフルオロ - 11 - (2 - フルオロ - 4 - (ピリジン - 2 - イル) ベンジル) - 9 - ヒドロキシ - 15, 15 - ジメチル - 8 - (4 - ((6 - (8 - (オキセタン - 3 - イル) - 3, 8 - ジアザビシクロ [3 . 2 . 1] オクタン - 3 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) ベンジル) - 3, 6, 13 - トリオキソ - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) - 2 - オキサ - 4, 7, 11, 12 - テトラアザヘキサデカン - 14 - イル) カルバミン酸メチル (A B C) 。中間体 : I 2、P 29、および S 3。MS (ESI) m/z 1098.7 [M +H]⁺。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.65 - 8.61 (m, 1H), 8.29 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 18.5, 7.8 Hz, 2H), 7.75 - 7.62 (m, 4H), 7.33 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.96 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 4.82 - 4.76 (m, 2H), 4.53 - 4.12 (m, 10H), 3.99 (d, J = 13.7 Hz, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.37 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 2.86 (dd, J = 31.3, 7.8 Hz, 4H), 2.22 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.18 - 1.05 (m, 9H), 0.94 (s, 3H)。

20

30

【 1 1 9 5 】

4. 生物学的アッセイ

MT-4 HIVアッセイ。

【 1 1 9 6 】

化合物を、これらがMT-4細胞中でHIV-1 (IIIB) の複製を阻害する能力について、ハイスループット384ウェルアッセイ形式で試験した。化合物を、384ウェルのポリプロピレンプレート内でDMSO中で系列希釈し(1:3)、そしてBiotek Micro FlowおよびAgilent ECHO音響ディスペンサーを使用して、完全RPMI培地(10%のFBS、1%のP/S)中で200倍にさらに希釈した。各プレートは、陰性対称(薬物対照なし)および5 uMのAZTの陽性対照と一緒に、8個までの試験化合物を含んだ。MT-4細胞を、RPMI(偽感染)またはHIV-1 (IIIB) 濃ウイルスストックの新鮮な1:250希釈物のいずれかの10 uLで、予め感染させた。感染および無感染のMT-4細胞を、完全RPMI培地でさらに希釈し、そしてMicro Flowディスペンサーを使用して、各プレートに加えた。加湿して温度制御したインキュベーター(37℃)内での5分間のインキュベーション後、ルシフェラーゼの量を定量するために、Cell Titer Glo (Promega)をこれらのアッセイプレートに添加した。EC₅₀およびCC₅₀の値を、ルミネッセンス信号の50%の低下を引き起こす化合物濃度として定義し、そして曲線の当てはめを作成するために、シグモイド用量応答モデルを使用して、計算した。特定の化合物についてのデ

40

50

ータを下記の表 1 に報告する。

【1197】

MT-4 HIV 高分解能抗ウイルスアッセイ

アッセイプロトコルは、下記の点を変更して、MT-4 抗ウイルスアッセイについて記載したものと同一である：各薬物を、2 シリーズの四連で、各シリーズについて異なる出発濃度を用いて行い、そして 19 回の 1.5 倍希釈を、プレートにわたって実施した。これにより、各化合物について 40 のデータ点の阻害曲線が得られる。データを解析し、そして Hill 係数を、Graph Pad Prism (San Diego, CA) で決定する。 EC_{95} を、式 $EC_{95} = (19)^{1 / \text{Hill 係数}} \times EC_{50}$ により決定した。HD 値を、代表例として特定の化合物について決定し、そして下記の表 5 に報告した。

10

【1198】

肝ミクロソーム安定性プロトコル

複数の試験化合物および 1 個の対照化合物（ベラパミル）を、3 つの異なる種において、二連のセットで試験した。

【1199】

一般条件：

試験化合物濃度：1 μ M；タンパク質濃度：0.5 mg/mL（イヌ、ラット、およびヒトの肝ミクロソームについて）；補因子：NADPH 再生系（NRS）溶液；時間点：2 分、12 分、25 分、45 分、および 65 分。

20

【1200】

反応組成物（各インキュベーションウェル内）は、以下を含む：

5 μ L の化合物（50 μ M のストック溶液、50：50 の ACN：H₂O）

25 μ L の NRS 溶液

6.25 μ L の 20 mg/mL 肝ミクロソーム

213.75 μ L の 100 mM KPO₄ (pH 7.4)

250 μ L の総体積

37 °C のインキュベーション温度で、NADPH 再生系の添加により反応を開始させ、各時間点で、25 μ L の反応混合物を取り出し、そして 225 μ L のクエンチ溶液（50 % の MeOH、25 % の ACN、25 % の H₂O、および内部標準として 200 nM のラベタロール）を含むプレートに添加した。プレートをボルテックスした後に、これらを 30 分間遠心分離して、タンパク質を除去した。約 100 μ L の上清を新たなプレートに取り出し、そして 150 μ L の水で希釈した。約 20 μ L のこの混合物を LC/MS/MS システムに注入して、化合物の応答を監視した。インビトロで測定した $t_{1/2}$ を使用して、Clint 値を計算した。データを下記の表 1 および図 1 に提示する。

30

【1201】

【表 1 - 1】

表 1

化合物	EC ₅₀ (nM)	ラット予測クリアランス (L/H/kg)	イヌ予測クリアランス (L/H/kg)	ヒト予測クリアランス (L/H/kg)
1	-	-		-
2	2.64			
3	6.95			
4	2.82			
5	4.37			
6	3.56	0.22		<0.11
7	3.61	0.21		<0.11
8	2.46			
9	10.13			
10	3.46			
11	3.72	0.18		0.18
12	3.11			
13	6.3			
14	4.39	1.13		0.66
15	4.22			

【 1 2 0 2 】

【表 1 - 2】

16	4.64	0.45		<0.11
17	7.24			
18	5	1.03		0.13
19	8.43	0.29		<0.11
20	4.39	0.18		0.34
21	2.32			
22	3.24			
23	4.82	0.22	0.21	<0.11
24	3.82			
25	3.19	1.41		0.16
26	4.24	1.6		<0.11
27	3.5			
28	4.56			
29	4.02			
30	4.44			
31	3.06	0.75		<0.11
32	2.65	0.59		<0.11
33	4.71			
34	5.26			
35	3.54	2.1	1.74	<0.11
36	3.68	0.27		<0.11
37	6.75	0.32		<0.11

10

20

30

40

【 1 2 0 3 】

【表 1 - 3】

38	6.13			
39	2.57	0.54		0.15
40	3.89	0.5		0.13
41	3.58			
42	3.18			
43	2.87	1.01	1.66	0.16
44	3.97	2.54		0.13
45	2.56	0.92		<0.11
46	4.34	0.19	1.64	<0.11
47	7.18			
48	114.29	0.18		<0.11
49	37.3			
50	4.31	<0.18		<0.11
51	2.8			<0.11
52	8.15	<0.18		0.14
53	2.98	0.2		0.51
54	8.47			
55	4.44			
56	3.59	0.19	1.47	0.17
57	2.91	<0.18		<0.11
58	4.79	0.24		<0.11
59	3.38	0.83		0.6

【 1 2 0 4】

10

20

30

40

【表 1 - 4】

60	3.42	0.65		0.12
61	4.11	<0.18		<0.11
62	8.83			
63	4.25	0.2	0.86	<0.11
64	5.4			
65	7.7			
66	14.52			
67	6.25	1.43		0.41
68	7.25	0.61		<0.11
69	3.24	<0.18		<0.11
70	4.79	<0.18		<0.11
71	3.37	<0.18	0.47	<0.11
72	5.19	<0.18		0.14
73	4.72	<0.18		0.13
74	6.79	0.2	1.53	0.17
75	3.41	0.21		<0.11
76	3.53			
77	2.49	0.25		<0.11
78	6.27	<0.18		<0.11
79	3.53	<0.18		<0.11
80	3.13			
81	4.39	0.39		<0.11

10

20

30

40

【 1 2 0 5 】

【表 1 - 5】

82	4.4	0.44		0.82
83	17.25			
84	3.23			
85	3.78	0.19		0.13
86	2.61	<0.18		<0.11
87	4.26	0.23		0.13
88	4.57	<0.18	1.63	<0.11
89	3.32	<0.18	1.67	<0.11
90	3.45	0.67		0.14
91	3.69			
92	3.72			
93	2.49	1.13		0.19
94	2.57			
95	2.44	1.39		0.38
96	2.33			
97	4.54	0.31		0.46
98	4.97	0.65		0.26
99	7.96	0.26		<0.11
100	7.96			
101	4.22	<0.18		<0.11
102	5.68	<0.18		0.18
103	4.84	0.32		0.16

10

20

30

40

【 1 2 0 6 】

【表 1 - 6】

104	4.97			
105	3.16			0.39
106	4.04			
107	2.23			1.1
108	7.23			
109	59.71			
110	30.8			
111	7.22			
112	4.45	0.32		<0.11
113	6.01			
114	5.1	0.28		<0.11
115	3.19	<0.18		0.12
116	2.79	0.39		0.19
117	4.15			
118	10.61			
119	3.66	0.27	1.35	<0.11
120	5.36	0.53		0.14
121	3.31	<0.18		<0.11
122	4.57			<0.11
123	4.16	<0.18		<0.11
124	6.32	0.5		<0.11
125				

10

20

30

40

【 1 2 0 7 】

【表 1－7】

126	4.13	<0.18		0.45
127	4.19	1.3		0.54
128	3.16	0.37		0.15
129	3.62			<0.11
130	3.41	<0.18		0.32
131	5.24			<0.11
132	18.24			
133	3.44	<0.18		<0.11
134	5.52	<0.18		<0.11
135	3.64			
136	3.85			
137	3.31			
138	2.32	0.95		0.17
139	3.92			
140	5.09			
141	6.68			
142	8.78			
143	7.79			
144	5.12			0.95
145	5.06			<0.11
146	8.17			<0.11
147	6.79			<0.11

10

20

30

40

【 1 2 0 8 】

【表 1－8】

148	6.95			
149	8.3			
150	5.86			
151	4.82			
152	6.16			
153				
154	4.81	<0.18		<0.11
155	8.95			
156	17.04			
157	4.53			
158	4.37	0.22		<0.11
159	3.83			<0.11
160	5700			
161	14			<0.11
162	12.25			
163	2.32			<0.11
164	7.89			
165	4.05	3.2		0.56
166	7.06			
167	4.97			<0.11
168	5.48	2.42		0.19
169	6.76			

【 1 2 0 9 】

10

20

30

40

【表 1 - 9】

170	4.13	<0.18		<0.11
171	4.59	0.215	0.27	<0.11
172	5.86			
173	2.55	1.2		<0.11
174	2.33	0.69		0.18
175	2.17	0.7		0.67
176	3.36	0.75		<0.11
177	8.12			
178	10.32			
179	3.55	0.27		0.33
180	3.69	<0.18		<0.11
181	8.5			
182	8.82			
183		-		-
184	3.66	<0.18		<0.11
185	2.58	0.31		0.32
186	4.74			<0.11
187	4.7			
188	9			
189	5.47			
190	7.06			
191	17.42			

10

20

30

40

【 1 2 1 0 】

【表 1 - 1 0】

192	2.89	0.36	1.04	0.22
193	2.78			
194	7.2			
195	2.76	0.52		0.12
196	10.54			
197	2.61	0.32		<0.11
198	2.19	0.33		<0.11
199	2.72	0.48	0.91	<0.11
200	4.36	0.19		<0.11
201	2.67	0.49		0.27
202	9.67			
203	5.02	1.09		0.32
204	3.18	0.48		0.19
205	5.25			
206	3.7	1.03		0.41
207	2.46	0.92		0.25
208	2.51	0.74		0.16
209	3.19	1.21		1.12
210	14.98	<0.18		0.18
211	5.75			
212	4.97	0.33		0.33
213	4.86			

10

20

30

40

【 1 2 1 1 】

【表 1 - 1 1】

214	12.33	<0.18		<0.11
215	18.21			
216	114.29			
217	113.31			
218	2.99	0.45		0.92
219	4.1	0.24	0.19	<0.11
220	7.66	0.34	0.46	<0.11
221	4.49	0.28	0.14	<0.11
222	12.93			
223	12.88			
224	4.12			
225	4.26			
226	14.93			
227	2.9			
228	1.66			
229	7.86	0.26		<0.11
230	3.97			
231	2.77			
232	2.47			
233	2.71	<0.18		<0.11
234	2.54			
235	16.74			

10

20

30

40

【 1 2 1 2 】

【表 1 - 1 2】

236	37.03			
237	4.89			
238	12.3			
239	4.45	<0.18		<0.11
240	5.62			
241	6.57			
242	3.45			
243	5.32			
244	19.53			
245	3.59			
DRV		2.8	1.2	1.2
ATV		3.7	1.4	1.07

【1 2 1 3】

3H ヒト予測クリアランスアッセイ：

特定の化合物について、トリチウム化アナログ (H^3) を調製して、これらのヒト予測クリアランスを増大した解像度でさらに決定した。これらの研究を、トリチウム化アナログを使用して、上に記載されたように実施した。これらの化合物からのデータは、下記の表 2 に見られ、そして図 1 に報告される (ATV および DRV はトリチウム化されていないことに留意のこと)。

【1 2 1 4】

【表 2 - 1】

表 2

化合物	3H ヒト予測クリアランス
23	0.07
36	0.1
46	0.04
51	0.11

【1 2 1 5】

【表 2 - 2】

58	0.05
88	0.08
73	0.09
75	0.11
89	0.08
101	0.08
112	0.11
153	0.43
170	0.05
171	0.02
173	0.14
176	0.09
199	0.15
208	0.11
239	0.13

10

20

【1 2 1 6】

薬物動態学的プロファイリング

30

イヌPK

試験物品を、I V注入投与については5 %のE t O H、5 5 %のP E G 3 0 0および4 0 %の水（p H 2、H C l）中に製剤化し、そして経口投与については5 %のエタノール、5 5 %のP E G 3 0 0、1 %のT w e e n 8 0および3 9 %の水（p H 2）中に製剤化した。各投与群は、3 匹の非ナイーブ雄性ビーグル犬からなった。投与時に、これらの動物を秤量すると9 ~ 1 2 k gであった。これらの動物を、用量投与の前に一晩、および投与後4 時間まで絶食させた。試験物品を、静脈内注入によって3 0 分間にわたり投与した。注入の速度を、各動物の体重に従って、0 . 5 m g / k gまたは1 . 0 m g / k gの用量を送達するように調節した。経口投与群については、試験物品を、経口栄養投与によって、2 m L / k gの用量体積で投与した。

40

【1 2 1 7】

連続的な静脈血サンプル（およそ1 . 0 m Lずつ）を、I V投与群の動物については、投与前、ならびに投与の0 . 2 5 時間後、0 . 4 8 時間後、0 . 5 8 時間後、0 . 7 5 時間後、1 . 0 時間後、1 . 5 時間後、2 時間後、4 時間後、8 時間後、1 2 時間後および2 4 時間後に、各動物から集めた。経口投与群については、血液サンプルを投与前、投与の0 . 2 5 時間後、0 . 5 0 時間後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後、1 2 時間後および2 4 時間に集めた。これらの血液サンプルを、抗凝固剤としてE D T A - K 2 を含むV a c u t a i n e r T Mチューブに集め、そして即座に氷上に置き、血漿の遠心分離まで氷上に置いておいた。L C / M S / M S 法を使用して、血漿中の試験化合物の濃度を測定した。ノンコンパートメント薬物動態学的分析を、血漿中濃度 - 時間

50

のデータに対して実施した。特定の化合物についてのデータを、図 2 および下記の表 3 に報告する。VSS = 見かけの分布体積、 $t_{1/2}$ = 半減期、F = 経口バイオアベイラビリティ。

【1218】

【表 3】

表 3

化合物	イヌ IV CL (L/HR/KG)	イヌ IV VSS (L/KG)	イヌ IV T _{1/2} (HR)	イヌ PO F (%)	イヌ PO 用量 (mg/kg)
58	0.47	6.34	13.8	18	2
63	0.28	2.4	8.16		
170	1.39	4.35	7.62	2.45	2
171	0.26	3.12	13.4	23	2
DRV	2.7	0.87	0.37	38	2
ATV	1.0	0.90	1.3	48	10

【1219】

ラット PK :

試験物品を、IV 注入投与については 5 % のエタノール、55 % の PEG 300 および 40 % の水 (pH 2) 中に製剤化し、そして経口投与については 5 % のエタノール、55 % の PEG 300、1 % の Tween 80 および 39 % の水 (pH 2) 中に製剤化した。各投与群は、3 匹の雄性ナイーブ SD ラットからなった。投与時に、これらの動物を秤量すると 0.27 ~ 0.32 kg であった。用量投与の前に、これらの動物を一晩絶食させた。試験物品を、静脈内注入によって 30 分間にわたり投与した。注入の速度を、各動物の体重に従って、0.5 mg/kg または 1.0 mg/kg の用量を送達するように調節した。経口投与群については、試験物品を、経口栄養投与によって動物に投与した。連続的な静脈血サンプル (およそ 0.30 mL ずつ) を、IV 投与群の動物については、投与前、ならびに投与の 0.25 時間後、0.48 時間後、0.58 時間後、0.75 時間後、1.5 時間後、3 時間後、6 時間後、8 時間後、12 時間後および 24 時間後に採取した。経口群の動物については、血液サンプルを投与前、投与の 0.25 時間後、0.50 時間後、1 時間後、2 時間後、4 時間後、6 時間後、8 時間後、12 時間後および 24 時間に採取した。これらの血液サンプルを、抗凝固剤として EDTA-K2 を含む Vacutainer TM チューブに集め、そして即座に氷上に置き、血漿の遠心分離まで氷上に置いておいた。LC/MS/MS 法を使用して、血漿中の試験化合物の濃度を測定した。ノンコンパートメント薬物動態学的分析を、血漿中濃度-時間のデータに対して実施した。

【1220】

特定の化合物についてのデータを、これに従って表 4 および図 3 に報告する。

【1221】

【表 4－1】

表 4

化合物	ラット IV CL (L/HR/KG)	ラット IV VSS (L/KG)	ラット IV T1/2 (HR)	ラット PO F (%)	ラット PO 用量 (mg/kg)
36	0.32	5.99	15.7	16.4	2.5
46	0.45	4.22	9.22	13	2.5
56	0.85	7.44	8.77	34.1	2.5
57	0.36	2.45	6.28	23.2	2.5
58	0.48	6.68	12.8	37.2	2.5
61	0.43	6.5	12.9	18.5	2.5
63	0.42	5.46	11.9	19	2.5
71	0.9	7.26	9.27	24.6	2.5
73	0.32	3.34	9.43	35	2.5
74	0.39	5.07	11.6	35.8	2.5
79	0.77	4.07	5.13	13.1	2.5
89	0.3	3.53	10.2	44.2	2.5
101	0.48	6.07	10	38.4	2.5
130	0.39	5.27	11.5	55.7	2.5
170	0.35	3.32	9.38	36.6	2.5
171	0.32	8.11	22.5	39	2.5

【 1 2 2 2 】

【表 4－2】

180	0.39	0.52	2.81	4.29	2.5
199	0.46	1.07	2.09	14.7	2.5
221	0.32	4.41	11.5	19.9	2.5
239	0.4	5.49	12.9	26.3	2.5
DRV	2.2	0.73	0.32	24	2.0
ATV	2.7	0.87	0.37	38	5.0

【 1 2 2 3 】

プロテアーゼ耐性スクリーニング。

【 1 2 2 4 】

特定の化合物についてのP I耐性変異体ウイルスに対する薬物EC₅₀値を、細胞変性効果(CPE)からの保護を測定する5日間のマルチサイクル細胞生存性アッセイで決定した。手短に述べれば、MT-2細胞を、 2×10^6 個の細胞/mLの密度で、WTまたは変異体ウイルスを用いて、0.01の感染多重度(MOI)で、培養物を37℃で3時間穏やかに揺動させることによりバルク感染させ、次いで三連で、96ウェルプレート(Corning Life Sciences, Tewksbury, MA, USA)に添加した。細胞を、10点の3倍系列薬物希釈物(0.5%の最終DMSO濃度)を含む完全RPMI培地中で、5%のCO₂中で37℃で5日間インキュベートした。この時間の後に、100μLのCell Titer-Glo試薬(Promega, Madison, WI, USA)を各ウェルに添加し、そしてそのルミネッセンス信号を、EnVisionプレートリーダー(Perkin-Elmer, Inc., Waltham, MA, USA)で定量した。HIVにより誘導される細胞殺傷からの50%の保護を誘導する薬物濃度として定義されるEC₅₀値を、四連で実施した最低3つの独立した実験から、XLFitTMソフトウェア(IDBS, Ltd., Guildford, Surrey, UK)および非線形回帰分析を使用して計算した。代表例として、実施例58の化合物(GSPI1)に関連するデータを、他のHIVプロテアーゼ阻害剤(アタザナビルおよびダルナビル)と比較して、下記の図4に提示する。

10

【1225】

MT-2細胞ウイルス突破アッセイ。

【1226】

20

MT-2細胞を、HIV-1_{IIIB}(Advanced Biotechnologies, Eldersburg, MD, USA)で、比較的高い感染多重度(MOI=0.05)で3時間感染させ、そして1つのウェルあたり 2×10^5 個の細胞で、24ウェルプレートにプレートした。薬物を16時間後に、これらのEC₅₀値の一定の倍数で、最低四連のウェルに添加した。3~4日ごとに、細胞を、EC₅₀値の同じ倍数の薬物濃度を含む新たに調製した細胞培養培地で希釈し(1:5)、そしてウイルスにより誘導される細胞変性効果(CPE)について、32日間にわたり監視した。無細胞ウイルス上清を、>80%のCPEを示すウェルから採取し、そしてさらに分析するまで、-80℃で凍結させて保存した。代表例として、実施例58の化合物(GSPI1)に関連するデータを、他のHIVプロテアーゼ阻害剤(アタザナビルおよびダルナビル)およびエファビレンツと比較して、下記の図5に提示する。

30

【1227】

突破ウイルスの遺伝子型分析。

【1228】

総RNAを、CPE陽性およびp24陰性のウェルのそれぞれからQiagen Viral RNA Isolationキット(Qiagen, Valencia, CA, USA)を使用して得た、無細胞上清から精製した。各薬物により標的化されるコード領域を、One-Step RT-PCR(Qiagen)により増幅させ、そしてその産物を、DNA配列決定に供した。配列変化を、入力ウイルス配列との整列により、Sequencher(Gene Codes Corp., Ann Arbor, MI, USA)を使用して同定し、そしてアミノ酸置換を決定した。

40

【1229】

平衡透析アッセイ

プールした血漿(少なくとも3匹の雄性および3匹の雌性由来)を、Bioreclamation IVTから得た。ナトリウムEDTAを抗凝固剤として使用した。10%の血漿を、1.5%(w/v)のナトリウムEDTAからなる0.133Mのリン酸バッファで希釈した。

【1230】

10%FBSからなるRPMI細胞培養培地は、Gilead Sciences, Inc.の生物学部門により提供された。

50

【1231】

血漿タンパク質結合アッセイ：研究を、二連または三連で、Dianorm Equilibrium Dialyser (Harvard Apparatus, Holliston MA) を使用して行い、各セルは、2つの1mLのPTFE半セルを分離する半透膜 (2.4cmの作業直径) からなった (Weder HG, Schildknecht J, Kesselring P. A new equilibrium dialyzing system. American Laboratory. 1971; 10: 15-21)。この研究の前に、この透析膜を、0.133Mのリン酸バッファ (pH 7.4) におよそ1時間浸漬した。1μMの化合物 (1mL) でスパイクした細胞培養培地および10%の血漿を、組み立てた透析セルのそれぞれの側に入れ、次いでこれらの透析セルを、37℃の水浴内でゆっくりと回転させた。平衡化期間の後に、両側からのマトリックス含有サンプルを、予め秤量したポリプロピレンチューブ内に取り出した。透析後の10%の血漿サンプルを、1mLのブランク細胞培養培地を含む遠心管内に移した。透析後の細胞培養培地サンプルを、1mLのブランク10%血漿を含む遠心管内に移した。全てのサンプルの重量を測定し、そして体積移動および回復の計算のために記録した。

10

【1232】

サンプルを、LC-MS内部標準物質を含む4倍体積の90% (v/v) のアセトニトリルおよび10% (v/v) のメタノールでの処理によって、脱タンパク質処理した。サンプルを15,000rpmで4℃で15分間遠心分離し、そしてその上清の200μLのアリコートを取り出し、そして等体積の水と混合した。サンプルを2分間ボルテックスし、次いでアリコート (10μL) をLC-MS/MS分析に供した。

20

【1233】

データ分析

血漿中对細胞培養培地中の分析物の結合比を、以下の等式：

$$\text{比} = C_{10\% \text{ 血漿}} / C_{\text{CCM}}$$

を使用して計算した。ここで $C_{10\% \text{ 血漿}}$ は、透析後の10%血漿中濃度 (PARにより決定される) であり、そして C_{CCM} は、透析後の血漿培養培地中濃度 (PARにより決定される) である。各濃度を、透析中に起こる透析セル内での液体体積の変化について、重量補正した。

【1234】

プロテアーゼKiアッセイ

阻害剤の効力を、蛍光原読み出しを用いる酵素アッセイを使用して測定した。100mMの酢酸アンモニウム (pH 5.3)、100mMのNaCl、1mMのEDTA、1mMのDTT、0.25mg/mLのBSAおよび1%のDMSOを含む反応バッファに、2.5nMの組換えHIVプロテアーゼおよび試験化合物を、様々な濃度のうちの1つで添加した。20分間の予備インキュベーション後、蛍光原基質 (2-アミノベンゾイル) Thr-Ile-Nle- (p-ニトロ) Phe-Gln-Arg (Bachem) を40μMの最終濃度まで添加することにより、酵素反応を開始させた。このアッセイ溶液の総体積は、100μLであった。この反応を、20分間にわたり、Tecan Infinite M1000プレートリーダーで、320nmの励起波長および420nmの検出波長を使用して測定した。進行曲線の傾きが、反応速度の尺度であった。反応速度を阻害剤濃度の関数としてプロットし、そしてそのデータを、Morrisonにより記載されたタイトバインディング等式 (Biochim. Biophys. Acta 1969, 185, 269-286) を使用して当てはめて、 K_i 値を得た。

30

40

【1235】

【表 5】

表 5: 化合物58、DRV、およびATVの効力

	化合物 58	ダルナビル	アタザナビル
Ki (nM)	0.060	<0.030	0.035
EC ₅₀ (nM)	6.8	7.2	9.7
Hill 係数	5.8	2.9	3.1
EC ₉₅ (nM)	11.4	19.9	25
タンパク質調節 EC ₉₅ (nM)	353	42	75

10

【図 1】

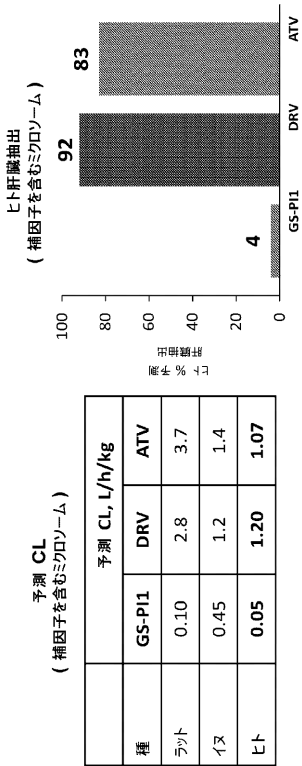


Figure 1

【図 2】

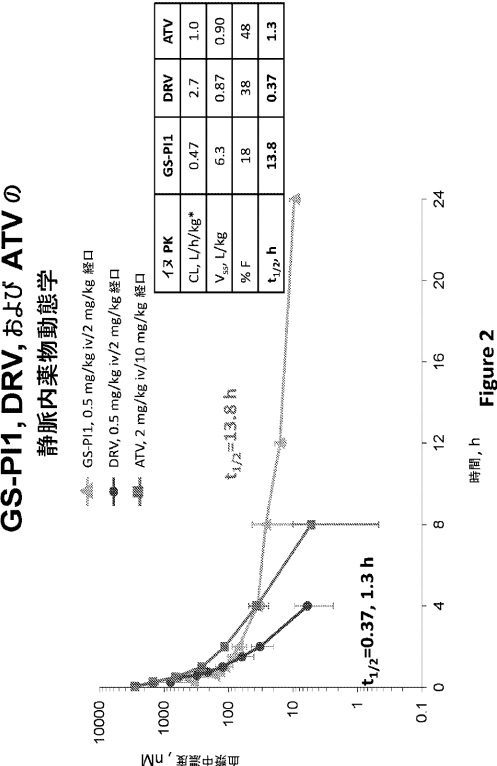


Figure 2

【図 3】

GS-PI1, DRV, および ATV の
静脈内薬物動態学

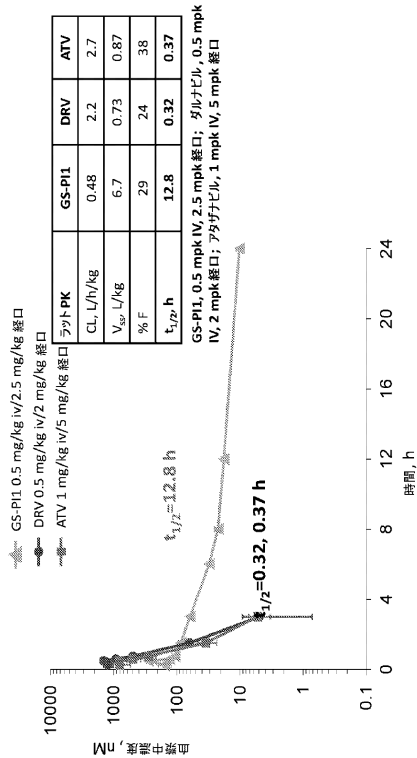
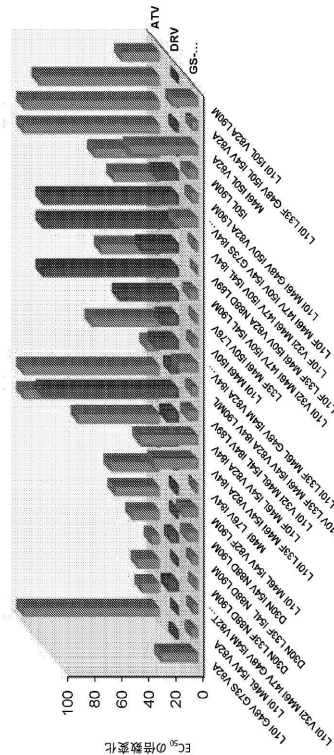


Figure 3

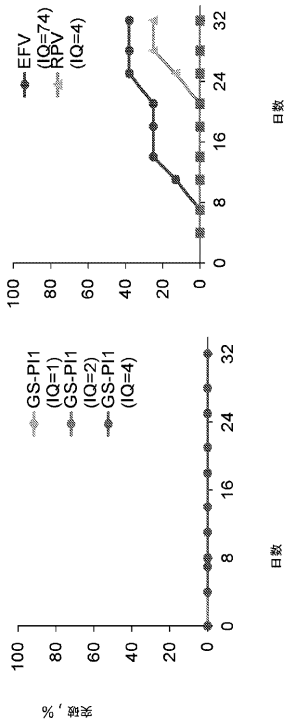
【図 4】

臨床的に関連する RAM についての野生型に対する倍数変化



【図 5】

耐性突破アッセイ



- GS-PI1 は1のIQで突破しない
- EFV および RPV はこれらの臨床的 IQ で突破する; ATV は突破しない

Figure 5

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 7
C 0 7 D 487/20	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 0
C 0 7 D 487/08	(2006.01)	C 0 7 D 487/20	
C 0 7 D 491/20	(2006.01)	C 0 7 D 487/08	
C 0 7 D 498/04	(2006.01)	C 0 7 D 491/20	
C 0 7 D 498/08	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 1 2 T
A 6 1 K 31/4439	(2006.01)	C 0 7 D 498/08	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/4985	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5386	(2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/496	(2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
A 6 1 K 31/444	(2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 P 31/18	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 31/18	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (72)発明者 ベーコン, エリザベス エム.
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 チン, エルバート
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 コッテル, ジェロミー ジェイ.
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 カタナ, アシュリー アン
アメリカ合衆国 オハイオ 44070, ノース オルムステッド, ナンシー ドライブ 6
599
- (72)発明者 カトウ, ダリル
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 リンク, ジョン オー.
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 シャピロ, ネイサン
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 トレホ マーティン, テレサ アレハンドラ
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 ヤン, ゼンユー
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

審査官 阿久津 江梨子

- (56)参考文献 特表2009-544613 (JP, A)
特表2007-516260 (JP, A)
特表2008-530045 (JP, A)
特表2009-544612 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 231/12
A61K 31/4439
A61K 31/444
A61K 31/496
A61K 31/4985
A61K 31/506
A61K 31/5386
A61K 45/00
A61P 31/18
A61P 43/00
C07D 401/12
C07D 405/04
C07D 405/14
C07D 471/04
C07D 487/04
C07D 487/08
C07D 487/20
C07D 491/20
C07D 498/04
C07D 498/08
CAplus/REGISTRY (STN)